

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**1,1-Diósidos de 1,2,5-Tiadiazol y 1,2,6-Tiadiazina : síntesis
ractividad y aplicaciones a la obtención de nuevos agentes
antihistamínicos H₂**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Elena Dávila Muro

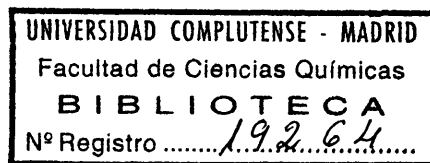
Madrid, 2015

ELENA DAVILA MURO

547
DAV



**1,1-DIOXIDOS DE 1,2,5-TIADIAZOL Y 1,2,6-TIADIAZINA:
SINTESIS, REACTIVIDAD Y APLICACIONES A LA OBTENCION DE
NUEVOS AGENTES ANTIHISTAMINICOS H₂**



**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS**

**DIRECTOR: VICENTE J. ARAN REDO
COLABORADOR CIENTIFICO DEL C.S. I.C.**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA**

MADRID, ENERO 1990

A mis padres

A Jaime

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	5
2.1. La histamina y el proceso de secreción ácida gástrica: Aproximación biológica	6
2.1.1. Funciones de la histamina	6
2.1.2. Fisiología de la secreción gástrica	8
2.1.3. Desarrollo de los antagonistas de los receptores H ₂ de histamina	10
2.2. Métodos de síntesis y reactividad de tiadiazoles y tiadiazinas	22
2.2.1. 1,1-Dióxidos de 1,2,5-tiadiazol	22
2.2.2. 1,1-Dióxidos de 1,2,6-tiadiazina	31
3. EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS	36
3.1. Síntesis de 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol y 1,2,6-tiadiazina	37
3.1.1. 1,1-Dióxidos de 3,4-diamino- y 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol y sus derivados	37
3.1.1.1. Síntesis del anillo: 1,1-Dióxido de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol	37
3.1.1.2. Reactividad de 1,1-dióxidos de aminotiadiazoles frente a nucleófilos: Reacciones de transaminación e hidrólisis	39
3.1.1.3. Estudio espectroscópico	47
3.1.2. 1,1-Dióxidos de 4-amino-3-imino y 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos y sus derivados	49
3.1.2.1. Síntesis del anillo: 1,1-Dióxidos de 4-amino-3-imino-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos	49
3.1.2.2. Hidrólisis de 1,1-dióxidos de 3-iminotiadiazoles a 3-oxo-derivados	52
3.1.2.3. Reactividad de 1,1-dióxidos de 3-oxotiadiazoles frente a aminas: Reacciones de transaminación y apertura del anillo	54

3.1.2.4. Reactividad de la cadena en posición 2 del anillo de 3-oxotiadiazol	60
3.1.2.5. Estudio espectroscópico	68
3.1.3. 1,1-Dióxidos de 3,5-diamino-1,2,6-tiadiazina 2-sustituidos y sus derivados	75
3.1.3.1. Síntesis del anillo	75
3.1.3.2. Reactividad frente a nucleófilos: Reacción de hidrólisis	77
3.1.3.3. Reactividad de la cadena en posición 2 del anillo de 1,2,6-tiadiazina	78
3.1.3.4. Estudio espectroscópico	80
3.2. Estudios de actividad antihistamínica H ₂	82
3.2.1. Consideraciones generales	82
3.2.2. Evaluación biológica de derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5- tiadiazol	84
3.3. Estudio de relaciones estructura-actividad en derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol	92
3.3.1. Consideraciones generales	92
3.3.2. Análisis conformacional	98
3.3.3. Estudio de lipofilia por HPLC	102
3.3.4. Correlaciones estructura-actividad	105
 4. CONCLUSIONES	 110
 5. PARTE EXPERIMENTAL	 112
5.1. Preparación de sulfamidas	114
5.2. Preparación de 3-tia- y 4-oxabutilaminas 4-sustituidas	118
5.3. Preparación de 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol	121
5.3.1. 1,1-Dióxido de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol	121
5.3.2. 1,1-Dióxidos de 3-alkilamino-4-amino-1,2,5-tiadiazol	123
5.3.3. 1,1-Dióxidos de 3,4-bis(alkilamino)-1,2,5-tiadiazol	124
5.3.4. 1,1-Dióxidos de 4-amino-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5- -tiadiazol 2-sustituidos	128
5.3.5. 1,1-Dióxido de 4-amino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol	132
5.3.6. 1,1-Dióxido de 3,4-dioxo-1,2,5-tiadiazol (sal dipotásica)	132

5.3.7. 1,1-Dióxidos de 4-alquilamino-2,3,-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol	133
5.3.8. 1,1-Dióxidos de 4-amino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos	137
5.3.9. 1,1-Dióxidos de 4-alquilamino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos	144
5.3.10. 1,1-Dióxidos de 4-arilamino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos	153
5.4. Preparación de 2-amino-2-(sulfamoilimino)acetamidas	157
5.5. Preparación de 1,1-dióxidos de 1,2,6-tiadiazina	159
5.5.1. 1,1-Dióxidos de 3,5-diamino-2 <i>H</i> -1,2,6-tiadiazina 2-sustituidos	159
5.5.2. 1,1-Dióxidos de 5-amino-2 <i>H</i> -1,2,6-tiadiazin-3-(4 <i>H</i>)-ona 2-sustituidos	163
5.6. Ensayos de actividad biológica	168
6. APENDICE I	171
7. APENDICE II	182
8. BIBLIOGRAFIA	191

1. INTRODUCCION

INTRODUCCION

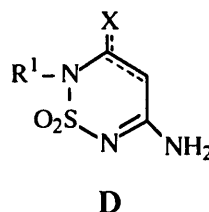
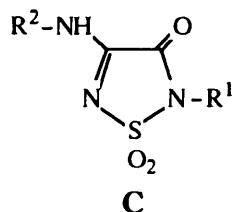
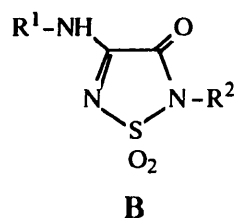
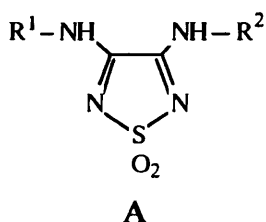
El descubrimiento de la **burimamida** por Black y colaboradores¹ en 1972 constituye el primer paso del desarrollo de los antagonistas de los receptores H₂ de histamina. Este compuesto, aunque de baja actividad, condujo por variación estructural a otros antagonistas más potentes. De hecho, la **metiamida**², y sobre todo la **cimetidina**^{3,4}, la **ranitidina**⁵ y la **famotidina**⁶ se han usado en los últimos años en el tratamiento de trastornos gástricos asociados a la hiperclorhidria. La eficacia clínica de estos compuestos ha supuesto un gran estímulo, que ha impulsado la obtención de otros fármacos de este tipo dotados de mayor actividad y duración de acción y con menores efectos secundarios.

Ya desde un principio, estos fármacos han presentado en su molécula tres claras unidades estructurales: un anillo heterocíclico básico o con una cadena lateral básica (a) unido, a través de una cadena de unión flexible (b), a un resto electroattractor polar (denominado genéricamente "equivalente a urea") (c). Parece ser que el que un fármaco de este tipo sea activo o no depende de una combinación afortunada de los tres fragmentos mencionados, sin que hasta ahora se hayan podido establecer conclusiones de largo alcance sobre relaciones estructura-actividad. Los conocimientos actuales de las características estructurales que pueden ser importantes en estos compuestos para su actividad biológica se han visto condicionados por la manera en que ha sido enfocado y analizado el problema en cada caso.

En la actualidad las modificaciones estructurales que se llevan a cabo se limitan prácticamente a cambios en el fragmento "equivalente a urea", sin que apenas varíen las otras dos unidades estructurales. El número y variedad de estructuras químicas ensayadas es muy grande, siendo una agrupación muy prometedora en este sentido el resto N-SO_n-N presente en la **famotidina** (n=2). Esta misma estructura, formando parte de un anillo de 1,2,5-tiadiazol está presente en algunos de los compuestos más activos descritos hasta ahora y todavía no comercializados^{7,8}.

Aprovechando la experiencia de nuestro grupo de trabajo en la química de los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol y 1,2,6-tiadiazina⁹, en el trabajo recogido en la presente Memoria se ha planteado la síntesis de una serie de antagonistas potenciales de los receptores H₂ de la histamina que contienen, como "equivalente a urea", el agrupamiento N-SO₂-N formando parte de uno de los mencionados anillos.

En el campo de los tiadiazoles, dado que su química no había sido plenamente explorada, se planteó llevar a cabo un estudio preliminar, tanto sobre la síntesis del mencionado anillo como de la reactividad de diferentes sustituyentes unidos a él. Aprovechando los conocimientos adquiridos en esta fase se planteó, a continuación, su aplicación a la preparación de las estructuras de los tipos A, B y C, antagonistas potenciales de los receptores H₂ de histamina.



Por otra parte, la química de las 1,2,6-tiadiazinas ha sido explorada de una manera más amplia y, en consecuencia, las únicas estructuras que creímos posible preparar fueron las de tipo D.

En los cuatro tipos de compuestos, los grupos R¹ representan las cadenas encontradas habitualmente en los antihistamínicos H₂ (combinaciones de los restos de las columnas primera y segunda de la figura 2, sección 2.1.3), mientras que X representa sustituyentes oxo o amino. Los grupos R², muy variados, permiten, junto con los sustituyentes X, modular aspectos de la molécula.

la tales como la lipofilia y el volumen estérico, la duración de acción, las posibles biotransformaciones, la excreción, etc..

El hecho de que los anillos representados sean "equivalentes a urea" adecuados puede deducirse de su carácter débilmente ácido, de su poder electroatractor y de su capacidad de formación de puentes de hidrógeno, propiedades todas ellas que se consideran necesarias en este tipo de fragmentos.

En la Memoria se hace, en primer lugar, una breve recapitulación de los conocimientos actuales, tanto sobre la fisiología de la secreción ácida gástrica como sobre la síntesis y reactividad de 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol y 1,2,6-tiadiazina. A continuación se exponen y discuten los aspectos químicos de nuestro trabajo, incluyendo la preparación de antagonistas potenciales de los receptores H₂ de histamina, y se finaliza con la evaluación biológica de algunos de nuestros compuestos y con los estudios llevados a cabo para intentar establecer correlaciones estructura-actividad. En estas dos últimas secciones nos ha parecido aconsejable incluir, bajo el título de "Consideraciones generales" diversos aspectos bibliográficos del tema que, por su especificidad, no han sido recogidos en el apartado dedicado a antecedentes generales.

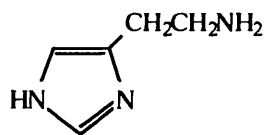
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.1. LA HISTAMINA Y EL PROCESO DE SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA: APROXIMACIÓN BIOLÓGICA

2.1.1. Funciones de la histamina

La histamina es uno de los pocos compuestos sintetizados y estudiados químicamente antes de que fuera reconocida su importancia biológica¹⁰. Hasta 1927 en que pudo aislarse e identificarse en diferentes tejidos, no se consideró un constituyente natural del organismo. Esta molécula se produce por descarboxilación del aminoácido histidina, reacción catalizada por la L-histidino-des-carboxilasa, y a pesar de su estructura química sencilla tiene importantes funciones biológicas.

Los primeros estudios farmacológicos descubrieron que la histamina estimulaba la contracción del músculo liso en el intestino y en los bronquios, y que tenía una intensa acción vasoconstrictora. También se describió que estimulaba la secreción ácida del estómago, creyéndose, no obstante, que éste era un proceso más patológico que fisiológico. Por todo ello ha sido el punto de partida de gran cantidad de investigaciones químicas y biológicas¹¹. Aunque en la actualidad se conoce tanto su implicación en los procesos alérgicos y en la secreción gástrica como su acción como transmisor ó modulador químico dentro del encéfalo, hubo que esperar hasta la síntesis de los primeros compuestos antihistamínicos¹² para que las múltiples actividades de la histamina pudieran ser comprendidas y analizadas.



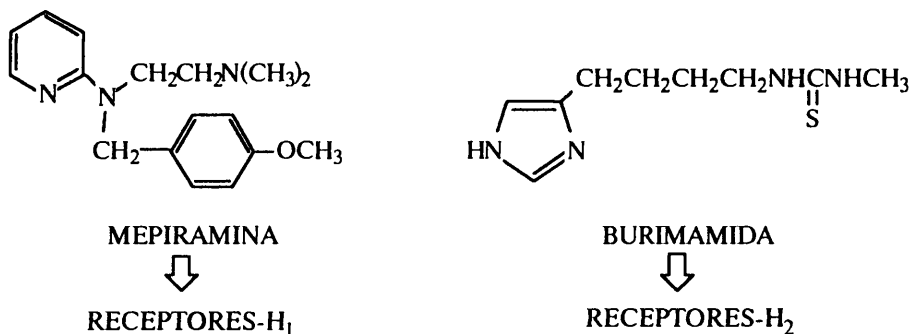
HISTAMINA

Inicialmente se consideró la histamina como una sustancia liberada en respuesta a estímulos nocivos y, por ello, los primeros compuestos antihistamínicos fueron destinados a atajar las manifestaciones tóxicas que provocaba. Ya entonces, y puesto que no todos sus efectos podían in-

hibirse con los antihistamínicos conocidos hasta el momento, se postuló¹³ que debía de haber más de un tipo de receptor para la histamina.

En 1966 Ash y Schild¹⁴ definieron los receptores H₁ de histamina como aquellos sensibles a la acción de la **mepiramina**, y dejaron abierta la cuestión de otros posibles receptores. Algunos de los efectos de la histamina, como la contracción de músculo liso en bronquios e intestino, están mediados por este tipo de receptor. En 1972 Black y colaboradores¹ publicaron el descubrimiento de la **burimamida** como el primer antagonista de receptores no H₁; observaron que este compuesto inhibía selectivamente la secreción gástrica inducida por histamina, permitiéndoles definir una segunda clase de receptores, los llamados receptores H₂.

Quedaron así establecidos dos tipos de antagonistas de la histamina que iban a tener distintas implicaciones clínicas, los antagonistas H₁ (como la mepiramina y otras aminas terciarias lipófilas) relacionados con el tratamiento de ciertas manifestaciones alérgicas, y los antagonistas H₂ (como la burimamida) que se relacionan con el control de la secreción gástrica.



Actualmente, la mayor parte de los efectos de la histamina pueden explicarse teniendo en cuenta estos dos tipos de receptores, sólo o en combinación. Sin embargo, no se sabe aún mediante que mecanismo actúa la histamina en uno u otro, puesto que prácticamente no se conoce nada de los receptores a nivel molecular. De todos modos, la estimulación de la secreción ácida gástrica de los mamíferos es el fenómeno en el que más claramente están implicados los receptores H₂ de histamina.

Recientemente¹⁵ se ha señalado la existencia de un tercer tipo de receptor, denominado receptor H₃, que parece que autoinhibe la actuación de la histamina en el cerebro.

2.1.2. Fisiología de la secreción gástrica

Las úlceras gástricas y úlceras duodenales (conocidas de forma general como úlceras pépticas)¹⁶ son erosiones localizadas en el epitelio del estómago y duodeno respectivamente, en las que quedan expuestas las capas internas de la mucosa a las secreciones ácidas y a la acción de la enzima proteolítica pepsina.

El estómago contiene diferentes tipos de células secretoras altamente especializadas (por ejemplo, las células parietales, encargadas de segregar ácido clorhídrico) controladas por el sistema nervioso y las hormonas. Aunque el mecanismo de la secreción es complejo y se han postulado varias teorías, la más aceptada parece ser la siguiente¹⁷:

La secreción gástrica de ácido se inicia con el estímulo alimenticio y es mediada por el sistema nervioso central a través del nervio vago que se ramifica por el estómago y el intestino delgado; el neurotransmisor que actúa por estimulación del nervio vago es la acetilcolina. Las ramificaciones de dicho nervio por la pared del estómago estimulan la secreción de la gastrina, a partir de células específicas G productoras de esta hormona peptídica. La presencia de comida en el estómago, además, induce una liberación adicional de gastrina, que pasa al torrente sanguíneo y llega a las células parietales donde actúa estimulándolas a segregar ácido clorhídrico (figura 1).

Además de la acetilcolina y la gastrina, se conoce un tercer mensajero implicado en la secreción de ácido gástrico, la histamina. La relación entre estos tres compuestos ha sido fuente de gran controversia entre los fisiólogos durante muchos años. Se ha postulado¹⁸ que la histamina es liberada de los histaminocitos por acción de estímulos vagales u hormonales (gastrina). Posteriormente

te, se fija a los receptores H_2 y se produce la activación de la adenilato ciclasa; el AMPc así formado actúa como un "segundo mensajero" intracelular, que va a las células epiteliales secretoras de la mucosa del estómago. La hidrólisis del ATP es la que proporciona la energía necesaria para la salida de los iones H^+ al lumen.

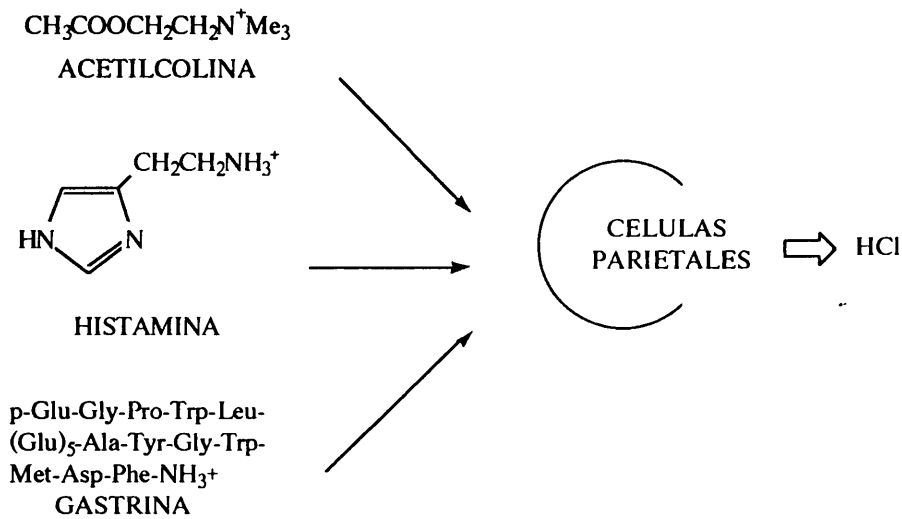


figura 1

El mecanismo por el cual las prostaglandinas (PGs) ejercen su efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica tampoco está claro. Se cree que existe un mecanismo regulador dual en el que la histamina y las PGs controlan el balance entre sustancias citoprotectoras (mucopolisacáridos) y la secreción gástrica de ácido. Tanto el receptor de PGs, en las células no parietales del epitelio gástrico, como los receptores H_2 de histamina, localizados en la superficie de las células parietales, se relacionan a través del AMPc por medio de la adenilato ciclasa. Las úlceras pépticas se producirían al romperse este equilibrio entre factores agresivos (secreción ácida) y factores defensivos, que protegen y reconstruyen la mucosa gástrica.

Durante muchos años el principal tratamiento médico para las úlceras pépticas fue el uso de antiácidos para neutralizar el ácido gástrico y reducir el efecto de la pepsina, de forma que la úlcera pudiera curarse; pero para lograr una neutralización real son necesarias grandes cantidades, que además pueden producir efectos secundarios. Por otra parte, la utilización de fármacos que blo-

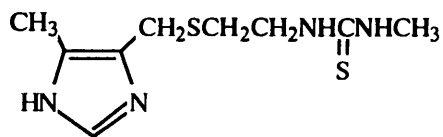
queen la acción de los mensajeros (como es el caso de los fármacos anticolinérgicos) y sus efectos en la estimulación de ácido, puede a la vez bloquear otras funciones fisiológicas y producir efectos no deseados.

2.1.3. Desarrollo de los antagonistas de los receptores H₂ de histamina

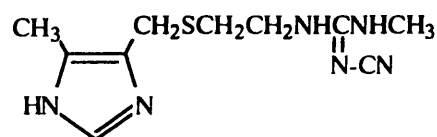
En 1960, con un mejor conocimiento de la fisiología de la secreción gástrica, varias compañías farmacéuticas iniciaron programas de búsqueda de inhibidores específicos de la acción de los mencionados mensajeros químicos. La idea de que las hormonas y las sustancias mensajeras actúan en sitios específicos que llamamos receptores, ha sido extremadamente valiosa para el desarrollo de nuevos fármacos. Estas sustancias tienen una individualidad química que es reconocida por el receptor de forma específica y todo este control químico es un proceso altamente selectivo. El diseño de compuestos que actúan en competencia con el sustrato natural para ocupar sus receptores es un medio potencial para lograr la especificidad de acción de un fármaco.

El primer antagonista de los receptores H₂ sintetizado, la **burimamida**¹, se obtuvo a partir de un programa de investigación de los laboratorios Smith Kline & French (SK&F) basado en el desarrollo de moléculas similares a la histamina para mantener la afinidad por los mencionados receptores, pero que al mismo tiempo pudiera producir la supresión de sus efectos.

La burimamida inhibe la secreción gástrica de ácido estimulada por histamina cuando se administra por vía intravenosa, pero es muy poco activa por vía oral. Por modificaciones estructurales de la burimamida (introducción de un átomo electronegativo en la cadena lateral, introducción de un grupo metilo en posición 4(5) del imidazol) se llegó a la **metiamida**². Este compuesto es 10 veces más activo que el anterior en experimentos con animales y además presenta buena actividad por vía oral en el hombre. Sin embargo, su desarrollo tuvo que abandonarse al observar que aparecían casos de agranulocitosis en pacientes tratados con este compuesto.



METIAMIDA



CIMETIDINA

La búsqueda de nuevos compuestos con actividad antagonista H_2 semejante a la metiamida pero sin sus efectos secundarios no deseados, condujo a la sustitución del resto tiourea por el grupo cianoguanidina (ambos son grupos polares y de geometría similar, presentan un coeficiente de partición semejante y son de acidez parecida). Así se obtuvo la **cimetidina**^{7,8}, usada en el tratamiento efectivo de trastornos relacionados con la secreción gástrica (úlceras gástricas, úlcera duodenal, etc.) desde su aparición en el mercado en 1976.

Los primeros estudios estructura-actividad¹⁹ realizados en los laboratorios SK&F sobre la cimetidina y sus análogos señalaron la aparente importancia de tres fragmentos estructurales característicos presentes en estos compuestos (figura 2):

- un resto heterocíclico básico (como el anillo de imidazol presente en la cimetidina),
- una cadena de unión flexible (especialmente $-CH_2SCH_2CH_2-$), y
- un resto polar, plano, conteniendo un sistema electrónico π , con capacidad para formar puentes de hidrógeno (como dador o como aceptor), denominado genéricamente "equivalente a urea" (como el resto tiourea en la burimamida y metiamida o el resto cianoguanidina en la cimetidina).

Posteriores investigaciones en otros laboratorios han permitido obtener compuestos activos como antagonistas H_2 de histamina muy distintos estructuralmente. Para facilitar su estudio los hemos agrupado en tres apartados:

- a) compuestos que contienen una cadena de unión flexible
- b) compuestos conformacionalmente restringidos
- c) estructuras simétricas.

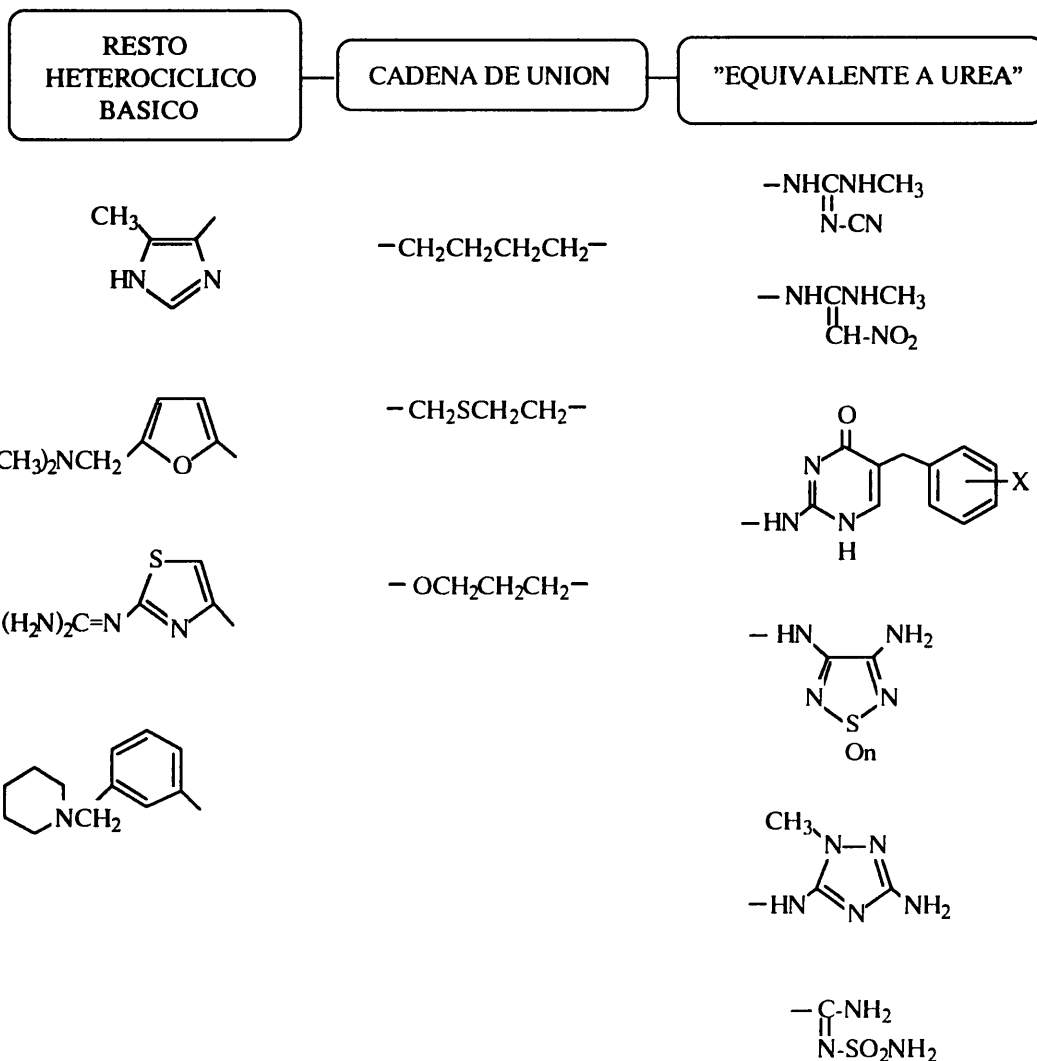


figura 2

a) Compuestos que contienen una cadena de unión flexible

Se pueden representar de forma general como se ve en la figura 2; según la naturaleza del resto heterocíclico básico, existen cuatro series principales de compuestos:

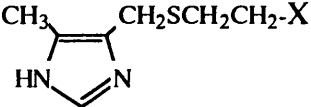
- Derivados de imidazol:

El más representativo de los compuestos de este grupo es la **cimetidina**^{3,4} (figura 3), que es tan activa como la metiamida en la inhibición de la secreción gástrica estimulada por histamina pero

sin sus efectos secundarios. Sin embargo, presenta una relativamente corta duración de acción, por lo que son necesarias dosis frecuentes; además, se ha observado que tiene actividad antiandrogénica en el hombre en tratamientos prolongados. La presencia del anillo de imidazol en la cimetidina hace que este compuesto pueda también inhibir el sistema citocromo P-450-oxigenasa del hígado, debiéndose evitar su administración conjunta con aquellos fármacos normalmente metabolizados por este enzima (warfarina, diazepam, etc.). Se ha publicado también que la cimetidina puede causar estados de confusión mental en pacientes de edad avanzada.

Otro fármaco con mayor selectividad de acción y más activo es el propargil derivado etintidina²⁰, desarrollado por los laboratorios Bristol; su duración de acción, sin embargo, es muy

Derivados de IMIDAZOL



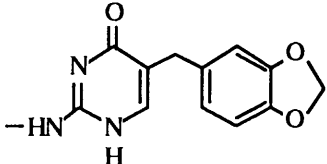
NOMBRE	X
METIAMIDA ² SK&F 92058	$\begin{array}{c} \text{—NHCNHCH}_3 \\ \\ \text{S} \end{array}$
CIMETIDINA ^{3,4} SK&F 92334	$\begin{array}{c} \text{—NHCNHCH}_3 \\ \\ \text{N-CN} \end{array}$
ETINTIDINA ²⁰ BL 5641A	$\begin{array}{c} \text{—NHCNHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{N-CN} \end{array}$
SK&F 92456 ²¹	$\begin{array}{c} \text{—NHCNHCH}_3 \\ \\ \text{CH-NO}_2 \end{array}$
OXMETIDINA ²² SK&F 92994	

figura 3

corta. Poco después de la aparición de la cimetidina, se obtuvo el derivado SK&F 92456²¹, con un resto diaminonitroetano como "equivalente a urea", que no mejoraba la actividad. Estudios posteriores permitieron obtener la oxmetidina (SK&F 92994)²², en la que el mencionado grupo está sustituido por un resto de 5-piperonilisocitosina. Este compuesto es 16 veces más potente que la cimetidina, pero su desarrollo tuvo que ser abandonado al observar casos de sensibilidad hepática en algunos pacientes.

Se han hecho estudios de sustitución del anillo de imidazol²³ en las estructuras anteriores por otros heterociclos como tiazol, isotiazol y piridina, y los resultados obtenidos parecen confirmar el bioisosterismo existente entre esos grupos.

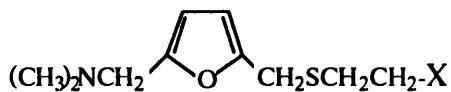
- Derivados de dimetilaminometilfurano:

En 1982 investigadores de los laboratorios Glaxo²⁴ estudiaron la posibilidad de que el anillo básico de imidazol en la cimetidina no fuera esencial para mostrar actividad antagonista H₂. Buscando entonces sistemas cíclicos alternativos que contuvieran la función básica en una cadena lateral, encontraron que la sustitución del anillo de imidazol por un resto de dimetilaminometilfurano daba lugar a moléculas muy activas (figura 4). Entre ellas destaca la ranitidina⁵, sustancialmente superior a su análogo imidazólico SK&F 92456.

La ranitidina es más activa que la cimetidina en la inhibición de la secreción gástrica estimulada por histamina y aunque en ambos compuestos el tiempo de inhibición es semejante, la elevada selectividad de acción del primero hace que sea bien tolerado y que presente muy baja incidencia de efectos secundarios. Por ello, desde su aparición en el mercado, ha ido sustituyendo a la cimetidina en el tratamiento de los trastornos asociados a la hiperclorhidria gástrica.

En posteriores investigaciones de los laboratorios SK&F se combinó el anillo de dimetilaminometilfurano con un resto de picolilmetilisocitosina para dar lugar al potente antagonista SK&F 93479²⁵. Este compuesto, dotado de mayor duración de acción que la cimetidina *in vivo* produce, sin embargo, lesiones en la mucosa gástrica cuando se administra a pacientes humanos.

Derivados de FURANO



NOMBRE	X
RANITIDINA ⁵ AH 19065	$ \begin{array}{c} \text{—NHCNHCH}_3 \\ \parallel \\ \text{CH-NO}_2 \end{array} $
BMY 25271 ^{7,8}	
LUPITIDINA SK&F 93479 ²⁵	
CM 57755 ²⁶	

figura 4

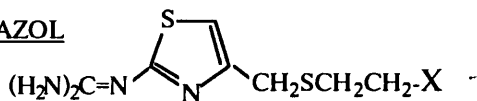
Recientemente ha aparecido un nuevo derivado, denominado **CM 57755**²⁶ y desarrollado por los laboratorios Sanofi-Midi (Milán), que presenta un resto de nicotinamida N-óxido como "equivalente a urea". Este derivado tiene mayor duración de acción que la ranitidina, pero es menos activo como antagonista H₂.

En 1982 fue publicada de forma simultánea, por investigadores de Bristol⁷ por una parte y de Merck Sharpe & Dohme⁸ por otra, la utilización de restos de 1-óxido o 1,1-dióxido de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol como "equivalente a urea". Estos compuestos, entre los que podemos mencionar el denominado **BMY 25271**, son muy activos como antagonistas H₂ y en la actualidad se encuentran en estudio por parte de dichos laboratorios.

- Derivados de guanidinotiazol:

La sustitución del anillo de imidazol de la cimetidina por un resto de guanidino tiazol fue el resultado de un programa de screening realizado por los laboratorios ICI, que condujo a la **tiotidina** (ICI 125211)²⁷. Este compuesto, aunque muy potente, origina lesiones en la mucosa gástrica en tratamientos prolongados.

Derivados de GUANIDINOTIAZOL



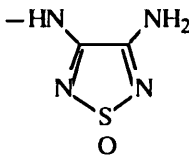
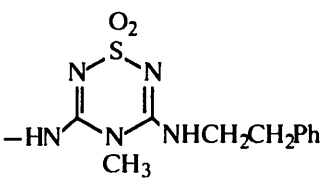
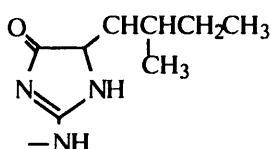
NOMBRE	X
TIOTIDINA ²⁷ ICI 125211	$\begin{array}{c} -NHCNHCH_3 \\ \\ N-CN \end{array}$
NIZATIDINA ²⁸ LY 139037	$\begin{array}{c} -NHCNHCH_3 \\ \\ CH-NO_2 \end{array}$
BL 6341A ^{8,29}	
FAMOTIDINA ^{6,31} YM 11170	$\begin{array}{c} -C-NH_2 \\ \\ N-SO_2NH_2 \end{array}$
E 821308 ³⁰	
E 82980 ³⁰	

figura 5

Un análogo estructural de la ranitidina es la **nizatidina**²⁸ (figura 5) desarrollada por los laboratorios Lilly. El resto guanidinothiazol aparece en otros compuestos activos, con estructuras químicas muy diversas, como el BL 6341A^{8,29} y los derivados E 821308³⁰ y E 82980³⁰ de los laboratorios Hoechst, que están en fase de desarrollo. Dentro de este grupo hay que destacar, sobre todo, la **famotidina**^{6,31}, recientemente comercializada por los laboratorios Yamanouchi. Este compuesto contiene una sulfamoylamidina como "equivalente a urea" y es unas 38 veces más potente que la cimetidina.

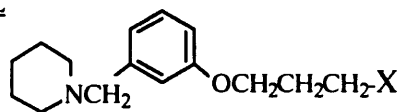
La famotidina inhibe la secreción de ácido a menores dosis y durante un tiempo efectivo mayor que los fármacos utilizados hasta ahora en terapia antiulcerosa; además se ha visto que no altera los niveles de prostaglandinas (PGs) y fosfolipasas (PLasas) de la mucosa gástrica³², evitándose así los problemas de lesiones observados con otros compuestos activos.

- Derivados de piperidinometilfenol:

La posibilidad de sustituir el anillo furánico de la ranitidina por un fenóxido, es decir, colocando al átomo de oxígeno en una posición exocíclica ha sido estudiada por investigadores de los laboratorios Glaxo . Aunque se han preparado derivados conteniendo cadenas dialquilaminometílicas en diferentes posiciones del anillo fenólico, los mejores resultados se han obtenido con los compuestos que, como la **lamtidina**^{33,34} y la **loxtidina**³⁵, contienen un grupo piperidinometilo en posición *meta* (figura 6).

Estos resultados han sido utilizados posteriormente por otros laboratorios para desarrollar los compuestos denominados TZU 0460³⁶, TAS³⁷, BMY 25260 = L 643441^{7,8,38}, BMY 25368³⁹ y Wy 45086⁴⁰. Parece que el resto piperidinometilfenóxido confiere a estos compuestos una elevada afinidad por los receptores H₂. Aunque presentan cinéticas de interacción diferentes según el "equivalente a urea", en general todos inhiben la secreción gástrica de forma muy efectiva, produciendo aparentemente un bloqueo casi irreversible de los mencionados receptores.

Derivados de PIPERIDINOMETILFENOL



NOMBRE	X
LAMTIDINA ^{33,34} AH 22216	
LOXTIDINA ³⁵ AH 23844	
TZU 0460 ³⁶	-H _N COCH ₂ OCOCH ₃
TAS ³⁷	
BMY 25260 ^{7,38} L 6434412 ⁸	
BMY 25368 ³⁹	
Wy 45086 ⁴⁰	

figura 6

En estas cuatro clases de antagonistas H₂ se ha visto que la contribución del "equivalente a urea" a la afinidad por el receptor es mucho más sensible a cambios estructurales en la serie de los derivados imidazólicos que en la de los guanidinotiazoles o piperidinometilfenoles. En las dos

últimas, el resto heterocíclico parece aportar una mayor contribución a la afinidad que en el caso de los derivados de imidazol, lo que indica que incluso no todos los sistemas heterocíclicos actúan químicamente igual frente al receptor.

b) Compuestos conformacionalmente restringidos

Un hecho interesante en el estudio de nuevos antagonistas H_2 de histamina fue el encontrar que la cadena flexible de cuatro átomos que conecta el resto heterocíclico con el "equivalente a urea" podía sustituirse por una estructura rígida de tipo bencenoide. De esta forma se llegó a compuestos diarílicos activos, como el análogo de tiotidina ICI 127032^{41,42} (figura 7) o el análogo de cimetidina⁴² en el que se ha sustituido la cadena $-CH_2SCH_2CH_2-$ por un grupo *m*-fenileno con aumento de la capacidad antagonista. Parece haber un alto grado de especificidad estereoquímica en estos derivados diarílicos, ya que los isómeros conteniendo los radicales *o*- y *p*-fenileno no son activos. Sin embargo, el que los análogos *cis*-1,3-ciclohexánico y -ciclopentánico del ICI 127032

NOMBRE	ESTRUCTURA
ICI 127032 ^{41,42}	
MIFENTIDINA ⁴³ DA 4577	
44	

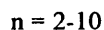
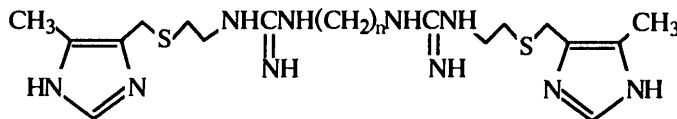
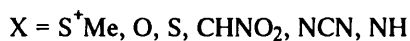
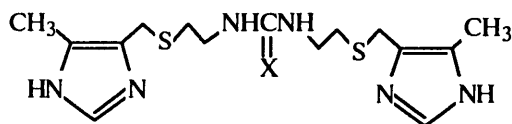
figura 7

sean activos parece confirmar que la importancia de los efectos estéricos es mayor que la de los efectos electrónicos.

Otro compuesto diarílico es la **mifentidina**⁴³, que contiene un resto de formamidina como "equivalente a urea"; en este caso, al contrario de lo que ocurría en el anterior, el isómero más activo es el que contiene el grupo *p*-fenileno. Un tercer tipo de estructura diarílica es la aminotriazolilpiridina representada en la figura 7, diseñada por Lipinski⁴⁴ por modelización de la cimetidina.

c) Estructuras simétricas

La consideración de estructuras simétricas surgió de observar que la cimetidina presenta funciones amidina en los extremos de la molécula, una formando parte del anillo de imidazol y la otra del resto cianoguanidina. Esto llevó al diseño de compuestos con dos restos heterocíclicos unidos al "equivalente a urea"⁴⁵ cuya actividad antagonista H₂ sólo se vió ligeramente incrementada, en general, respecto a la de los productos en que se inspiraban.



También se han introducido dos heteroalquilguanidinas en las posiciones extremas de una cadena alquílica⁴⁶, obteniéndose así una serie de estructuras simétricas muy activas, cuyo óptimo

parece corresponder a la que contiene un resto de octano (n=8).

El que estas estructuras simétricas sean activas parece indicar que, al igual que ocurre en muchas enzimas, la unidad funcional no es el receptor H₂ aislado sino una agrupación supramolecular (dímeros, etc.), en la que los centros activos se hallan a distancias relativamente cortas. Parece ser que algo similar ocurre con los receptores H₁ de histamina.

Desde otro punto de vista, los antagonistas de los receptores H₂ conocidos hasta ahora pueden clasificarse en dos grupos generales:

Un primer grupo comprende aquellos compuestos que interaccionan con los receptores H₂ de forma competitiva, se eliminan fácilmente por lavado, y se consideran de relativamente corta duración de acción en ensayos *in vivo*; dentro de este grupo estarían cimetidina, ranitidina, etintidina, oxmetidina, famotidina y mifentidina.

El segundo grupo está formado por aquellos compuestos que no manifiestan una actividad competitiva clásica, se enlazan fuertemente a los receptores H₂, no son eliminados fácilmente por lavado y presentan una duración de acción elevada. Dentro de este grupo estarían lupitidina, CM 57755, BMY 25271, BL 6341A, lamtidina, loxtidina, BMY 25260 y BMY 25368.

La aparición de efectos secundarios, tales como lesiones en la mucosa gástrica, en el tratamiento con estos últimos compuestos limita mucho su desarrollo como fármacos eficaces. Además, estudios clínicos recientes sugieren que una única dosis que controle la secreción gástrica nocturna es más eficaz en el tratamiento de la úlcera que el mantener una inhibición completa prolongada⁴⁷. Por todo ello, en la actualidad se tiende a buscar compuestos con gran actividad antagonista H₂ y con una duración de acción intermedia.

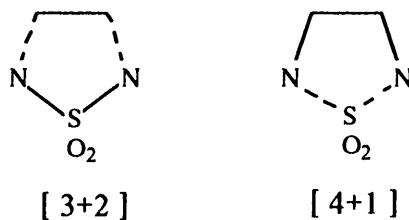
2.2. METODOS DE SINTESIS Y REACTIVIDAD DE 1,1-DIOXIDOS DE 1,2,5-TIADIAZOL Y 1,2,6-TIADIAZINA

Al existir una revisión reciente⁹ que cubre diversos aspectos de la química tanto de estos heterociclos como de otros conteniendo la agrupación N-SO₂-N, sólo se van a comentar aquí estos aspectos de un modo breve, insistiendo especialmente en aquellos puntos más directamente relacionados con la utilización de los mencionados heterociclos como "equivalentes a urea" en la síntesis de antagonistas de los receptores H₂ de la histamina.

2.2.1. 1,1-Dióxidos de 1,2,5-tiadiazol

A. Síntesis

La mayoría de los métodos de síntesis de estos compuestos parten de estructuras no cíclicas y siguen estrategias parecidas, generalmente basadas en la reactividad de sulfamidas o en la del cloruro de sulfurilo. Los métodos de síntesis de 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol a partir de otros compuestos heterocíclicos son, por otra parte, muy escasos. Según los productos de partida utilizados podemos agrupar los procedimientos sintéticos en varios grupos:

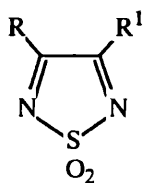


a) A partir de fragmentos [3+2]:

Todas estas síntesis utilizan sulfamida o sulfamidas N-sustituidas como fragmento de tres átomos que incorpora el grupo N-SO₂-N. Una subdivisión de este tipo de procedimientos puede basarse en la naturaleza de los productos que aportan el fragmento de dos átomos de carbono.

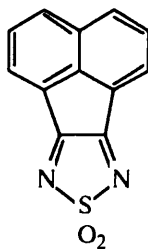
- Glioxal, α -dicetonas y α -hidroxicetonas:

La adición de sulfamida a glioxal para dar 1,1-dióxido de 3,4-dihidroxi-1,2,5-tiadiazolidina ha sido publicada en algunas patentes⁴⁸. Gran número y variedad de α -dicetonas^{49,50,51} han sido condensadas con sulfamida, tanto en condiciones de catálisis ácida como básica, para dar lugar a dióxidos de tiadiazol sencillos o condensados tales como 1, 2 y 3.

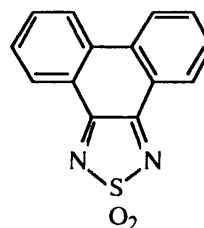


1 R = R¹ = Ar, Me

1a R = R¹ = Ph

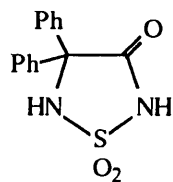


2

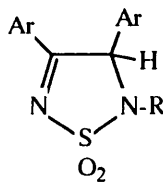


3

La reacción de sulfamida con bencilo en condiciones ácidas o débilmente básicas conduce al 3,4-difenilderivado 1a⁴⁹; en condiciones de catálisis básica usando hidróxido potásico concentrado se obtiene el 3-oxo-4,4-difeniltiadiazol 4⁵⁰, a través de una transposición. Por un método similar la reacción de benzoínas con sulfamida conduce a los 1,1-dióxidos de tiadiazolina 5⁴⁹.



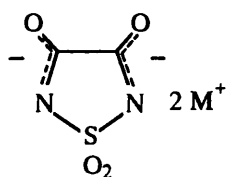
4



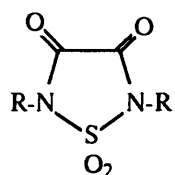
5 R = H, n-Bu

- Derivados del ácido oxálico:

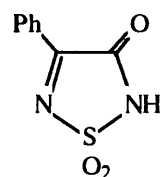
Carmack y colaboradores han publicado la condensación de oxalato de etilo con sulfamida en presencia de bases⁵², demostrando la naturaleza cíclica de las sales de 3,4-dioxo-1,2,5-tiadiazol resultantes 6 (M=Na⁺ o K⁺). El tratamiento de la sal potásica 6b o de la argéntica 6c con resina de intercambio iónico o con sulfuro de hidrógeno respectivamente, conduce al dioxocompuesto 7a⁵².



6a M = Na
6b M = K
6c M = Ag



7a R = H
7b R = Me

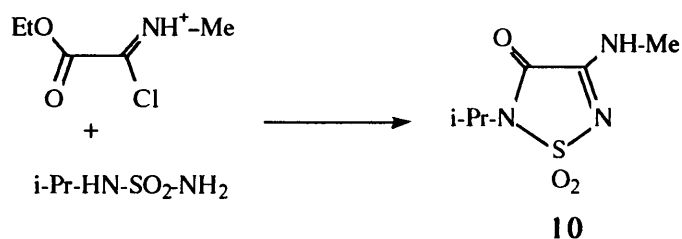
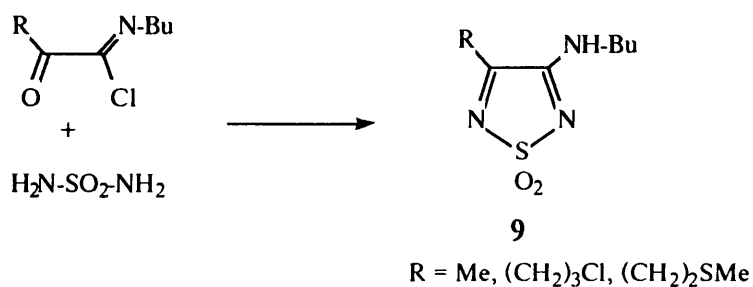


8

La acilación de la N,N-dimetilsulfamida con cloruro de oxalilo⁵³ conduce al 3,4-oxotiazolidin-2(1H)-ona 2,5-disustituido **7b**, compuesto preparado anteriormente por Carmack y col.⁵² utilizando dos métodos distintos que implicaban transformaciones de un derivado de tiadiazol previamente formado.

- Otros compuestos:

La condensación de fenilglioxilato de etilo con sulfamida⁵⁴ conduce al 1,1-dióxido de 3-oxo-4-feniltiadiazolina **8**. Los 1,1-dióxidos de tiadiazol aminosustituidos **9** y **10** se obtienen, respectivamente, a partir de sulfamidas y cloruros de α -cetoimidoilo⁵⁴ o sales de cloro(etoxicarbonil)metiliminio⁵⁵ (esquema 1).

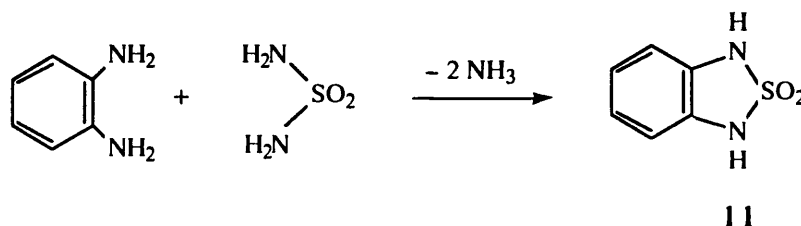


ESQUEMA 1

b) A partir de fragmentos [4+1]:

Estos métodos parten de sulfamidas o de cloruro de sulfurilo como fragmento que incorpora el grupo SO₂. Como compuestos que aportan el fragmento de cuatro átomos se han utilizado, en general, etilendiaminas, *o*-fenilendiaminas, 2-aminonitrilos y α -diiminas.

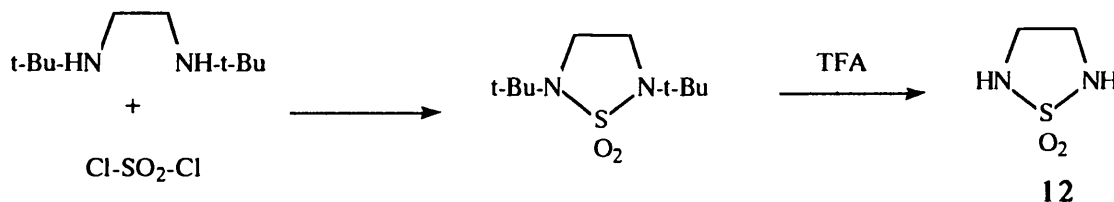
Así, la reacción de *o*-fenilendiaminas con sulfamida^{56,57,58,59} ha permitido obtener los benzo-tiadiazoles **11** (esquema 2). Este proceso, basado en las reacciones de transaminación de la sulfamida descritas por Paquin⁶⁰, no parece ser, sin embargo, de aplicabilidad general⁶¹.



ESQUEMA 2

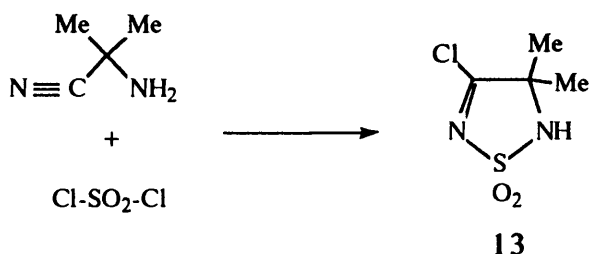
De modo similar, aunque el 1,3-diaminopropano y otros α,ω -diaminoalcanos de cadena más larga reaccionan con sulfamida para dar derivados cíclicos, cuando se utiliza etilendiamina y sulfamida sólo se obtiene un polímero⁶² y no el 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazolidina **12**, como se ha publicado^{63,64,65}.

La reacción de etilendiaminas con cloruro de sulfurilo⁶⁶, publicada en 1953, fue el primer método empleado para preparar 1,1-dióxidos de tiadiazolidina. Aunque se ha utilizado poco desde entonces^{62,66}, este método es el único que permite obtener de forma indirecta la tiadiazolidina **12**, que, como hemos comentado, no puede obtenerse por transaminación de la sulfamida (esquema 3).



ESQUEMA 3

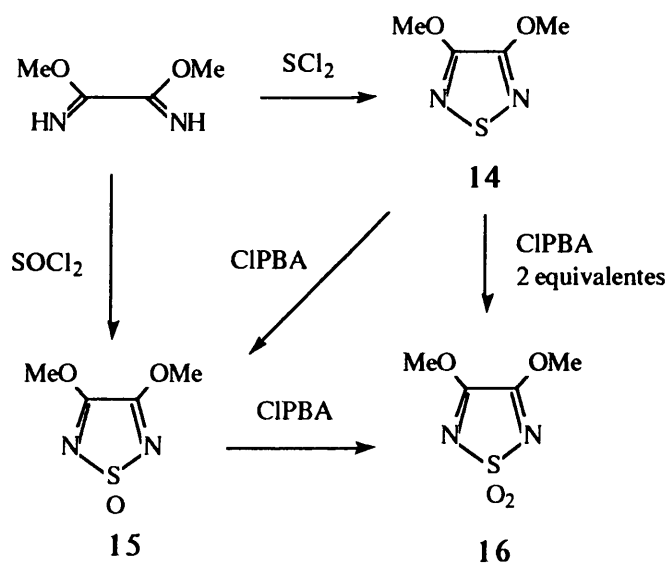
Por otra parte, la reacción de 2-aminoacetnitrilos con cloruro de sulfurilo conduce⁶⁷ a 4-halotiadiazolinas tales como **13** (esquema 4). Otro ejemplo de síntesis de 1,1-dióxidos de tiadiazol que utiliza cloruro de sulfurilo es la reacción de éste con bis(trimetilsilil)imina⁶⁸ del bencilo, que origina el 3,4-difenilderivado **1a**.



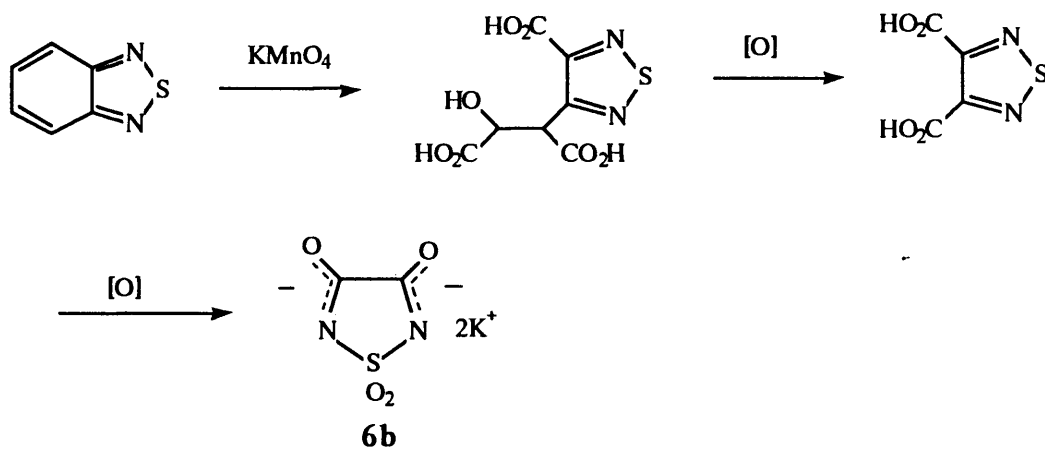
ESQUEMA 4

c) A partir de otros heterociclos:

Haciendo reaccionar etilen-⁶⁹ y *o*-fenilendiaminas⁶¹, bisiminoéteres^{7,70}, bis(trimetilsilil)iminas⁶⁸, etc. con cloruro de sulfenilo ó cloruro de tionilo se obtienen tiadiazoles ó sus óxidos tales como **14** y **15**, que pueden oxidarse a su vez a los correspondientes dióxidos **16** (esquema 5). Otro ejemplo que implica una oxidación es la transformación del 2,1,3-benzotiadiazol en la sal potásica del 1,1-dióxido de 3,4-dioxo-1,2,5-tiadiazol **6b**⁵² (esquema 6).

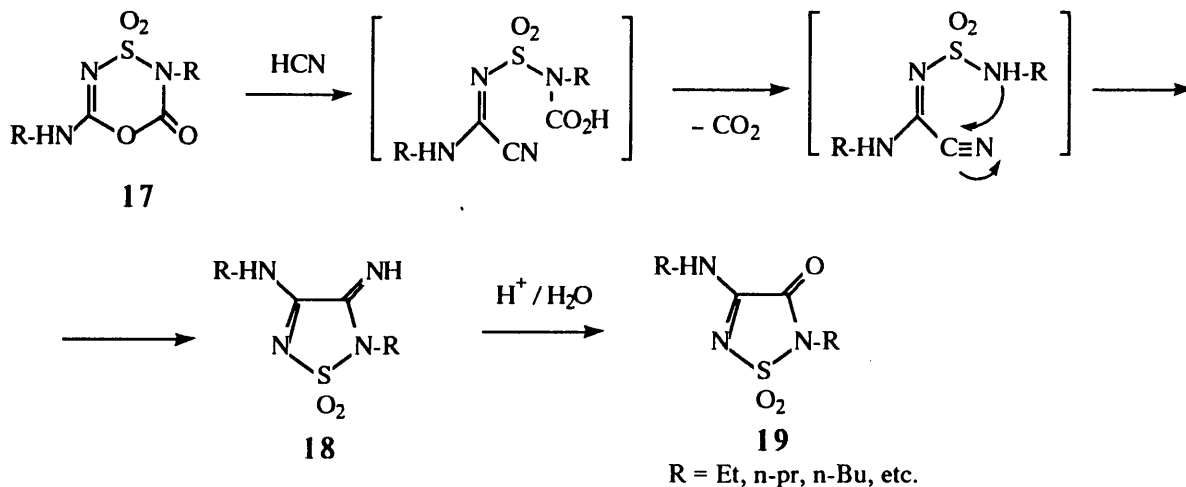


ESQUEMA 5



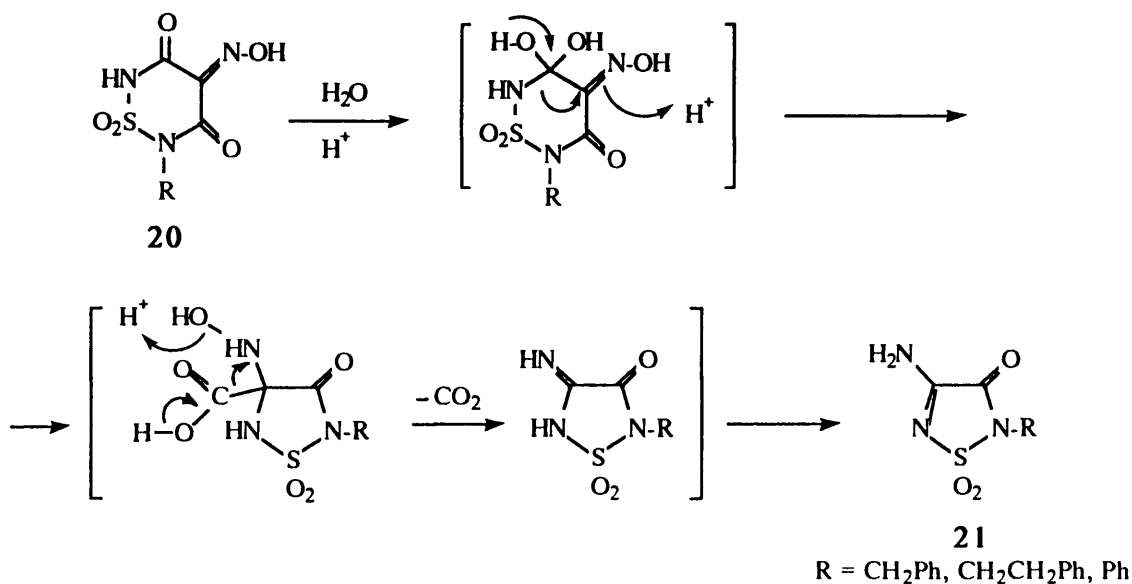
ESQUEMA 6

Finalmente, se conocen dos reacciones de contracción de anillo más complejas, que conducen a 1,1-dióxidos de 4-amino-3-oxotiadiazolinas. Una patente de 1971 debida a Disselinkoetter⁷¹ describe que la reacción de la 1,4,3,5-oxatiadiazina **17** con cianuro de hidrógeno conduce a los imino derivados **18**, los cuales se hidrolizan fácilmente a los correspondientes oxo derivados **19** por tratamiento ácido (esquema 7). El curso de la reacción parece implicar la adición del ión cianuro, descarboxilación del "ácido carbámico" resultante y un ataque nucleófilo sobre el grupo carbonitrilo.



ESQUEMA 7

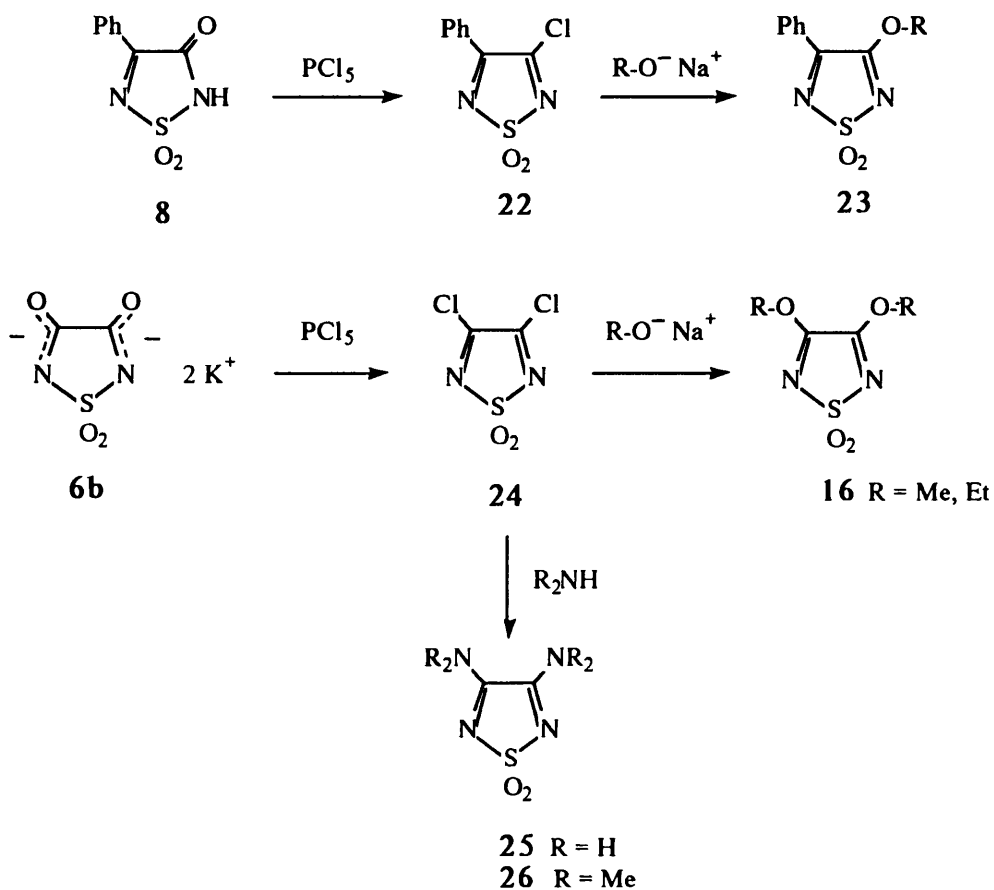
Nuestro grupo de trabajo ha publicado⁷² la contracción de las tiadiazinas **20** a los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol **21** en medio ácido (esquema 8), que se postula que transcurre a través de un proceso semejante a la transposición del hidrato de aloxana a ácido aloxánico⁷³.



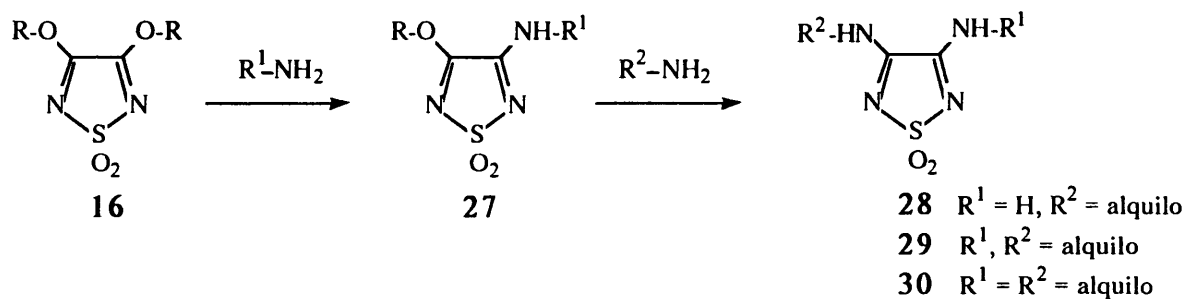
ESQUEMA 8

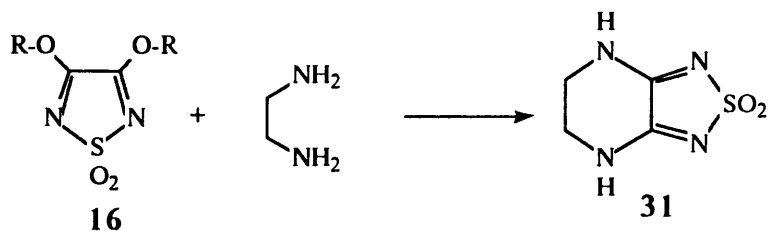
B. Reactividad

Los procesos más importantes que pueden experimentar los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol sustituidos son, sin duda, las reacciones de desplazamiento nucleófilo de sustituyentes no carbonados situados en las posiciones 3 y 4 del anillo. El comportamiento de los derivados cloro-, alcoxi- y amino sustituidos se ha comparado respectivamente con el de cloruros de ácido, ésteres y amidas, habiéndose atribuido su elevada reactividad al alto poder electroattractor del grupo SO_2 . De este modo, los cloro derivados **22** y **24**, fácilmente obtenibles a partir de los correspondientes oxo compuestos o de sus sales^{52,54}, reaccionan con alcóxidos, aminas, tiourea, etc., originando productos de sustitución (esquema 9).



Los alcoxi derivados tales como 16 y 23 han sido intermedios generalmente usados^{52,54} para la preparación, por sustitución nucleófila, de aminotiadiazoles sencillos como 28, 29 y 30 o condensados como 31 (esquema 10). Los mencionados antagonistas de los receptores H₂ de histamina conteniendo el resto de tiadiazol se han obtenido precisamente por este método^{7,8} (ver sección 2.1.3).

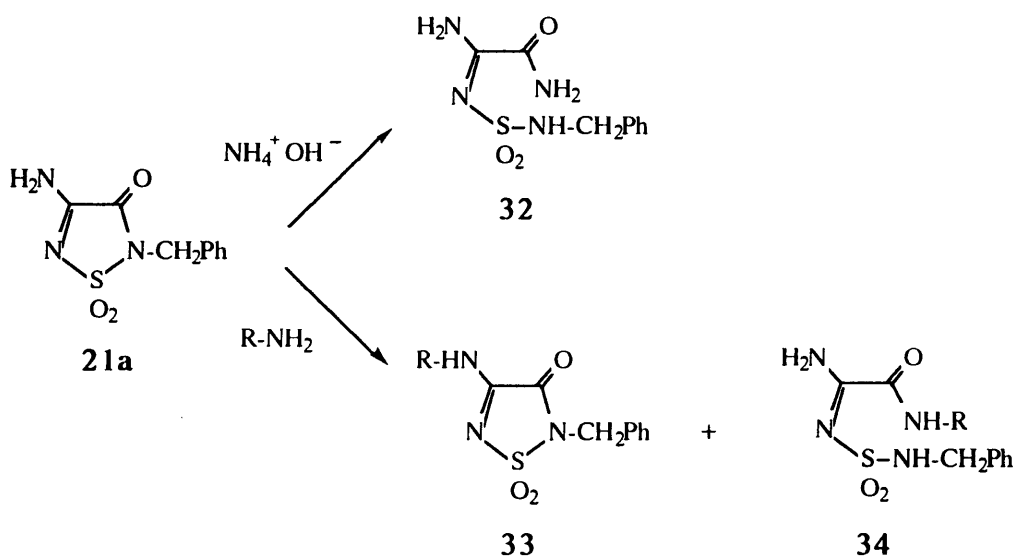




ESQUEMA 10

Los aminotiadiazoles experimentan con facilidad reacciones de transaminación cuando se tratan con aminas⁷⁴. Este proceso, similar al descrito en las sulfamidas por Paquin⁶⁰, es el que hemos planeado usar para la preparación de la mayor parte de los antagonistas H₂ de histamina que constituyen uno de los objetivos de este trabajo.

Otras reacciones interesantes de los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol son la hidrólisis de imino⁷¹ y halo derivados⁵² a oxo compuestos, la transposición de O-alkil a N-alkil derivados⁵² y la



ESQUEMA 11

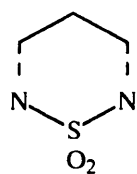
apertura del anillo de tiadiazol observada al tratar 3-oxo compuestos 2-sustituidos con nucleófilos⁷⁴, proceso éste que parece depender de la basicidad del reactivo. Así, el tratamiento del derivado **21a** con hidróxido amónico conduce al producto **32**, mientras que la reacción con aminas suele conducir a mezclas de productos de transaminación **33** y de apertura de ciclo **34** (esquema 11).

2.2.2. 1,1-Dióxidos de 1,2,6-tiadiazina

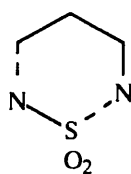
La química de los 1,1-dióxidos de 1,2,6-tiadiazina ha sido explorada mucho más intensamente que la de los tiadiazoles análogos. En consecuencia, siendo la literatura sobre el tema muy abundante, sólo vamos a extendernos aquí en los métodos de síntesis más directamente relacionados con la preparación de oxo- y aminotiadiazinas, y con aquellos aspectos de la reactividad que pueden interesar en el diseño de antagonistas de los receptores H₂ de histamina. En cuanto al resto de la química de los mencionados compuestos, nos remitimos a la mencionada revisión⁹ sobre heterociclos que contienen el agrupamiento N-SO₂-N.

A. Síntesis

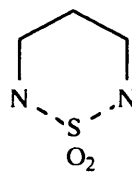
Las diferentes posibilidades de formación del anillo de tiadiazina según los fragmentos contenidos en los productos de partida utilizados se recogen a continuación:



[3+3]



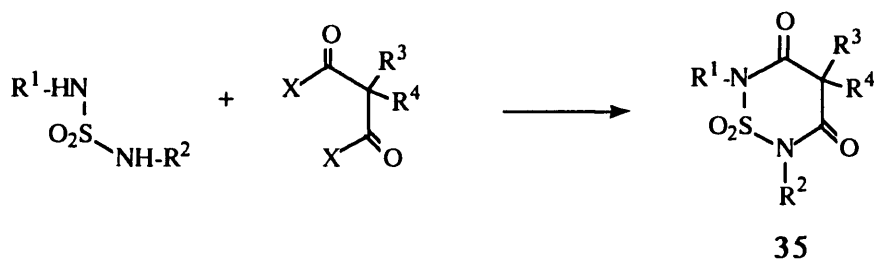
[4+2]



[5+1]

El método más importante para la síntesis de 1,1-dióxidos de 1,2,6-tiadiazina es la reacción de sulfamida o sus derivados N-sustituídos con 1,3-electrófilos, es decir, a partir de fragmentos [3+3]. Aunque puede utilizarse una amplia variedad de compuestos carbonílicos, sólo vamos a hacer una breve exposición de los métodos conocidos para la síntesis de tiadiazinas oxo- y amino-sustituídas, a partir de derivados del ácido malónico.

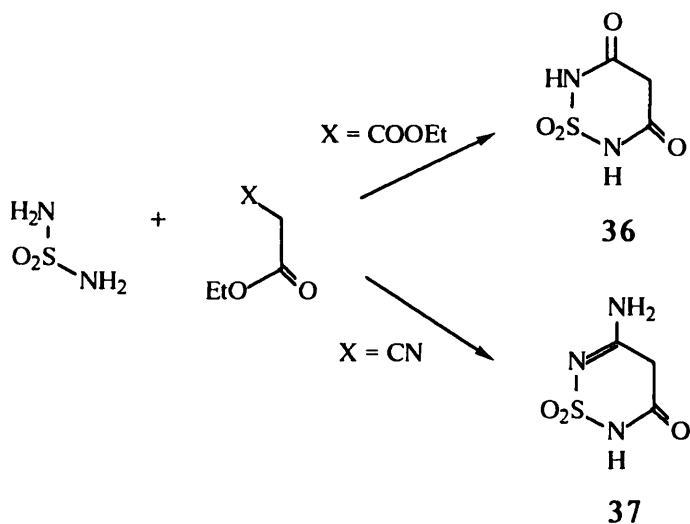
Las 3,5-dioxotiadiazinas 35 pueden prepararse a partir de sulfamidas N-mono y N,N-disustituídas por reacción con cloruro de malonilo, preparado previamente o generado a partir de ácido



ESQUEMA 12

malónico y oxiclорuro de fósforo^{60,72}; usando ácidos alquilmalónicos se obtienen del mismo modo triadiazinonas sustituidas en posición 4^{75,76} (esquema 12). Este método no puede aplicarse a la sulfamida misma, ya que en lugar del compuesto cíclico 36 se obtiene malonildisulfamida.

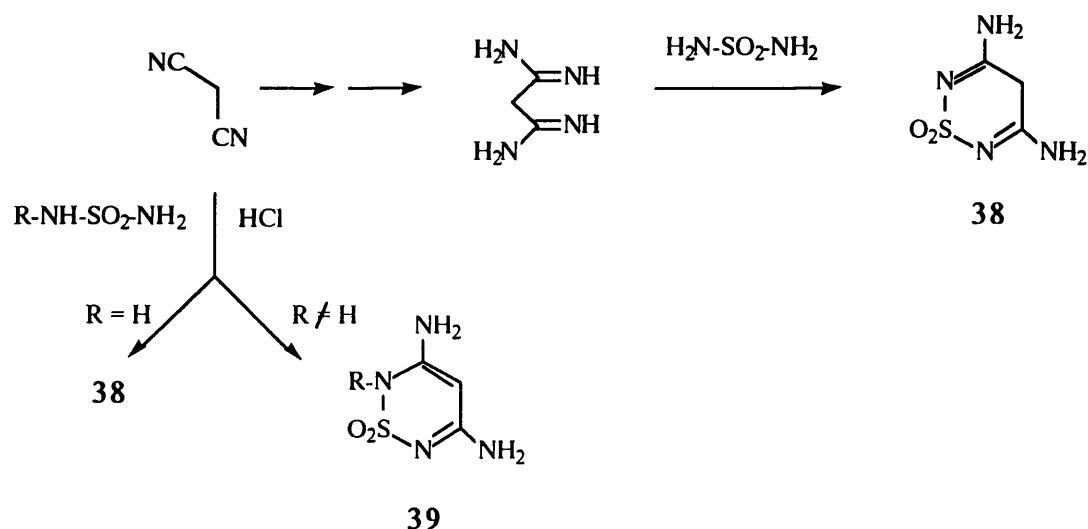
Sin embargo, el mencionado compuesto 36, que sólo se aísla en forma de sal, puede prepararse a partir de sulfamida y malonato de etilo en presencia de metóxido potásico. La 5-amino-3-oxotriadiazina 37 puede obtenerse mediante un proceso similar a partir de cianacetato de etilo⁷⁷ (esquema 13).



ESQUEMA 13

La 3,5-diaminotriadiazina 38 se ha preparado por una ruta de síntesis que implica varios pasos, a partir de malondiamidina y sulfamida⁷⁸. Aunque existe una patente⁷⁹ que recoge la obtención de 38 directamente a partir de malononitrilo y sulfamida en disolventes orgánicos, esta reac-

ción sólo puede llevarse a cabo en disolventes tales como dimetoxietano o diglime y utilizando cloruro de hidrógeno como catalizador. Los derivados N-sustituídos **39** pueden prepararse de igual forma⁸⁰ a partir de la sulfamidas N-sustituídas adecuadas (esquema 14).



ESQUEMA 14

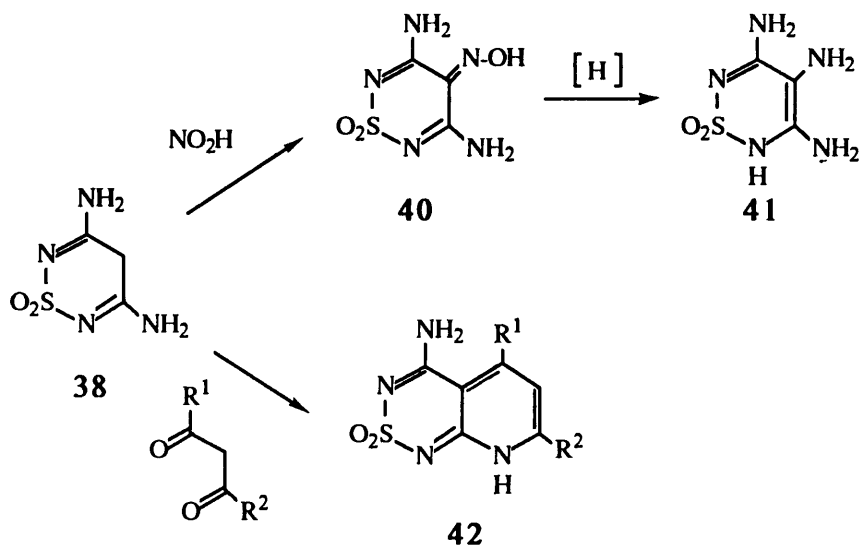
B. Reactividad:

El comportamiento químico del anillo de 1,1-dióxido de 1,2,6-tiadiazina se caracteriza por la gran reactividad de la posición 4 frente a electrófilos⁸¹; también tienen lugar reacciones importantes a través de los átomos de nitrógeno del anillo y de los grupos funcionales en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo.

Limitándonos, como hemos comentado, a la reactividad de oxo- y aminotiadiazinas, uno de los compuestos mejor estudiados por nuestro equipo de trabajo es el 3,5-diamino derivado **38**, valioso intermedio en la síntesis de análogos tiadiazínicos de purinas, pteridinas y otros productos de interés farmacológico.

Este compuesto reacciona con facilidad con reactivos electrófilos originando 4-halo-⁸², 4-hidroxiimino-⁸³, 4-arilazotiadiazinas⁸⁴, etc.; con 1,3-dielectrófilos (β -cetoesteres⁸⁵, β -dicetonas⁸⁶) se

forman tiadiazinas condensadas (esquema 15).

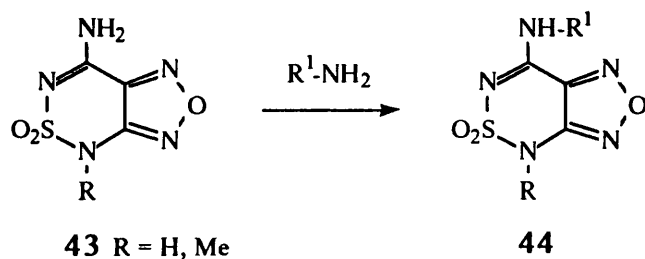


La 4-hidroxiiminotiadiazina **40** origina por reducción el 3,4,5-triamino derivado **41**, producto básico así mismo para la obtención de tiadiazinas condensadas de otros tipos⁸⁷.

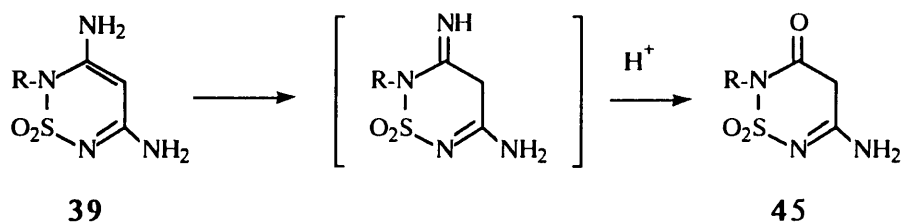
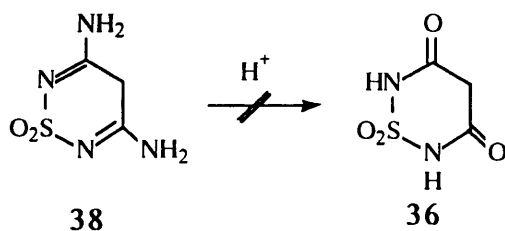
La alquilación del compuesto **38** conduce, dependiendo del agente alquilante utilizado, a productos de 4-mono- 4,4-di- o 2,4-dialquilación o a mezclas de productos alquilados en diferentes posiciones⁸⁸. Los compuestos **39**, alquilados en posición 2, solo pueden obtenerse por síntesis directa⁸⁰ (sección 2.2.2.A).

A diferencia de lo que ocurre en aminotiadiazoles (sección 2.2.1.B), los grupos NH₂ del compuesto **38** no experimentan reacciones de transaminación. Estas solo tienen lugar en derivados tales como el furazano **43**, que contienen fragmentos fuertemente electroattractores condensados al anillo de tiadiazina⁸⁹ (esquema 16).

A pesar de que en una patente⁹⁰ se ha descrito lo contrario, la hidrólisis del compuesto **38** al correspondiente 3,5-dioxo derivado **36** es un proceso que no ha podido ser llevado a cabo. En cambio, los grupos NH₂ en posición 3 de los compuestos **39** experimentan, seguramente a través del tautómero "imino", una hidrólisis ácida que conduce a los 5-amino-3-oxotiadiazinas **45**⁸⁰.



ESQUEMA 16



ESQUEMA 17

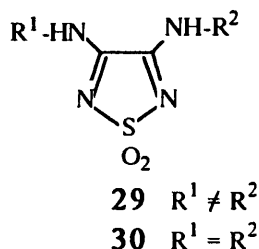
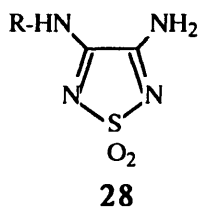
Estos últimos compuestos, así como los correspondientes 3,5-dioxo derivados, han sido poco estudiados^{77,91} pero parecen presentar una reactividad similar a la de las 3,5-diaminotiadiazinas frente a electrófilos. Una reacción especialmente interesante es la transposición que experimentan en medio ácido los 1,1-dióxidos de 4-hidroxiimino-3,5-dioxotiadiazina⁷² (sección 2.2.1.A).

**3. EXPOSICION Y DISCUSION
DE RESULTADOS**

3.1. SINTESIS DE 1,1-DIOXIDOS DE 1,2,5-TIADIAZOL Y 1,2,6-TIADIAZINA

3.1.1. 1,1-Dióxidos de 3,4-diamino- y 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol y sus derivados

Tal como hemos comentado en apartados anteriores, algunos compuestos de tipo 28, 29 y 30 conteniendo grupos alquilo adecuados son potentes antagonistas de los receptores H₂ de histamina^{7,8,92,93}.

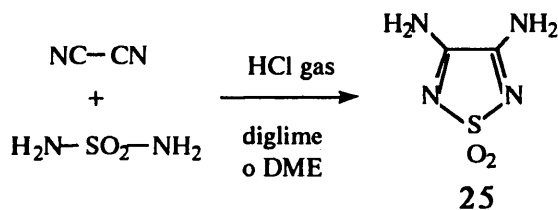


Estos compuestos se han preparado a partir de los 3,4-dialcoxitiadiazoles 16, obtenidos a su vez, en varios pasos, a partir de oxalatos u oxalimidatos de alquilo (sección 2.2.1).

Basándonos en estudios anteriores de nuestro grupo de trabajo, nuestra hipótesis fue que los compuestos 28, 29 y 30 (estructuras tipo A, sección 1) podrían ser preparados, de un modo más conveniente, mediante un proceso que combinara la síntesis directa del 1,1-dióxido de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol 25 y reacciones de transaminación de dicho compuesto.

3.1.1.1. Síntesis del anillo: 1,1-Dióxido de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol

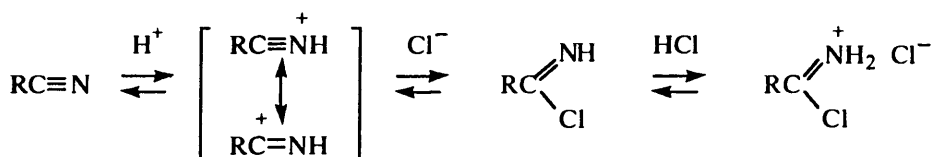
En nuestro estudio acerca de la reactividad de sulfamidas frente a 1,2-dinitrilos, hemos encontrado que la cicloadición de sulfamida y cianógeno permite obtener el compuesto 25 en un solo paso y con buenos rendimientos (70 -75%), utilizando diglime o dimetoxietano como disolvente y cloruro de hidrógeno como catalizador. Esta síntesis del mencionado compuesto presenta importantes ventajas frente a los métodos conocidos hasta ahora⁵² (esquema 18).



ESQUEMA 18

El mecanismo de reacción no está claro; aunque se conocen reacciones de cloruros de imidoilo⁵⁴ o de sus formas protonadas⁵⁵ con grupos amino de sulfamidas, no tenemos evidencia de la existencia de cloruros de oxalimidoilo o de sales de nitrilo intermedios.

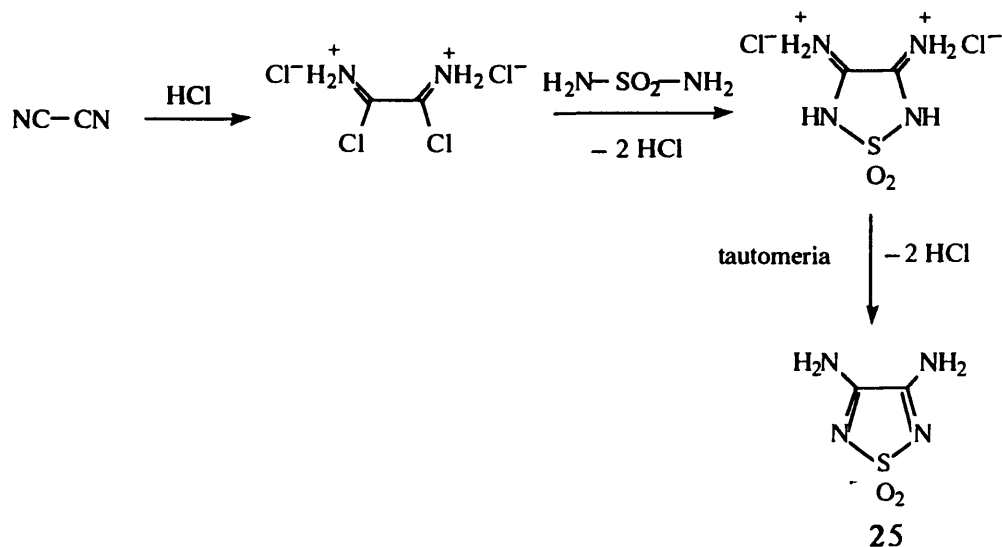
De forma análoga a otras bases de Lewis, los nitrilos reaccionan con ácidos protónicos produciéndose la transferencia del átomo de hidrógeno al de nitrógeno con la consiguiente formación de la sal de nitrilo. En el caso de los haluros de hidrógeno, la interacción es muy compleja pero parece que la adición del protón al nitrógeno débilmente básico va seguida o acompañada de la unión del ión halogenuro al átomo de carbono⁹⁴ (esquema 19).



ESQUEMA 19

Aunque no es posible precisar en que orden transcurren las diferentes reacciones posibles, en nuestro caso el proceso puede representarse formalmente como una sustitución nucleófila de los átomos de halógeno de una disal intermedia por parte de los grupos amino de la sulfamida (esquema 20). A diferencia de lo que ocurre con los productos resultantes de la reacción de cianógeno con sulfamidas N-sustituidas (sección 3.1.2), el compuesto 25 es muy poco básico y se aísla como tal amino derivado y no en forma de sal.

Dado que el cianógeno es un compuesto muy volátil (p.eb.⁹⁵ -21°C) y que, por otra parte, el operar a bajas temperaturas debe dificultar el proceso, se ha llevado a cabo un estudio completo en



ESQUEMA 20

el que se ha variado tanto el orden de adición de los tres reactivos utilizados como la temperatura (ver sección 5.3.1). Aunque en todos los casos se forma el compuesto 25 (33 -75%), los mejores resultados (70 -75%) se obtienen cuando se hace pasar una vigorosa corriente de cloruro de hidrógeno a través de una solución de sulfamida y cianógeno en diglime o dimetoxietano enfriada inicialmente a -30°C. El proceso se da por finalizado cuando la mezcla de reacción, a la que se permite alcanzar 15-20°C, queda saturada de cloruro de hidrógeno.

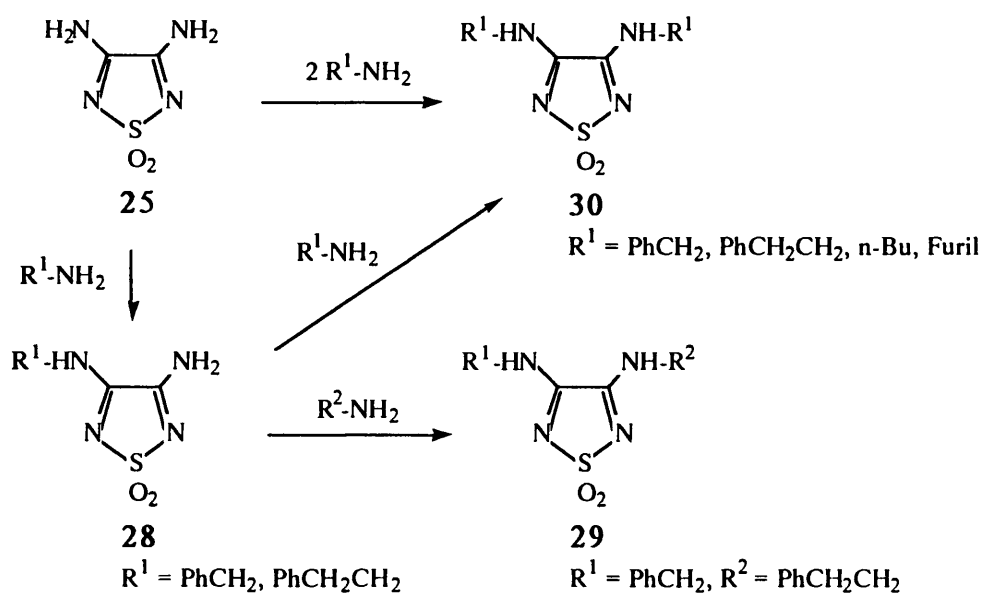
3.1.1.2. Reactividad de 1,1-dióxidos de aminotriazololes frente a nucleófilos

A. Reacciones de transaminación

El 3,4-diaminotriazol 25 experimenta fácilmente reacciones de transaminación cuando se trata con aminas, lo que permite obtener los derivados mono- o disustituídos 28, 29 y 30 (esquema 21). Este comportamiento es similar al observado en sulfamidas por Paquin⁶⁰ y en 4-amino-3-oxotriazololes por nuestro grupo de trabajo⁷⁴.

El tratamiento de **25** con un exceso de una amina primaria, en suspensión acuosa a temperatura ambiente (método A) o sin disolvente a 100°C (método B), conduce a los derivados ditransaminados simétricos **30 a,b,c,d** con buenos rendimientos.

La reacción del compuesto **25** con bencil- y fenetilamina en cantidades equimoleculares se lleva a cabo en disolución concentrada de hidróxido amónico al 25%, el cual se vió que era el disolvente más adecuado. En estas condiciones se obtienen los productos de monotransaminación **28 a,b**, que precipitan en el medio de reacción contaminados con un 5-10% de los correspondientes productos de ditransaminación **30 a,b**. Las mezclas de **28** y **30** sólo pudieron separarse por cromatografía en columna de gel de sílice y utilizando una mezcla cloroformo/metanol 9:1 como eluyente; en estas condiciones eluyen primero los compuestos disustituídos **30** y a continuación los 3-alquilamino derivados **28**.



ESQUEMA 21

Utilizando agua o disolución diluida de hidróxido amónico como medio de reacción, el rendimiento global es menor, la proporción de productos disustituído/monosustituído aumenta y además se obtienen cantidades variables de productos de hidrólisis (sección 3.1.1.2.B), como consecuencia de los mayores tiempos de reacción que se requieren.

Tabla 1. Productos de transaminación 28, 29 y 30 del 1,1-dióxido de 3,4,-diamino-1,2,5-tiadiazol 25.

Compuesto	R ¹	R ²	P.f.(°C)(disolvente)	Rto.(%)
28a	PhCH ₂	H	285-287°C (EtOH/H ₂ O)	76
28b	PhCH ₂ CH ₂	H	303-305°C (EtOH/H ₂ O)	63
29	PhCH ₂	PhCH ₂ CH ₂	312-314°C (DMF/H ₂ O)	77 ^a 74 ^b
30a	PhCH ₂	PhCH ₂	302-304°C (DMF/H ₂ O)	75 ^c 79 ^d 79 ^e
30b	PhCH ₂ CH ₂	PhCH ₂ CH ₂	>340°C (DMF/H ₂ O)	73 ^c 77 ^d 76 ^e
30c	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	284-286°C (EtOH/H ₂ O)	76 ^c
30d	Z	Z	92-94°C ^f (—)	67

^a Método C (a partir de 28a)

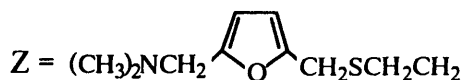
^b Método C (a partir de 28b)

^c Método A

^d Método B

^e Método C

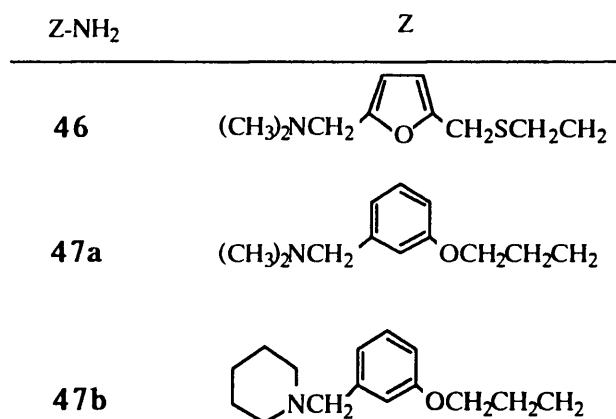
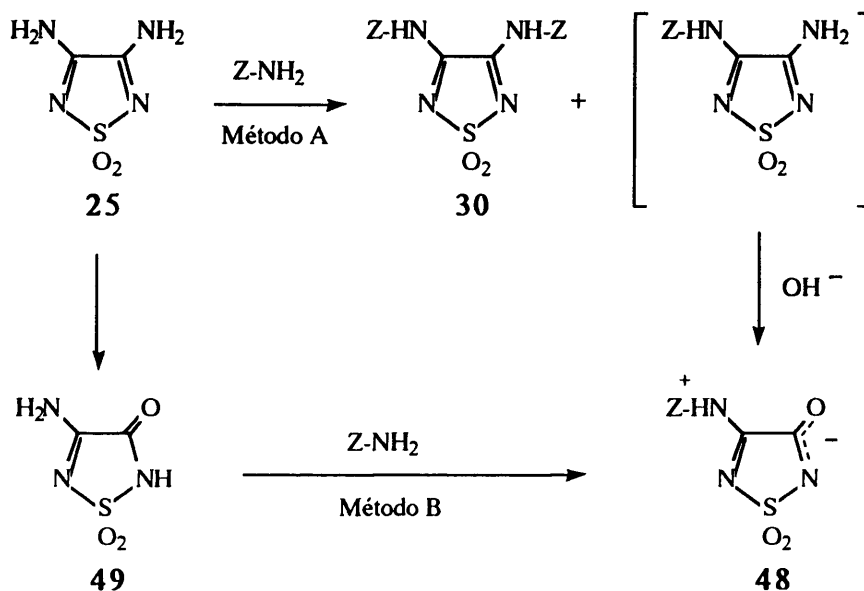
^f p.f. 30d oxalato = 120-122°C (2-PrOH/MeOH)



Los productos simétricamente sustituidos 30, así como los no simétricamente sustituidos 29 se pueden obtener también a partir de los derivados monosustituidos 28 y las correspondientes aminas, mediante reacciones de transaminación (método C).

En el tratamiento del compuesto 25 con las aminas 46 y 47a, en cantidades equimoleculares y utilizando amoniaco diluído como disolvente, las reacciones siguen un curso inesperado. En lugar

de los productos monosustituídos **28 c,d** se obtienen los correspondientes productos de ditransaminación **30** y unos compuestos a los que se ha asignado la estructura de sal interna **48** (esquema 22).



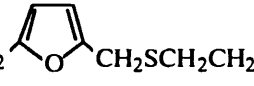



ESQUEMA 22

Los rendimientos en estos últimos compuestos son máximos (aprox. 60%) cuando se parte de mezclas de **25** y las correspondientes aminas **46** y **47a** en estequiometría 2:1 (método A). Estos resultados se justifican teniendo en cuenta que, mientras que los compuestos **28 a,b** no son solubles en el medio de reacción y precipitan, los compuestos **28 c,d** son solubles y están así más ex-

puestos al medio básico, donde se hidrolizan dando **48 a,b**. De hecho, se ha encontrado que los compuestos **28 a,b** experimentan un proceso similar por tratamiento a reflujo en medio básico, hidrolizándose a los correspondientes 3-oxotiadiazoles (sección 3.1.1.2.B).

El 4-amino-3-oxotiadiazol **49**, obtenido por hidrólisis parcial del diaminotiadiazol **25** (sección 3.1.1.2.B), también experimenta reacciones de transaminación y así, el tratamiento de **49** con las aminas **47 a,b** origina, aunque con menor rendimiento, las correspondientes betainas **48 b,c** (método B, esquema 22).

Tabla 2. Betainas **48** derivadas del 1,1-dióxido de 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol **49**.

Compuesto	Z ⁺	P.f.(°C)(disolvente)	Rto.(%)
48a^c	$(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2$ + 	120-122°C (H ₂ O)	69 ^a
48b^d	$(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2$ + 	247-249°C (H ₂ O)	60 ^a 36 ^b
48c^d	 + 	192-194°C (H ₂ O/MeOH)	31 ^b

^aMétodo A

^bMétodo B

^cHemihidrato

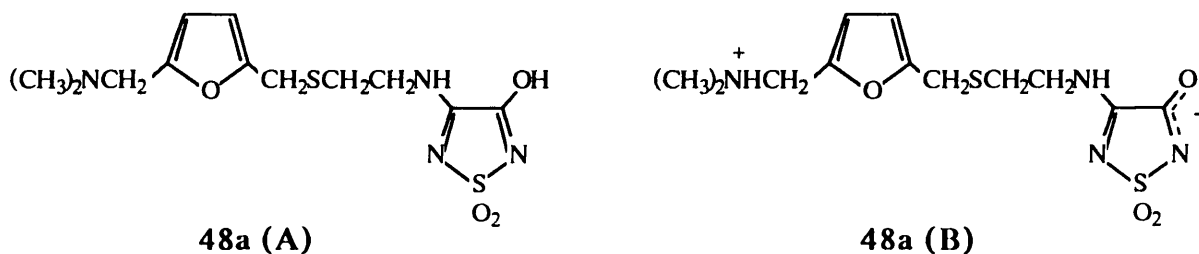
^dHidrato

Las aminas **46** y **47 a,b**, que reúnen en su estructura el resto heterocíclico básico y la cadena de unión presentes en la mayor parte de los antihistamínicos H₂, se han sintetizado por los métodos descritos en la bibliografía^{96,97}, con algunas modificaciones (esquema 23).

La síntesis de la amina **46** supone la introducción del resto dimetilaminometileno en el anillo de furano mediante una reacción de Mannich⁹⁸, seguida del tratamiento del producto resultante con

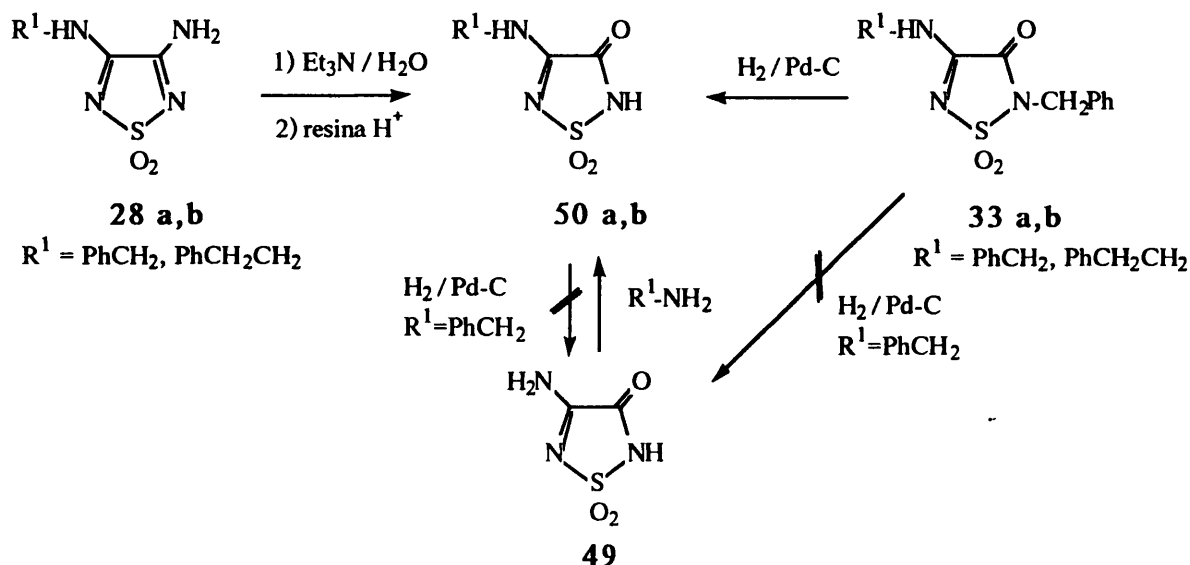
cisteamina en medio ácido⁹⁶. Las aminas 47 a,b se han obtenido según el esquema clásico de síntesis de Gabriel para aminas primarias; los fragmentos dialquilaminometilénicos han sido creados por el procedimiento de aminación reductora de compuestos carbonílicos, a partir de los correspondientes aldehidos y dialquilaminas⁹⁷.

Tanto el derivado disustituido 30d como la betaina 48a son compuestos referidos en la bibliografía como activos antagonistas H₂ de histamina⁹² (30d: ED₅₀ = 0,20 μmol/ Kg, 48a: ED₅₀ = 33 mmol/Kg). Este último compuesto 48a, aparece mencionado en la bibliografía como el correspondiente "4"-hidroxtiadiazol no ionizado 48a (A), sin que se haga referencia a su estructura de sal interna 48a (B) demostrada por espectroscopia (sección 3.1.1.3).



B. Reacciones de hidrólisis

Cuando los 3-alkilamino-4-amino-1,2,5-tiadiazoles 28 se refluyen en trietilamina/agua durante un corto periodo de tiempo, se hidrolizan a los correspondientes 3-alkilamino-4-oxo derivados 50, que se aíslan a partir de las sales de trietilamina inicialmente formadas por tratamiento con una resina de intercambio iónico ácida fuerte (esquema 24). Si se utiliza directamente la mezcla de productos mono- y ditransaminados 28 y 30, tal como precipita al tratar 25 con una cantidad estequiométrica de amina (sección 3.1.1.2.A), después del periodo de reflujo el 3,4-bisalkilamino derivado permanece inalterado y puede separarse por filtración.

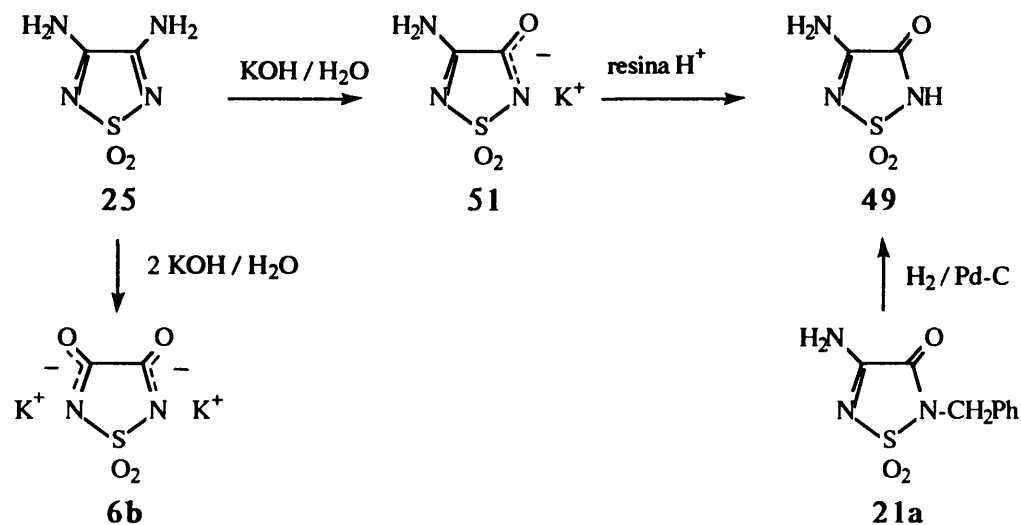


ESQUEMA 24

El compuesto 25 también experimenta reacciones de hidrólisis cuando se trata con hidróxido potásico acuoso. Utilizando cantidades equimoleculares de ambos productos se obtiene la sal monopotásica 51, a partir de la cual, por tratamiento con una resina de intercambio iónico ácida fuerte, puede aislarse el 4-amino-3-oxotiadiazol 49. Del mismo modo, la sal dipotásica 6b, obtenida previamente por Carmack y col.⁵², puede prepararse por tratamiento de 25 con dos equivalentes de hidróxido potásico acuoso (esquema 25).

Las estructura de los compuestos 49 y 50 se ha confirmado a través de su síntesis alternativa por hidrogenolisis, respectivamente, de los 2-bencil derivados 21a (esquema 25) y 33 a,b (esquema 24). Al llevar a cabo esta reacción, a temperatura ambiente y usando paladio sobre carbón al 10% como catalizador, no experimentan hidrogenolisis los grupos bencilo unidos al nitrógeno exocíclico, no siendo posible preparar el compuesto 49 ni a partir del 4-bencilamino derivado 50a ni a partir del dibencil derivado 33a (esquema 24).

Los 3-oxo-1,2,5-tiadiazoles enolizables 49 y 50 son compuestos fuertemente ácidos que forman sales con facilidad. Esta elevada acidez, atribuida al fuerte poder electroatractor del grupo SO₂, ya había sido puesta de manifiesto por Carmack y col.⁵² en el 1,1-dióxido de 3,4-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina 7a (pKa₁ = 2,20, pKa₂ = 5,55).



ESQUEMA 25

Tabla 3. 1,1-Dióxidos de 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 49 y 50.

Compuesto	R	P.f.(°C)(disolvente)	Rto.(%) ^a
49	H	209-211°C (AcOH/H ₂ O)	89
50a	PhCH ₂	170-172°C (H ₂ O)	80
50b	PhCH ₂ CH ₂	218-220°C (H ₂ O)	82

^a Los rto. indicados son los obtenidos en la reacción de hidrólisis a partir de los correspondientes amino derivados. La síntesis de los compuestos de la Tabla por hidrogenolisis a partir de los correspondientes 2-bencil derivados transcurre con rto. cuantitativos.

3.1.1.3. Estudio espectroscópico

Las técnicas más útiles para el estudio estructural de los compuestos tratados en este capítulo son las espectroscopías de IR y de RMN, principalmente en conexión con el problema de las posibles tautomerías "amino-imino" e "hidroxi-oxo".

En el primer caso, aunque la existencia de la tautomería "amino-imino" en aminotiadiazoles ya había sido sugerida por Disselkötter⁷¹ y Carmack y col.⁵², los datos espectroscópicos disponibles en la actualidad son confusos, no permitiendo llegar a conclusiones definitivas⁹ (ver, sin embargo, sección 3.1.2.5). El problema de la tautomería "hidroxi-oxo" en tiadiazoles parece mucho más claro, existiendo evidencias que apoyan el predominio total de las formas "oxo".

El espectro de ¹H-RMN del compuesto 25 en DMSO-d₆ muestra dos señales anchas a 8,92 y 8,01 ppm, que intercambian rápidamente con D₂O; en el espectro de ¹³C-RMN en el mismo disolvente aparece una única señal para los carbonos C-3 y C-4 del anillo ($\delta = 156,8$ ppm).

Los datos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos simétricamente sustituidos 30 a-d, incluido los del oxalato de 30d, indican que ambas cadenas son equivalentes; los carbonos del anillo de tiadiazol dan una única señal hacia 155 ppm. Puesto que en los derivados monosustituidos 28 a,b aparecen dos señales en esa zona separadas por 0,2 ppm, parece que la sustitución de los grupos amino en 3 y 4 del compuesto 25 produce sólo un pequeño efecto en los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de tiadiazol. Algo semejante se observa en la sustitución de un grupo amino por un grupo carbonilo, apareciendo C-3 y C-4 (o viceversa) del compuesto 49 a 157,7 y 158,0 ppm. Las señales de los carbonos de la sal dipotásica 6b aparecen a campo más bajo, 171,9 ppm⁵², debido probablemente a la deslocalización de la carga negativa. Un desapuntamiento similar se observa en los compuestos 48 a,b,c, que presentan la señal de C-4 hacia 160,4 ppm y la de C-3 hacia 164,1 ppm. Este hecho, y la evidencia (comparación de los espectros de ¹H-RMN de 30d y 30d oxalato con los de 48 a,b,c) de que en estos últimos compuestos el fragmento R₂N-CH₂ está protonado, nos permiten proponer la estructura de sal interna ya mencionada.

Aunque el anillo de oxotiadiazol de las sales 6,48 a,b,c y 51 se representa mejor como un híbrido de resonancia de acuerdo con Carmack y colaboradores⁵², parece que los compuestos 49 y 50 a,b existen predominantemente como tautómeros oxo. De hecho, los desplazamientos en ¹³C-RMN de los carbonos del anillo de tiadiazol y las bandas de absorción de carbonilo por encima de 1750 cm⁻¹ en los espectros IR de estos compuestos son muy parecidos a los encontrados en algunos 3-oxo-1,2,5-tiadiazoles 2-sustituidos^{72,74}, en los que la tautomería oxo-hidroxi no es posible

(sección 3.1.2.5).

En ^{13}C -RMN, las señales de C-3 y C-4 de los compuestos 50 a,b han sido asignadas de acuerdo con sus espectros acoplados. En DMSO- d_6 se observa el acoplamiento de C-3 con un NH, apareciendo esta señal como doblete ($^{263}\text{J}_{\text{C}(3)\text{-NH}} \approx 2,5\text{Hz}$); C-4 aparece, en cambio, como una señal compleja ($^{2}\text{J}_{\text{C}(4)\text{-NH}} \approx 7,2\text{Hz}$, $^{3}\text{J}_{\text{C}(4)\text{-CH}_2} \approx 3,5\text{Hz}$). Los espectros se simplifican al registrarlos en DMSO- d_6 /D $_2$ O, apareciendo C-3 como singlete y C-4 como triplete ($^{3}\text{J}_{\text{C}(4)\text{-CH}_2} \approx 3,5\text{-}4,4\text{ Hz}$). Las señales de los espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos 48 a,b,c han sido asignados siguiendo un procedimiento similar; en DMSO- d_6 la señal de C-3 aparece como singlete (no han podido observarse ni ^2J ni ^3J) mientras que C-4 aparece como una señal compleja.

3.1.2. 1,1-Dióxidos de 4-amino-3-imino- y 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos y sus derivados

3.1.2.1. Síntesis del anillo: 1,1-Dióxidos de 4-amino-3-imino-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos

Siguiendo con el estudio de la reactividad de sulfamidas con dinitrilos, se ha intentado generalizar el método de síntesis del 1,1-dióxido de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol (sección 3.1.1.1) utilizando sulfamidas N-sustituidas. La cicloadición de estos productos con cianógeno, empleando 1,2-dimetoxietano como disolvente y cloruro de hidrógeno como catalizador, nos ha permitido obtener los 1,1-dióxidos de 4-amino-3-imino-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos 53 a-h (esquema 26).

Hasta el momento, éste es el único método que permite la síntesis de este tipo de compuestos. Aunque los 1-óxidos de aminotiadiazoles parecen alquilarse en el nitrógeno anular contiguo al amino⁹⁹, este tipo de reacciones no han sido ensayadas en los correspondientes 1,1-dióxidos.

ponden a publicaciones muy antiguas¹⁰¹. Además, se ha demostrado que las estructuras resultantes de dichas reacciones eran, en muchos casos, erróneas¹⁰¹, no habiéndose encontrado ninguna referencia a procesos similares en revisiones recientes sobre química de imidazoles¹⁰².

Dado que el destino final del resto de tiadiazol presente en los compuestos **53** es actuar como "equivalente a urea" en nuevos antagonistas de los receptores H₂ de histamina (estructuras tipo B, sección 1), la elección de los sustituyentes de las diferentes sulfamidas se ha hecho cubriendo una variedad de grupos con propiedades fisico-químicas distintas (volumen estérico, lipofilia, etc.). De esta forma se pretende estudiar la influencia de la naturaleza del sustituyente del anillo de tiadiazol sobre la actividad biológica de los mencionados antihistamínicos H₂.

Tabla 4. 1,1-Dióxidos de 4-amino-3-imino-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos **53**.

Compuesto	R	P.f.(°C)(disolvente)	Rto.(%)
53a	PhCH ₂	174-176°C (EtOH)	75
53b	PhCH ₂ CH ₂	198-200°C (EtOH)	76
53c	CH ₃ (CH ₂) ₂	175-177°C (EtOH)	66
53d	CH ₃ (CH ₂) ₄	176-178°C (2-PrOH)	68
53e	c-C ₆ H ₁₁	182-184°C (MeOH)	62
53f	Ph	188-190°C (EtOH)	66
53g	PhCH ₂ O(CH ₂) ₂	<i>a</i>	64
53h	PhCH ₂ O(CH ₂) ₃	<i>a</i>	72

^a Estos productos se utilizaron en la etapa siguiente sin posterior purificación

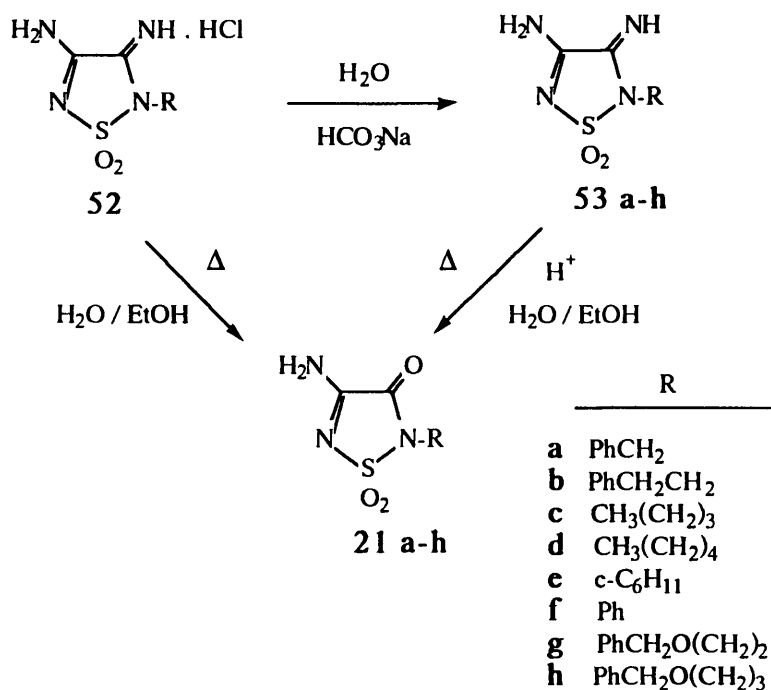
La utilización de las sulfamidas 2-(benciloxi)etil y 3-(benciloxi)propil sustituidas persigue un doble objetivo. Por una parte, permite situar un grupo hidrófilo en posición 2 del tiadiazol y, por otra, se pretende utilizar estos derivados como intermedios en la obtención de antihistamínicos H₂ de tipo C (sección 1) que presenten el resto heterocíclico básico y la cadena de unión en la posición

2 (sección 3.1.2.4), como alternativa a los que los incluyen en posición 4 (sección 3.1.2.3).

3.1.2.2. Hidrólisis de 1,1-dióxidos de 3-iminotiadiazol a 3-oxo derivados

La hidrólisis ácida de los compuestos **53 a-h** a reflujo en agua/etanol permite obtener los correspondientes 4-amino-3-oxotiadiazoles **21 a-h** con muy buenos rendimientos (80-90%), siendo este comportamiento similar al observado en otros 3-iminotiadiazoles relacionados⁷¹.

Los productos **53** son bases muy débiles, cuyos hidrocloruros están completamente disociados en agua (pH≈1). Mediante la calefacción a reflujo de suspensiones acuoso-etánicas de las sales **52**, sin necesidad de adicionar ácido, se obtienen así mismo los compuestos **21** con rendimientos similares (esquema 27).



ESQUEMA 27

Tabla 5. 1,1-Dióxidos de 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos **21 a-h** y **63c**.

Compuesto	R	P.f.(°C)(disolvente)	Rto.(%)
21a	PhCH ₂	180-182°C (2-PrOH)	89
21b	PhCH ₂ CH ₂	228-230°C (EtOH)	89
21c	CH ₃ (CH ₂) ₂	78-80°C (tolueno)	91
21d	CH ₃ (CH ₂) ₄	91-93°C (tolueno)	78
21e	c-C ₆ H ₁₁	163-165°C (EtOH/H ₂ O)	71
21f	Ph	200-202°C (2-PrOH)	80
21g	PhCH ₂ O(CH ₂) ₂	119-120°C (2-PrOH)	73
21h	PhCH ₂ O(CH ₂) ₃	128-130°C (n-PrOH)	80
63c^a	Br(CH ₂) ₃	132-134°C (H ₂ O)	72

^a Ver sección 3.1.2.4

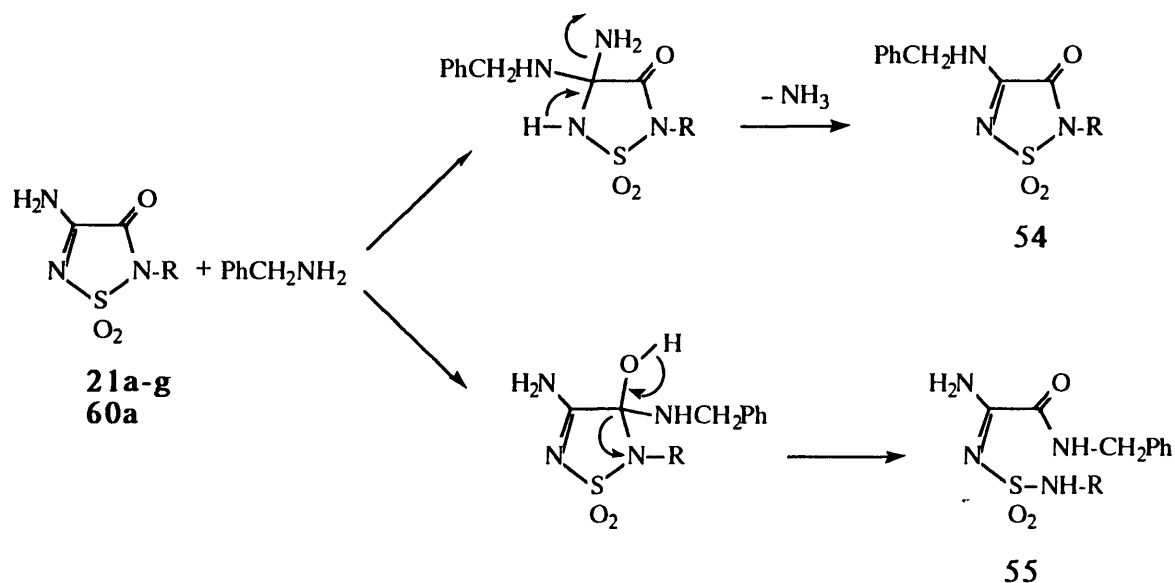
Análogo comportamiento presentan otras sales de iminotiadiazol tales como **62**, cuya hidrólisis permite obtener el 3-bromopropil derivado **63c** (sección 3.1.2.4).

Los compuestos **21 a,b,e,f** habían sido preparados con anterioridad por nuestro grupo de trabajo siguiendo una ruta de síntesis con varios pasos, que implicaba una contracción de anillo de 1,1-dióxidos de 4-hidroxiimino-3,5-dioxo-1,2,6-tiadiazina⁷² (sección 2.2.1.A). Sin embargo, el procedimiento basado en la adición de sulfamidas N-sustituidas y cianógeno seguido de hidrólisis es un método muy sencillo y conduce a los 3-oxotiadiazoles **21** con mejores rendimientos. Este método nos ha permitido además preparar una serie de compuestos que, dadas las condiciones experimentales que conlleva, no hubieran podido ser preparados por el método de contracción de anillo. Por otra parte, aunque se conocen reacciones de alquilación de 1-óxidos⁹⁹ y 1,1-dióxidos⁵² de 1,2,5-tiadiazoles, la preparación de los compuestos **21** mediante procedimientos similares no ha sido explorada.

3.1.2.3. Reactividad de 1,1-dióxidos de 4-amino-3-oxotiadiazol frente a aminas:

Reacciones de transaminación y apertura de ciclo

La reactividad de los 4-amino-3-oxotiadiazoles 2-sustituídos frente a aminas es, en general, análoga a la del 2-bencil derivado **21a**, previamente estudiada por nuestro equipo de trabajo (sección 2.2.1.B). Con objeto de estudiar el efecto del sustituyente en posición 2 sobre la proporción de productos de transaminación **54** y de apertura de ciclo **55**, se ha realizado un estudio de la reactividad de los compuestos **21 a-g** y **60a** (obtenido este último a partir de **21g**, sección 3.1.2.4) frente a bencilamina en etanol a temperatura ambiente (esquema 28). Por CCF se ha observado en todos los casos, excepto en el 2-ciclohexil derivado **21e**, la formación de mezclas de ambos productos. La valoración de estas mezclas (Tabla 6) se ha llevado a cabo a partir de los espectros de ^1H -RMN de los brutos de reacción, por integración de las señales de los metilenos bencílicos de los correspondientes derivados **54** y **55**.



Los procesos de formación de ambos productos pueden considerarse como sustituciones nucleófilas en carbonos trigonales^{103a} (esquema 28). Al ocurrir las reacciones de transaminación en

una zona de la molécula alejada del resto R, es posible concluir que lo que determina la proporción de productos 54 y 55 es la facilidad de ruptura del enlace N(2)-C(3) del anillo de tiadiazol. En general, la proporción de producto abierto es mayor cuanto mejor grupo saliente es el correspondien-

Tabla 6. Valoración por $^1\text{H-RMN}$ de las mezclas de derivados 54 y 55 obtenidas al tratar los compuestos 21a-g y 60a con bencilamina.

Compuesto	R	% 54 ^a	% 55 ^b	pK _a R-NH ₂ ¹⁰⁴
21a	PhCH ₂	72	28	9,35
21b	PhCH ₂ CH ₂	74	26	9,83
21c	CH ₃ (CH ₂) ₂	81	19	10,60
21d	CH ₃ (CH ₂) ₄	82	18	10,63
21e	c-C ₆ H ₁₁	100	0	10,66
21f	Ph	35	65	4,60
21g	PhCH ₂ O(CH ₂) ₂	44	56	
60a^c	HO(CH ₂) ₂	30	70	9,50

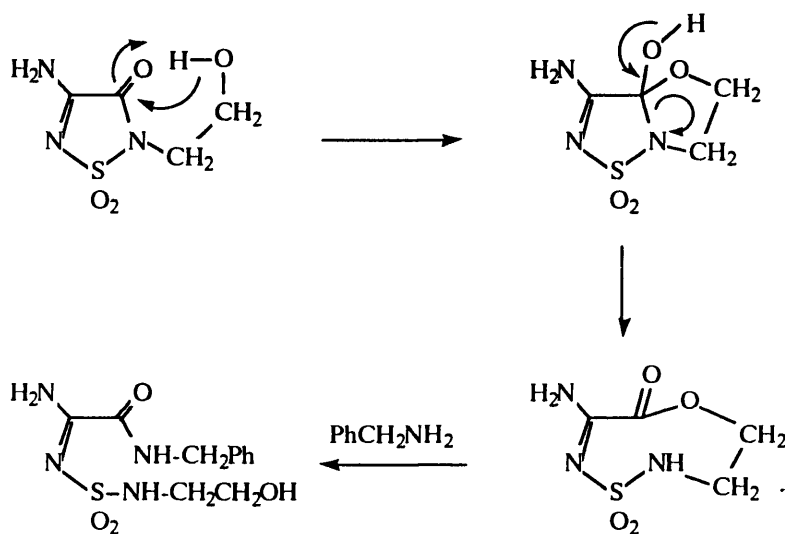
^a Señal medida: PhCH₂NH- ($\delta \approx 4,7$ ppm)

^b Señal medida: PhCH₂NHCO- ($\delta \approx 4,5$ ppm)

^c Preparado por hidrogenolisis de 21g (sección 3.1.2.4)

te resto -N(R)SO₂Z, es decir, cuanto menos básica es la correspondiente amina R-NH₂. Así, el 2-fenil derivado 21f origina un 65% del producto abierto, disminuyendo esta proporción al pasar a los compuestos 21 a,b, y todavía más en el caso de 21 c,d. En el caso del 2-ciclohexil derivado 21e, al ser el pK_a de la ciclohexilamina similar al de la butil- y amilamina, la ausencia del compuesto 55e en el bruto de reacción se debe, sin duda, a razones estéricas. En los compuestos 21g y 60a, a pesar de ser la basicidad de las correspondientes aminas parecida a la de la bencil- y fenetilamina, el porcentaje de producto abierto es similar o superior al observado en el caso del 2-fenil derivado 21f. Este comportamiento anómalo lo podemos explicar teniendo en cuenta que, en estos

casos, el proceso de ruptura del anillo puede estar catalizado por el átomo de oxígeno de la cadena lateral^{103a} (esquema 29). De hecho, se sabe que las reacciones de sustitución en carbonos trigonales están catalizadas por nucleófilos, siendo el proceso que postulamos similar al de ruptura de enlaces peptídicos por acción de serin-proteasas.

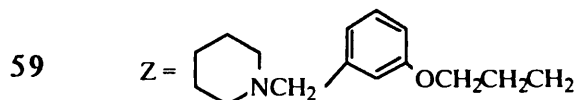
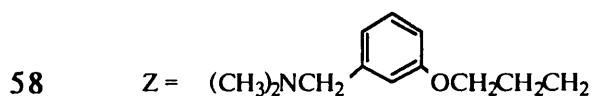
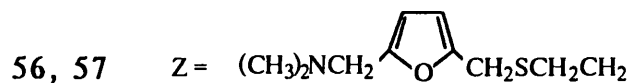
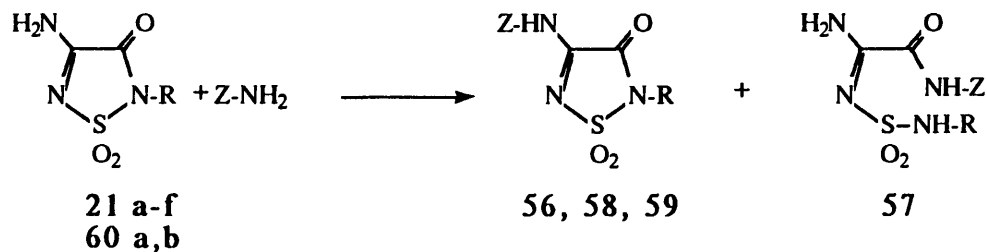


ESQUEMA 29

Tal como se ha comentado anteriormente, y con objeto de obtener otra serie de nuevos anti-histamínicos H₂ conteniendo el anillo de 1,2,5-tiadiazol como "equivalente a urea" (estructuras tipo B, sección 1), se ha estudiado la reactividad de los compuestos 21 a-f y 60 a,b (sección 3.1.2.4) frente a las aminas 46 y 47 a,b (esquema 30).

En la mayor parte de los casos se forman mayoritariamente los derivados transaminados 56, 58 y 59, que precipitan directamente o al concentrar la mezcla de reacción; solo los compuestos 56 c,d, derivados de 2-butil y 2-amiltiadiazolona respectivamente, son aceites espesos que se aislaron por cromatografía y se caracterizaron como oxalatos. Únicamente en el caso de la 2-feniltiadiazolona 21f de la compleja mezcla de reacción obtenida sólo pudo aislarse el correspondiente producto abierto 57f. El resto de los productos de apertura de ciclo, o no se forman o lo hacen en muy pequeñas cantidades (CCF); solo en unos pocos casos (57 a,b) y mediante técnicas cromatográficas, se han aislado estos productos de los brutos de reacción, una vez separados por filtración los

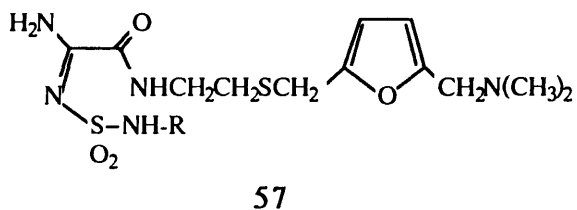
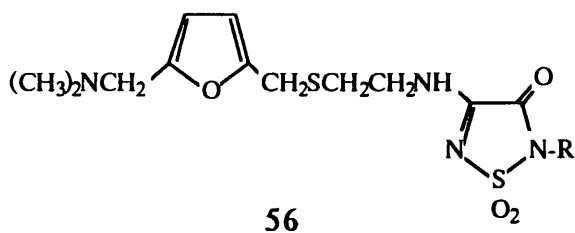
correspondientes productos de transaminación 56 a,b (Tablas 7 y 8).



ESQUEMA 30

Este comportamiento paralelo al observado en la reacción de la bencilamina con las distintas tiadiazolonas 2-sustituidas 21 comentado previamente, se pone nuevamente en evidencia en el caso de las 2-hidroxietyl- y 2-hidroxiopiltiadiazolonas 60 a,b. Estos productos originan mezclas complejas de reacción de las que solo han podido aislarse los correspondientes derivados transaminados 59 g,h con rendimientos del orden del 20% (Tabla 8). Estos últimos compuestos son aceites espesos que, al descomponer con rapidez, no han podido caracterizarse completamente.

Tabla 7. Antihistamínicos H₂ potenciales 56 y 57.



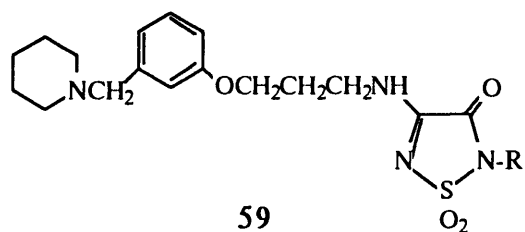
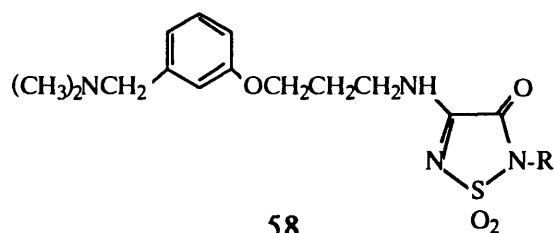
Compuestos de partida	R	Compuestos 56			Compuestos 57		
		a	Rto.(%) ^a	P.f. (°C) (disolvente)	a	Rto.(%) ^a	P.f. (°C) (disolvente)
21a	PhCH ₂	a	66	104-106°C (2-PrOH)	a	24	sólido amorfo
21b	PhCH ₂ CH ₂	b	67	120-122°C (EtOH)	b	13	sólido amorfo
21c	CH ₃ (CH ₂) ₃	c	79	aceite ^b	c	—	—
21d	CH ₃ (CH ₂) ₄	d	83	aceite ^c	d	—	—
21e	c-C ₆ H ₁₁	e	52	97-99°C (EtOH)	e	—	—
21f	Ph	f	—	—	f	40	64-66°C (MeOH)

^a El guión indica que los productos correspondientes no se forman o son muy minoritarios y no se han aislado

^b Oxalato: p.f.=154-155°C (2-PrOH/MeOH)

^c Oxalato: p.f.=82-84°C (2-PrOH)

Tabla 8. Antihistamínicos H₂ potenciales 58 y 59.



Compuestos de partida	R	Compuestos 58		Compuestos 59	
		Rto.(%)	P.f. (°C) (disolvente)	Rto.(%)	P.f. (°C) (disolvente)
21a	PhCH ₂	a	54 157-158°C (2-PrOH)	a	50 97-99°C (n-PrOH)
21b	PhCH ₂ CH ₂	b	60 128-130°C (2-PrOH)	b	65 111-113°C (EtOH)
21c	CH ₃ (CH ₂) ₃	c	78 96-98°C (EtOH)	c	— ^a —
21d	CH ₃ (CH ₂) ₄	d	80 94-96°C (2-PrOH)	d	— ^a —
21e	c-C ₆ H ₁₁	e	56 104-106°C (2-PrOH)	e	50 116-118°C (EtOH)
60a	HO(CH ₂) ₂	g	— ^b —	g	17 sólido amorfo
60b	HO(CH ₂) ₃	h	— ^b —	h	19 sólido amorfo

^a Reacciones no ensayadas

^b Se forma una mezcla compleja de la que no se ha podido aislar puro el correspondiente compuesto 58.

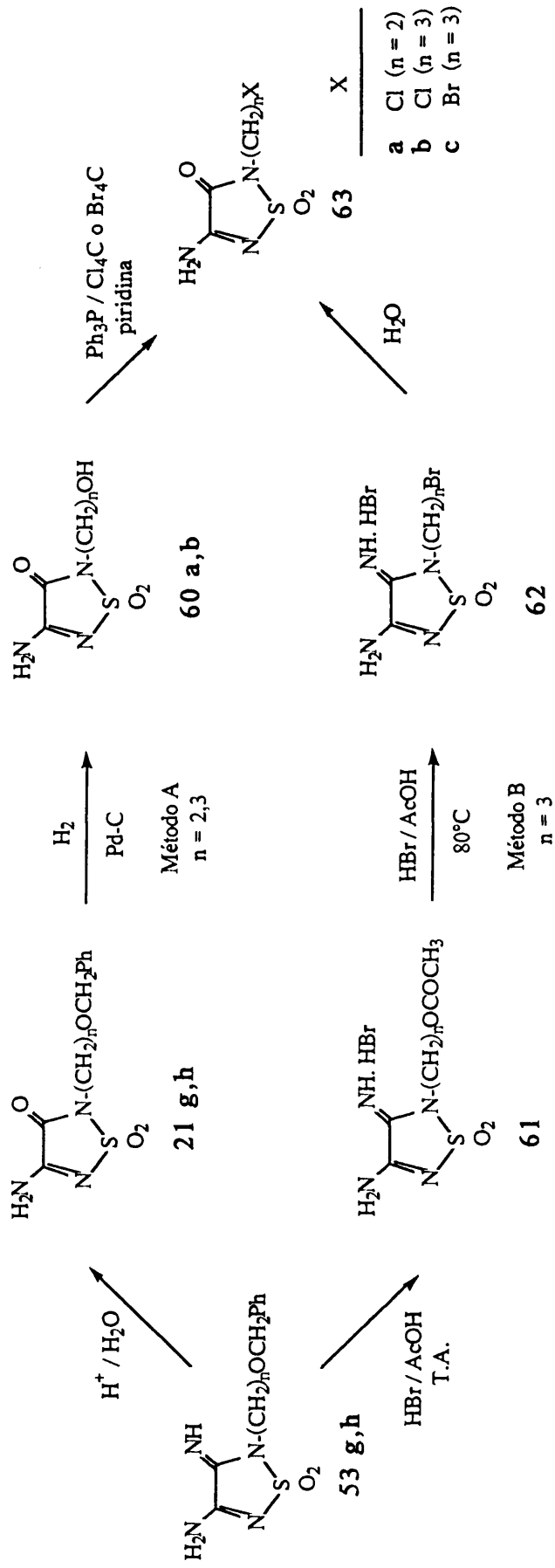
Finalmente, y con objeto de estudiar ciertos aspectos de la reactividad de fenoles frente a (ω -bromoalquil)tiadiazolonas (sección 3.1.2.4), se ensayó la reacción de la 2-benciltiadiazolona 21a con fenoxipropilamina y con propanolamina. Aunque en ambos casos se observó la formación de la mezcla de productos de transaminación (33 c,d) y de apertura de ciclo (34 c,d), solo se aislaron los primeros con rendimientos del 59% y 53% respectivamente (esquema 31).

El tratamiento de la 4-(3-hidroxiopropil)aminotiadiazolona 33d con el sistema trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono¹⁰⁵ permitió obtener, con un rendimiento del 69%, el correspondiente bromo derivado 33e. En la reacción de este último compuesto con fenóxido sódico se detecta por CCF la formación del correspondiente fenoxipropilamino derivado 33c.

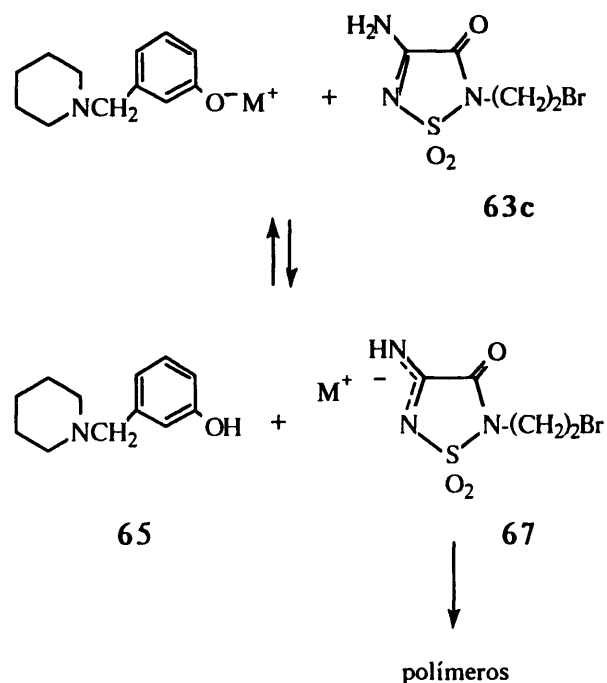
3.1.2.4. Reactividad de la cadena en posición 2 del anillo de 3-oxotiadiazol

Con posterioridad a la síntesis de antihistamínicos H₂ conteniendo las cadenas características de estos compuestos en una posición exocíclica del anillo de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol (sección 3.1.2.3), se planteó la posibilidad de preparar compuestos que presentaran dichas cadenas unidas a uno de los átomos de nitrógeno del mencionado anillo (estructuras tipo C, sección 1). Dado que la química de estos dióxidos de tiadiazol no es bien conocida, creímos que la mejor solución sería construir directamente el anillo con una funcionalidad adecuada que permitiera incorporar posteriormente los fragmentos estructurales necesarios. Con este objeto, y dada la imposibilidad de preparar ω -haloalquil- y ω -hidroxialquiltiadiazolonas por síntesis directa a partir de las correspondientes sulfamidas y cianógeno, se partió de las iminas 53 g,h (sección 3.1.2.1) o de las tiadiazolonas 21 g,h, obtenidas a partir de las primeras por hidrólisis (sección 3.1.2.2). Ambos tipos de compuestos presentan el grupo hidroxilo, a través del cual se prosiguió la ruta sintética, protegido en forma de éter bencílico.

La preparación de las 2-(ω -haloalquil)tiadiazolonas 63 fue ensayada por dos rutas diferentes (esquema 32). En primer lugar, y procediendo según el método A, la desprotección de 21 g,h a los



ESQUEMA 32

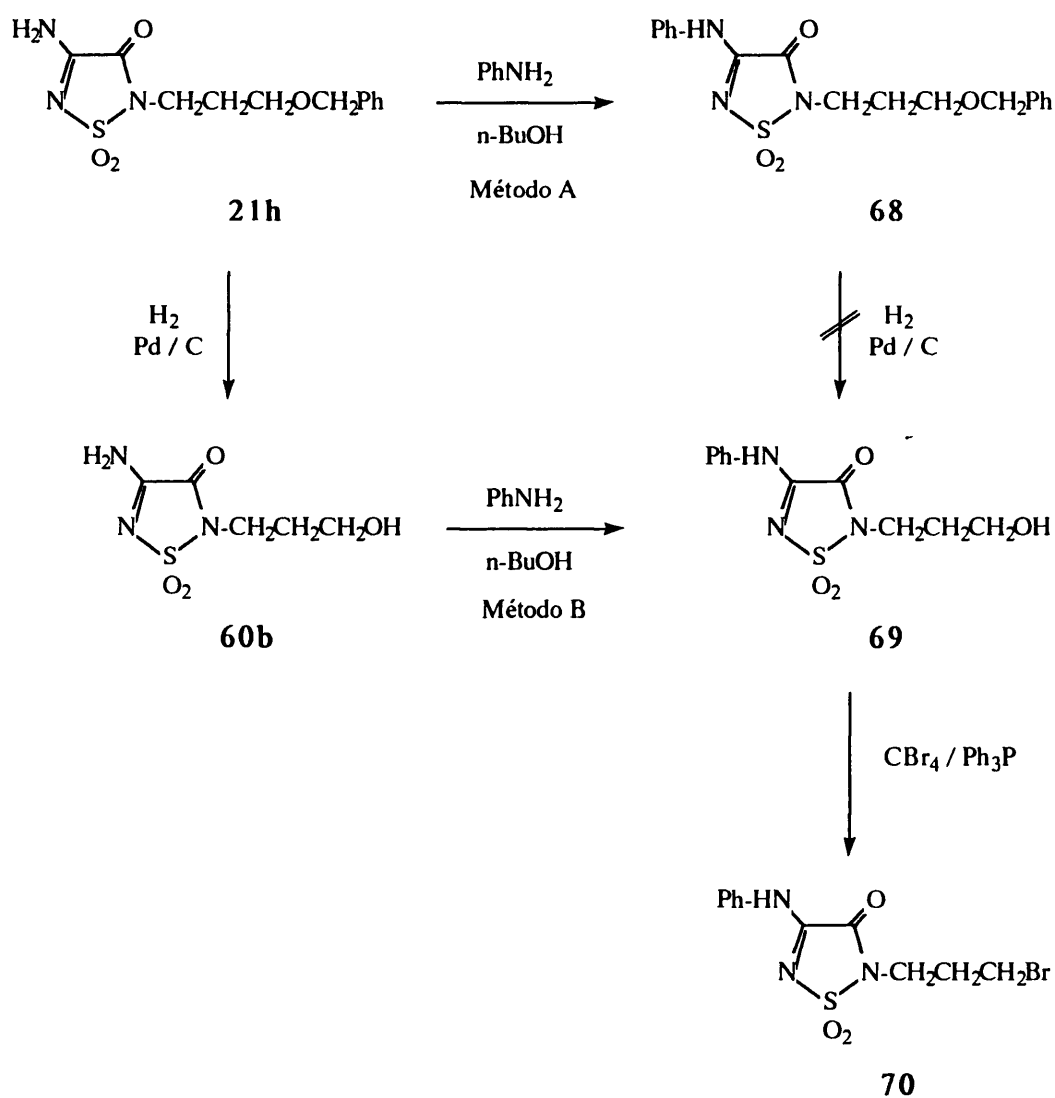


ESQUEMA 35

Por otra parte, e igualmente debido a la susceptibilidad del anillo de tiadiazolona a la presencia de bases acuosas⁷⁴, los ensayos de alquilación bajo condiciones clásicas de transferencia de fase conducen a la descomposición del bromoalquil derivado **63c**. En otros intentos llevados a cabo mediante la variante denominada "extracción del par iónico"¹⁰⁸, es decir, formando y extrayendo previamente el correspondiente fenóxido de tetraalquilamonio, no se observó reacción. El mismo resultado se obtuvo al tratar de sintetizar el ariléter **66** utilizando el sistema óxido mercúrico/ácido tetrafluorobórico, muy útil en la preparación de éteres alquílicos en ausencia de bases¹⁰⁹.

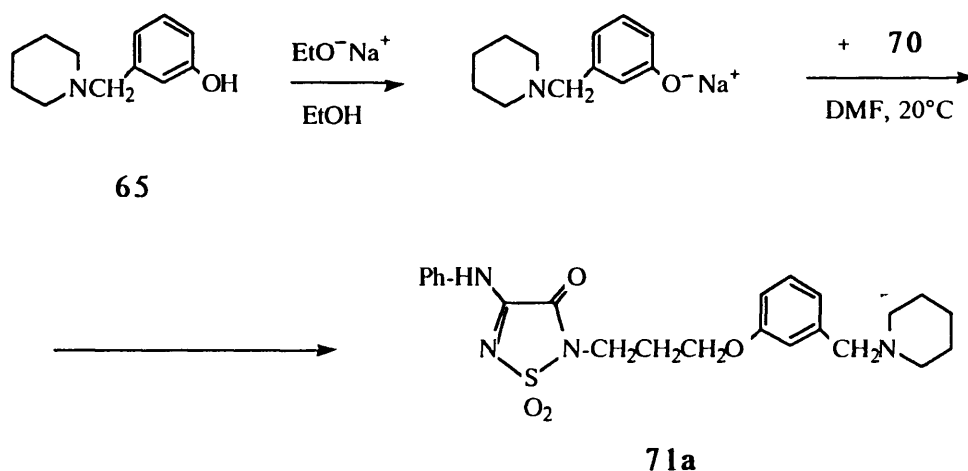
En vista de estos resultados negativos decidimos variar ligeramente nuestra estrategia sintética, partiendo de tiadiazolonas conteniendo un grupo amino sustituido en posición 4. Estos compuestos parecen ser más resistentes a la apertura nucleófila del anillo que los correspondientes derivados con el grupo amino no sustituido, existiendo el precedente de la alquilación de un fenol con una 4-(ω -haloalquil)aminotiadiazolona (sección 3.1.2.3). Por otra parte, al observar que la sustitución en el amino exocíclico origina una disminución de la acidez de los aminotiadiazoles ($pK_a = 9,3-9,8$)⁵⁴, se pensó que esta modificación podría paliar el intercambio catiónico comentado anteriormente en esta misma sección (esquema 35).

De acuerdo con estos planteamientos, se decidió la síntesis de la 4-anilino-2-(3-bromopropil)tiadiazolona **70**, compuesto que fue preparado a partir del 4-amino-2-(3-hidroxipropil) derivado **60b**. Dada la escasa basicidad de la anilina y de acuerdo con datos bibliográficos anteriores⁷⁴, la transaminación del compuesto **60b** con la mencionada amina origina mayoritariamente el anilino derivado **69**, que fue transformado a su vez en el correspondiente ω -bromoalquil derivado **70** por tratamiento con trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono (sección 3.1.2.3) (esquema 36, método B). Un intento paralelo de preparación de **69** por hidrogenolisis del derivado transaminado **68** condujo únicamente a una mezcla intratable de productos de descomposición (esquema 36, método A).



ESQUEMA 36

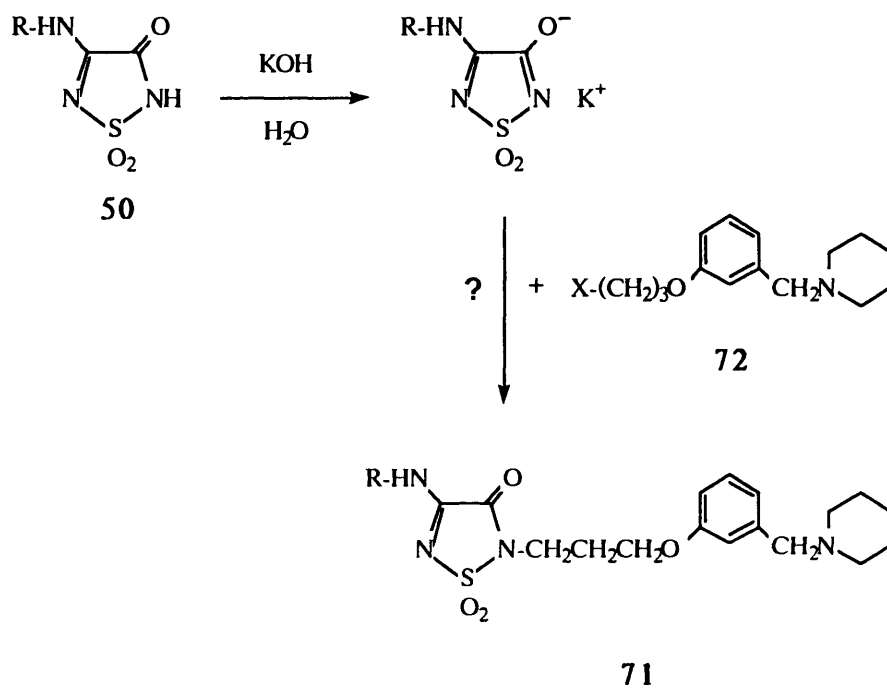
Una vez más, el paso final, la formación del éter arílico **71a**, presentó dificultades. Así, en la reacción del fenol **65** con el haluro **70**, realizada en dimetilformamida y en presencia de carbonato potásico, solo se observó, debido seguramente a trazas de humedad, la progresiva hidrólisis del mencionado haluro al correspondiente hidroxido derivado **69**. Mejores resultados se obtuvieron, en cambio, partiendo del correspondiente fenóxido, preparado a su vez por reacción del fenol **65** con etóxido sódico en etanol. El tratamiento del mencionado fenóxido con el bromoalquil derivado **70**, en dimetilformamida y a temperatura ambiente, permitió aislar el compuesto **71a** con un 20% de rendimiento (esquema 37), quedando grandes cantidades de productos de partida inalterados aún después de varios días de reacción. Una elevación de la temperatura no mejoró los resultados, quedando así mismo la mayor parte de los productos de partida sin reaccionar, y apareciendo además muchos subproductos.



ESQUEMA 37

En conclusión, la preparación de antihistamínicos H₂ potenciales conteniendo las cadenas características de estos compuestos en la posición 2 de un anillo de 1,1-dióxido de 4-amino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol presenta problemas que hasta el momento no han podido ser resueltos de un modo satisfactorio. Aunque es necesario profundizar más en el tema de la alquilación de fenoles con 2-(ω -bromoalquil)tiadiazolonas, una posible alternativa sería la alquilación de los compuestos **50**

(sección 3.1.1.2.B) con haluros de alquilo adecuados 72 (esquema 38). Aunque el estudio de este tipo de reacciones en los diferentes tiadiazoles tratados en esta Memoria no ha sido todavía iniciado, pensamos abordarlo en el futuro. Un antecedente esperanzador en este sentido es el estudio de alquilación de 1-óxidos de 1,2,5-tiadiazoles llevado a cabo por Karady *et al.* ^{70,99}.



ESQUEMA 38

3.1.2.5. Estudio espectroscópico

La estructura de los compuestos tratados en esta sección 3.1.2 ha sido establecida a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos.

Empezando el estudio con los compuestos más sencillos, en los espectros IR de los 4-amino-3-iminotiadiazoles 53, las bandas de vibración del enlace C=NH aparecen a 1690-1720 cm⁻¹, más bajas que las de vibración C=O de los correspondientes 3-oxocompuestos 21 a 1750 cm⁻¹. Las

bandas de vibración del enlace C=N del anillo de tiadiazol aparecen en ambos casos a 1650-1690 cm^{-1} .

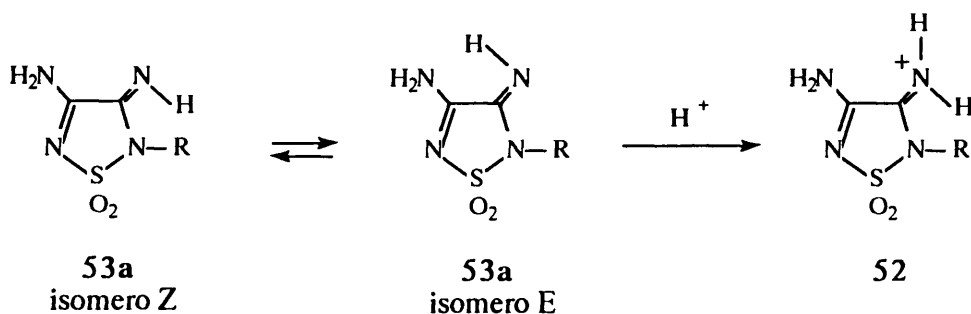
La característica espectroscópica más notable de los imino compuestos 53 es la presencia, en solución en dimetilsulfóxido, de dos especies en proporción similar. En los espectros de ^{13}C -RMN, los mencionados compuestos presentan las señales correspondientes a los carbonos C-3 y C-4 claramente duplicadas, observándose este mismo efecto, en mayor o menor extensión, en las señales de los átomos de carbono de los sustituyentes en posición 2. En los espectros de ^1H -RMN de los compuestos 53 las señales de los protones imínicos aparecen, a diferencia de lo que ocurre en 1-óxidos de 3-iminotiadiazol que solo presentan una señal⁹⁹, como dos finos singletes que emergen de la señal ancha característica de los grupos NH_2 . Las señales de los protones de las cadenas laterales en posición 2 aparecen más complejas que en los correspondientes 3-oxo análogos 21, siendo claramente visible la duplicidad del metileno bencílico de 53a. Por otra parte, en ácido trifluoracético, es decir, al estar los compuestos 53 protonados como en las sales 52, solo se detecta una única especie, tanto en ^1H - como en ^{13}C -RMN.

Aunque pensamos abordar próximamente el estudio en profundidad de este fenómeno, en principio se pensó en dos posibilidades: la presencia de isomería sin-anti¹¹⁰ en torno al doble enlace imínico, o bien, la existencia de tautomería amino-imino¹¹¹. En el primer caso, la barrera energética del equilibrio sin-anti en iminas es, suponiendo que la isomerización ocurre por inversión^{110a}, del orden de 30 Kcal mol^{-1} , lo que permite que puedan ser detectadas a temperatura ambiente ambas especies independientemente mediante técnicas de RMN.

Por otra parte, generalmente se considera que cuando una tautomería implica ruptura y formación de enlaces heteroátomo-hidrógeno el equilibrio es muy rápido, no pudiendo detectarse por RMN más que señales promedio¹¹¹. Al ser éste el caso de la tautomería amino-imino, con una barrera energética del orden de 6 Kcal mol^{-1} , no creímos, en un principio, que el desdoblamiento de señales observado en los espectros de los compuestos 53 a-f se pudiera deber a este fenómeno. No obstante, al no haberse detectado la existencia de isomería sin-anti en ciertos 1-óxidos de 3-iminotiadiazol⁹⁹ estrechamente relacionados con los compuestos 53, pensamos en la tautomería amino-

imino como causa posible del desdoblamiento de señales observado en los espectros de estos últimos.

Con objeto de decidir entre las dos posibilidades mencionadas, se llevó a cabo un completo estudio espectroscópico (^1H -, ^{13}C - y ^{15}N -RMN) del 2-bencil derivado **53a**, pudiéndose llegar a la conclusión de que en este producto, y por extensión en el resto de los compuestos **53**, la duplicidad de señales observada obedece a la existencia de isomeria sin-anti del grupo imino en posición 3. La detección de una única estructura en los espectros de los mencionados compuestos en solución de ácido trifluoroacético queda así fácilmente explicada, al conducir la protonación de ambos isómeros al mismo catión (esquema 39).



ESQUEMA 39

En el espectro de ^{13}C -RMN de **53a**, en dimetilsulfóxido y a temperatura ambiente, las señales de C-4 aparecen como dobletes por acoplamiento con el protón imínico; de ellos, y considerando que $^3J_{\text{trans}} > ^3J_{\text{cis}}$ de acuerdo con tablas standard de RMN, se asigna el que presenta una mayor constante de acoplamiento ($^3J_{\text{C(4)-NH}} = 14\text{Hz}$) al isómero Z ("sin"), y el que presenta menor constante de acoplamiento ($^3J_{\text{C(4)-NH}} = 8\text{Hz}$) al isómero E ("anti"). A partir de esta asignación, y por irradiación selectiva a las frecuencias de los protones imínicos y bencílicos, pueden correlacionarse todas las señales de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN (Tabla 9). Una vez identificadas las señales correspondientes a cada isómero puede calcularse, por integración de las señales de los protones bencílicos, que en dimetilsulfóxido y a temperatura ambiente, existe un 55% de isómero E y un

45% de isómero Z.

El espectro de ^{15}N -RMN de 53a (Tabla 9) está, así mismo, de acuerdo con la existencia de isomería, apareciendo la mayor parte de las señales de los átomos de nitrógeno duplicadas. Las dos señales correspondientes a N-2 presentan acoplamientos diferentes con el protón imínico; considerando de nuevo que $^3J_{\text{trans}} > ^3J_{\text{cis}}$, se asigna la señal que aparece a campo menor ($^3J_{\text{N(2)-NH}} = 8\text{Hz}$) al isómero E y la otra ($^3J_{\text{N(2)-NH}} = 3\text{Hz}$) al isómero Z. A partir de la proporción observada entre las señales de N(2) de los mencionados isómeros, la asignación del resto de las señales es inmediata; éstas, salvo la de N(5), aparecen duplicadas, manteniendo la misma relación de intensidades y con la multiplicidad esperada. Los valores de desplazamientos químicos encontrados dependen de la hibridación sp^2 o sp^3 del átomo de nitrógeno, siendo similares a los descritos en 1,1-dióxidos de 1,2,6-tiadiazinas relacionados^{112,113,114}. Finalmente, el espectro de ^{15}N -RMN aporta datos valiosos respecto a la tautomería amino-imino. En el espectro acoplado de 53a las señales de los átomos de nitrógeno posiblemente implicados en el fenómeno se comportan de un modo muy diferente; la correspondiente al nitrógeno anular N(5) no presenta el ensanchamiento habitualmente encontrado en tiadiazinas en las que es posible tautomería, pudiéndose excluir, por tanto, la existencia del mencionado equilibrio en los tiadiazoles 53. Por otra parte, la aparición de la señal correspondiente a los grupos NH_2 considerablemente ensanchada, ha sido atribuida a un rápido intercambio de sus protones con los del agua habitualmente presente en el dimetilsulfóxido.

En cuanto a los 3-oxotiadiazoles 21, la asignación de las señales correspondientes a las cadenas laterales se ha llevado a cabo, tanto en ^1H - como en ^{13}C -RMN, a partir de tablas standar y de la multiplicidad observada. En los espectros de ^{13}C -RMN los átomos de carbono del anillo de tiadiazol (C-3 y C-4) son los más desapantallados, originando dos señales entre 153 y 157 ppm. Su asignación se ha llevado a cabo teniendo en cuenta el acoplamiento observado entre C-3 y los protones de los grupos CH_2 (o CH) situados en posición α respecto a N-2 ($^3J_{\text{C(3)-NCH}_2} \approx 3\text{Hz}$). El espectro de ^{15}N -RMN del derivado 21b presenta unas características similares a las encontradas en el compuesto 53a. El ensanchamiento de la señal del grupo NH_2 en el espectro acoplado se ha

Tabla 9. Desplazamientos químicos (ppm) (DMSO-d_6) y constantes de acoplamiento (Hz) del isómero Z del compuesto 53a.

$^1\text{H-RMN}$		$^{13}\text{C-RMN}$		$^{15}\text{N-RMN}$	
δ (ppm)	asignación	δ (ppm)	asignación	δ (ppm)	asignación
9,10	NH_2	159,8	C-4	170,5	NH
8,94	NH	$^3\text{J} = 14,5\text{Hz}$		$^1\text{J} = 60,8\text{Hz}$	
7,39-7,27	Ph	146,4	C-3	177,2	N(5)
4,83	PhCH_2	$\left\{ \begin{array}{l} ^2\text{J} = 7,7\text{Hz} \\ ^3\text{J} = 3,4\text{Hz} \end{array} \right.$		238,2	N(2)
		135,0	C ipso	$^3\text{J} = 3,0\text{Hz}$	
		128,7	C meta	287,0	NH_2
		127,8	C orto		
		127,7	C para		
		43,9	$\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{H}_2$		

Tabla 9 bis . Desplazamientos químicos (ppm) (DMSO-d₆) y constantes de acoplamiento (Hz) del isómero E del compuesto 53a.

¹ H-RMN		¹³ C-RMN		¹⁵ N-RMN	
δ (ppm)	asignación	δ (ppm)	asignación	δ (ppm)	asignación
9,24	NH	156,1	C-4	165,7	NH
9,10	NH ₂	³ J= 7,9Hz		¹ J= 61,9Hz	
7,39-7,25	Ph	150,1	C-3	177,2	N(5)
4,73	PhCH ₂	² J= 3,7Hz ³ J= 3,1Hz		243,3	N(2)
		135,9	C ipso	³ J= 8,2Hz	
		128,5	C meta	284,9	NH ₂
		128,0	C orto		
		127,9	C para		
		44,5	PhCH ₂		

asignado, nuevamente, al intercambio existente entre sus protones y los del agua contenida en el disolvente; por otra parte, la aparición de la señal de N-5 como un singlete fino parece excluir la posibilidad de tautomería amino-imino.

Las estructuras de los productos de transaminación 56, 58 y 59 se han asignado tomando como base principios similares. Sus espectros IR, así como la parte de los espectros de RMN (Tablas III, IV, VII-X, Apéndice I) correspondiente a las cadenas en posición 2, son similares a los de los compuestos 21 y a los de algunos 4-alquilamino-3-oxotiadiazoles 2-sustituídos previamente sintetizados por nuestro grupo⁷⁴. Por otra parte, las señales de las cadenas en posición 4 se han asignado mediante experimentos bidimensionales de correlación heteronuclear de desplazamientos químicos¹¹⁵, dada la diversidad de criterios existente en la bibliografía. Las señales de C-3 y C-4 del anillo de tiadiazol han sido asignadas teniendo en cuenta que la transformación de los aminotiadiazoles en los correspondientes derivados transaminados apenas influye en sus desplazamientos químicos, tal como se ha comentado anteriormente (sección 3.1.1.3); en estos casos, además de los ya mencionados acoplamientos $\underline{C}(3)-\underline{NCH}_2$, se han observado acoplamientos $\underline{C}(4)-\underline{NHCH}_2$, ambos con una constante 3J del orden de 3-4Hz.

Los espectros de los compuestos 57 (Tablas V y VI, Apéndice I), resultantes de la apertura del anillo de tiadiazol, presentan características análogas a los de otros productos similares preparados con anterioridad⁷⁴, destacando en los espectros IR la aparición de la banda carbonílica hacia 1700 cm^{-1} . Al igual que en los casos anteriores y manteniendo la numeración del anillo de tiadiazol del que proceden, las señales de C-3 y C-4 son las más desapantalladas del espectro de ^{13}C -RMN; la primera debe corresponder a la que aparece como multiplete ($^3J_{\underline{C}(3)-\underline{NHCH}_2}$ y/o $^2J_{\underline{C}(3)-\underline{NH}}$), mientras que la segunda se asigna al singlete encontrado a mayor campo.

Finalmente y, de acuerdo con observaciones anteriores⁷⁴, la transformación de las aminas 46 y 47 a, b en los correspondientes tiadiazoles sustituidos 56, 58 y 59 origina un desapantallamiento especialmente notable en las señales de los protones de los grupos $\text{RCH}_2\text{NH-}$ de la cadena sustituyente en posición 4 (Tablas III, VII y IX, Apéndice I). Este efecto, ligeramente mayor en los deri-

vados abiertos 57, ha sido atribuido al elevado poder electroattractor, tanto del anillo de tiadiazol como de la cadena resultante de su apertura.

3.1.3. 1,1-Dióxidos de 1,2,6-tiadiazina 2-sustituidos y sus derivados

Continuando nuestros estudios acerca de la reactividad de sulfamidas con dinitrilos, la preparación de derivados de 1,1-dióxido de 1,2,6-tiadiazina a partir de sulfamidas y malononitrilo nos permite disponer de un nuevo tipo de heterociclo susceptible de ser utilizado como fragmento "equivalente a urea".

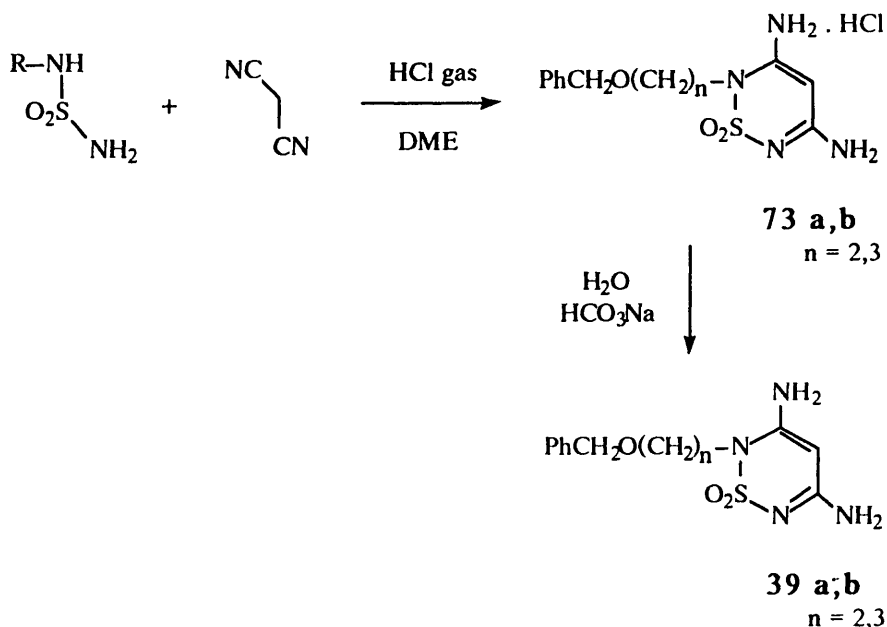
Dado que las aminotiadiazinas no parecen experimentar reacciones de transaminación (sección 2.2.2.B), se creyó que la mejor vía de acceso a los antihistamínicos H₂ conteniendo el mencionado anillo (estructuras tipo D, sección 1) era la que partía de 1,2,6-tiadiazinas convenientemente funcionalizadas en posición 2. A partir de estos compuestos es posible diseñar un esquema de síntesis de antagonistas H₂ de histamina análogo al ensayado en los 1,2,5-tiadiazoles (sección 3.1.2.4).

3.1.3.1. Síntesis del anillo

La cicloadición de sulfamidas N-sustituidas y malononitrilo catalizada por cloruro de hidrógeno es un proceso análogo al utilizado en la obtención de 1,1-dióxidos de aminotiadiazol (secciones 3.1.1.1 y 3.1.2.1). La reacción se lleva a cabo en 1,2-dimetoxietano y a temperatura ambiente, y permite obtener los 1,1-dióxidos de 3,5-diamino-2*H*-1,2,6-tiadiazina 2-sustituidos 39 a,b con rendimientos del 50-60% (esquema 40). En cuanto al mecanismo del proceso, aunque parece probable que sea análogo al de la reacción de sulfamidas con cianógeno, tampoco tenemos eviden-

cia de que la reacción transcurra a través de intermedios análogos a los previamente mencionados (sección 3.1.1.1).

Como productos de partida se han utilizado sulfamidas N-sustituidas que contienen un grupo hidroxilo protegido en forma de éter bencílico. La protección de dicho grupo, a partir del cual se pretende proseguir el esquema sintético, es necesaria para evitar problemas en la posterior reacción con el malononitrilo.

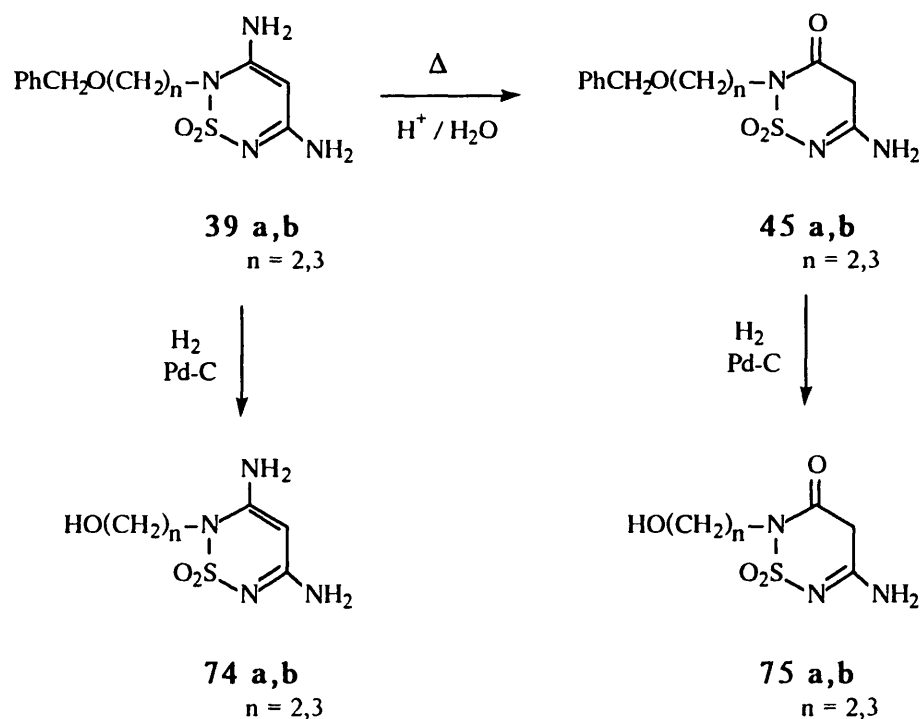


ESQUEMA 40

De acuerdo con estudios previos de nuestro grupo de trabajo⁸⁰, los productos iniciales de la reacción son los hidrocloros 73 a,b, que precipitan en el medio de reacción. El comportamiento de estas sales es análogo al de los hidrocloros de 3-iminotiadiazol 52 (sección 3.1.2.1), y por tratamiento con solución acuosa de bicarbonato sódico originan las correspondientes bases libres, las 3,5-diamino-1,2,6-tiadiazinas 39 a,b.

3.1.3.2. Reactividad del anillo frente a nucleófilos: Reacción de hidrólisis

La hidrólisis ácida de los compuestos **39 a,b** permite obtener los 1,1-dióxidos de 5-amino-1,2,6-tiadiazin-3-ona 2-sustituídos **45 a,b** (esquema 41). Estos compuestos, cuyo anillo heterocíclico es también un buen candidato a "equivalente a urea", se han podido preparar mediante este procedimiento con rendimientos del 80-90%. Es razonable pensar que esta hidrólisis del grupo "enamino" en posición 3 transcurra a través del correspondiente tautómero imino; en las suaves condiciones requeridas para esta reacción no se observa la hidrólisis del grupo amino "amidínico" en posición 5, tal como se ha descrito en compuestos similares⁸⁰.



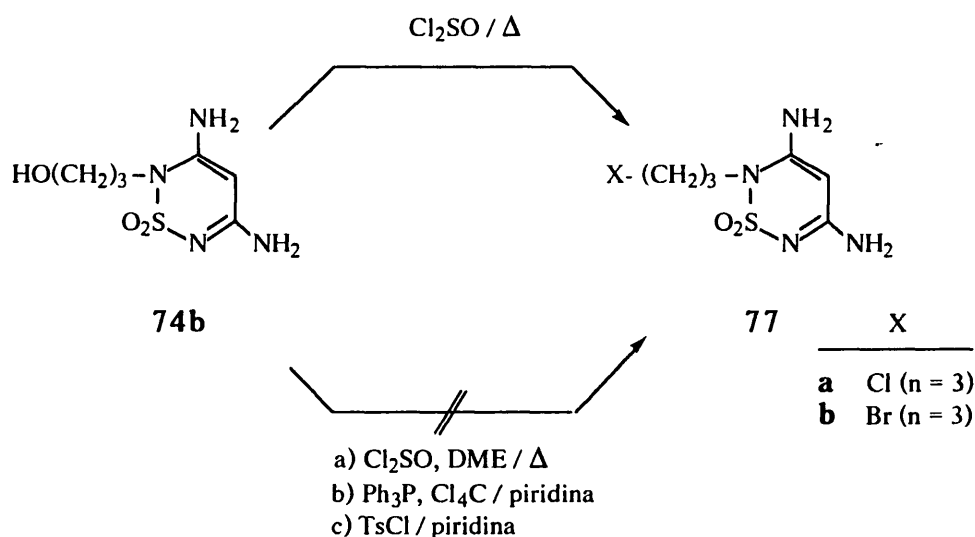
ESQUEMA 41

Por otra parte, y de acuerdo con trabajos previos de nuestro equipo (ver sección 2.2.2.B), no se ha observado reacción en diversos ensayos de transaminación llevados a cabo con las 3,5-diaminotiadiazinas 2-sustituídas **39** y bencilamina en etanol a reflujo durante varias horas.

3.1.3.3. Reactividad de la cadena en posición 2 del anillo de 1,2,6-tiadiazina

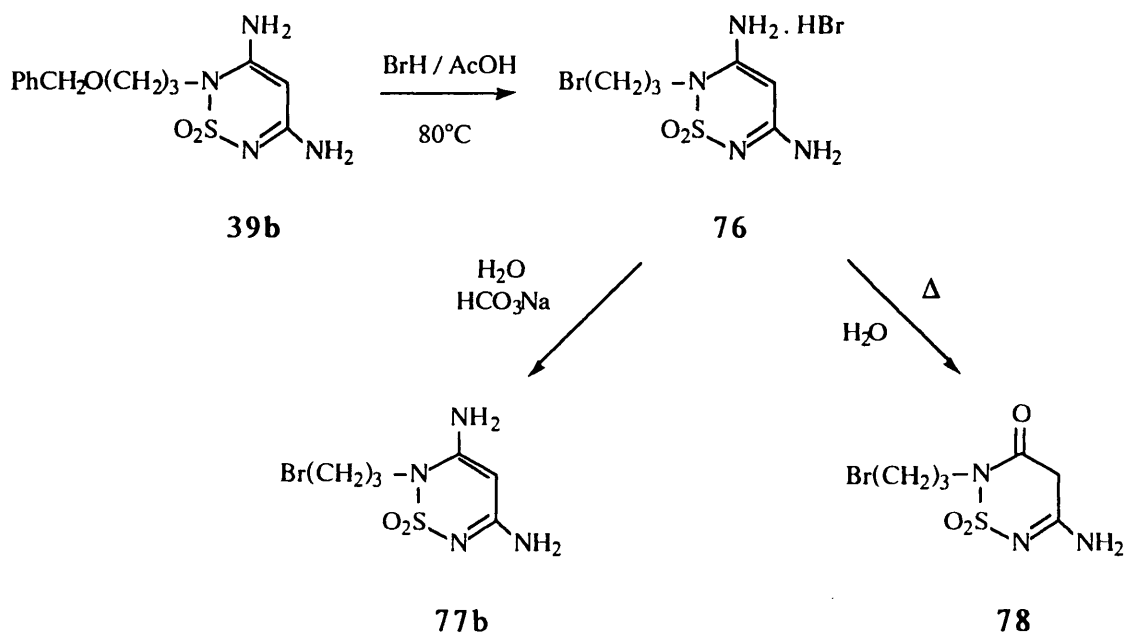
La hidrogenolisis de los benciloxi derivados **39 a,b** en etanol, utilizando paladio sobre carbón (10%) como catalizador, conduce a los hidroxilo derivados **74 a,b** con buenos rendimientos (56-85%). De modo similar, la desprotección de los 5-amino-3-oxo compuestos **45 a,b** permite obtener las correspondientes 2-(ω -hidroxialquil)tiadiazinas **75 a,b** (esquema 41).

Prosiguiendo, como en el caso de los tiadiazoles (sección 3.1.2.4), el esquema sintético que nos permitiría completar las moléculas de los correspondientes antihistamínicos H₂, la sustitución del grupo hidroxilo de los compuestos **74** y **75** por un buen grupo saliente presentó dificultades. Habiendo ensayado reacciones de tosilación¹¹⁶ y halogenación¹⁰⁵ con diferentes reactivos y bajo condiciones diversas, únicamente el tratamiento de **74b** con cloruro de tionilo a reflujo condujo, con un rendimiento del 30%, al correspondiente cloro derivado **77a** que fue caracterizado por su espectro de ¹H-RMN. En el resto de los casos, o no se observó reacción, o bien se obtuvieron mezclas complejas de productos.



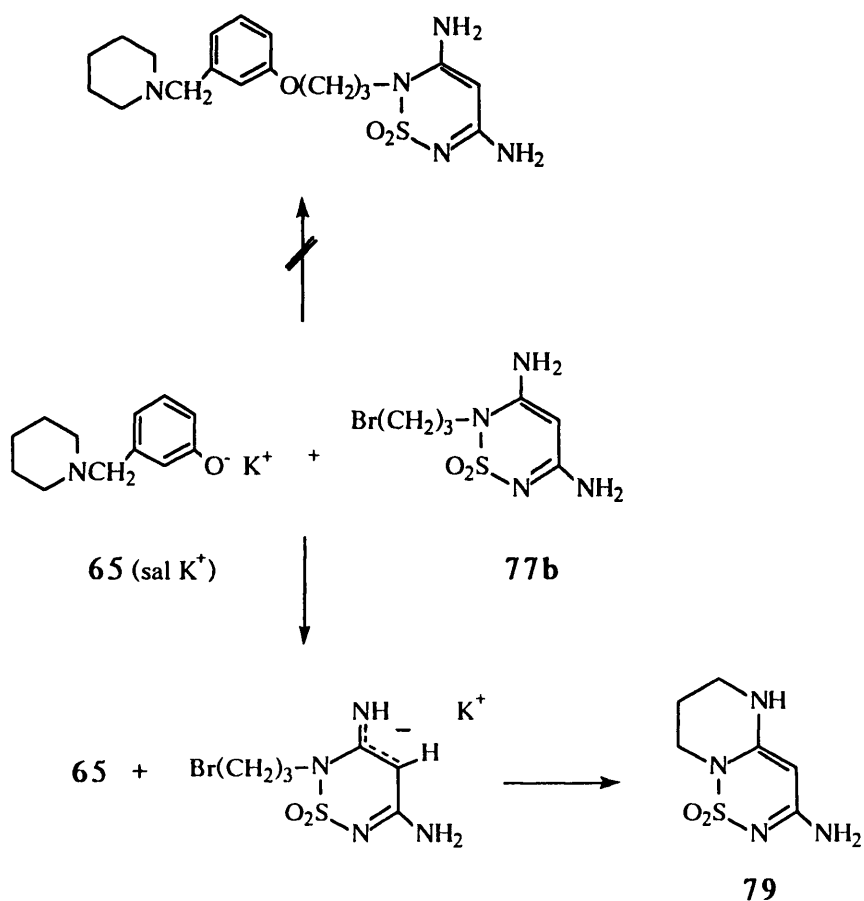
ESQUEMA 42

A la vista de estos resultados, se procedió, como en el caso de los tiadiazoles 53 g, h (sección 3.1.2.4), a ensayar directamente la ruptura de los éteres bencílicos 39 a, b. Así, el tratamiento del compuesto 39b o de su hidrocloruro 73b con bromuro de hidrógeno/ácido acético a 80°C condujo al hidrobromuro 76 con rendimiento casi cuantitativo; el mismo resultado se obtuvo al tratar el hidroxipropil derivado 74b con el mencionado reactivo. A partir de la sal 76 fueron preparadas la 3,5-diamino-2-(3-bromopropil)tiadiazina 77b, por tratamiento con bicarbonato sódico acuoso, y la 5-amino-2-(3-bromopropil)-3-oxotiadiazina 78, mediante hidrólisis (esquema 43).



ESQUEMA 43

Respecto al paso final, la unión de los haluros 77b y 78 a fenoles tales como 65 tampoco condujo a los resultados esperados. El segundo compuesto, sometido a diversos ensayos originó, al igual que las bromoalquiltiadiazolonas 63c y 70 y seguramente por motivos similares (sección 3.1.2.4), mezclas complejas de productos. Por otra parte, el tratamiento del compuesto 77b, tanto con la sal potásica de 65 como con el fenol en presencia de carbonato potásico, condujo por alquilación intramolecular a la pirimidotiadiazina 79 (esquema 44).



3.1.3.4. Estudio espectroscópico

La estructura de las 3,5-diamino-1,2,6-tiadiazinas 39, 74 y 77, y la de los 5-amino-3-oxo derivados 45, 75 y 78 ha sido establecida de acuerdo con sus datos analíticos y espectroscópicos, principalmente de ^{13}C -RMN.

Las señales de C-3 y C-5 de los mencionados derivados de tiadiazina presentan desplazamientos químicos análogos a los de compuestos similares referidos en la bibliografía⁸⁰. En los espectros acoplados de los diamino derivados, C-3 aparece como una señal compleja por acoplamiento con H-4 ($^2J_{\text{C}(3)\text{-H}(4)} = 6,3\text{Hz}$) y con los protones metilénicos adyacentes a N-2 de la cadena

lateral (${}^3J_{\underline{C}(3)-\underline{CH}_2R} = 3,3\text{Hz}$); la señal correspondiente a C-5 aparece, en cambio, como triplete por acoplamiento con H-4 (${}^2J_{\underline{C}(5)-\underline{H}(4)} = 5,8\text{Hz}$). En el caso de las 5-amino-3-oxo-1,2,6-tiadiazinas, C-5 aparece en el espectro acoplado de ${}^{13}\text{C}$ -RMN como un triplete, debido al acoplamiento con los protones metilénicos en posición 4 (${}^2J_{\underline{C}(5)-\underline{CH}_2(4)} \approx 5,5-6,0\text{Hz}$); C-3 aparece como multiplete por acoplamiento tanto con los protones metilénicos de la cadena en posición 2 (${}^3J_{\underline{C}(3)-\underline{CH}_2R} = 3,5\text{Hz}$) como con los de la posición 4 (${}^2J_{\underline{C}(3)-\underline{H}(4)} = 4\text{Hz}$).

La asignación del resto de las señales, tanto de ${}^1\text{H}$ - como de ${}^{13}\text{C}$ -RMN, no presenta ninguna dificultad, bastando los datos de tablas standard de RMN o bien correlaciones sencillas de espectros.

A la vista de los espectros de ${}^1\text{H}$ - y ${}^{13}\text{C}$ -RMN, los compuestos 39, 74 y 77 parecen estar predominantemente como tautómeros 3,5-diamino. Sin embargo, el intercambio lento con óxido de deuterio de la señal del protón en posición 4 en el espectro de ${}^1\text{H}$ -RMN se puede atribuir a la existencia de trazas no detectables del correspondiente tautómero 3-imino. Aunque se ha postulado¹¹⁷ que los tautómeros amino predominan en los amino derivados de heterociclos aromáticos, los tautómeros imino parecen estar presentes en el caso de los derivados no aromáticos tales como los 1,1-dióxidos de 3,5-diamino-1,2,6-tiadiazina.

En los espectros de ${}^1\text{H}$ -RMN de los 5-amino-3-oxo compuestos, las señales de los protones en posición 4 intercambian de forma rápida con óxido de deuterio, como corresponde a metilenos de tipo malónico.

3.2. ESTUDIOS DE ACTIVIDAD ANTIHISTAMINICA H₂

3.2.1. Consideraciones generales

Ensayos biológicos para determinar la actividad en los receptores H₂ de histamina

Antes de pasar a describir los estudios de actividad como antagonistas H₂ de la histamina de los compuestos diseñados como tales y recogidos en esta Memoria, es interesante considerar de forma resumida los diferentes modelos experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo*, que aparecen en la bibliografía para estimar la actividad en los receptores H₂.

En general, los test *in vitro*¹⁰ tienen la ventaja de no verse influidos por cambios en la presión sanguínea y muchos de los mecanismos homeostáticos que tienden a compensar cualquier respuesta inducida *in vivo*. Por ello, este tipo de ensayos son muy valiosos para la caracterización de receptores, pero incluso en ellos hay que tener en cuenta posibles mecanismos de compensación.

Para la medida de la actividad antagonista H₂ de histamina se han utilizado preparaciones de aurícula derecha de cobaya, cuerno uterino aislado de rata y mucosa gástrica aislada de rata. En los dos primeros sistemas, el bloqueo selectivo de las acciones inducidas por la histamina, es decir, del incremento de la frecuencia de latido en la aurícula derecha o de la contracción del útero de rata, ha sido caracterizado¹ como actividad antagonista H₂. A partir de las mencionadas preparaciones se pueden obtener curvas acumulativas dosis-respuesta que, en presencia de un antagonista H₂, tienen un desplazamiento paralelo hacia la derecha indicativo de la naturaleza competitiva del antagonismo. Estos dos ensayos, al ser fácilmente accesibles y proporcionar resultados reproducibles, han sido ampliamente utilizados.

Los datos obtenidos utilizando otros tejidos, tales como mucosa gástrica aislada de rata, conejo o cobaya, o preparaciones enriquecidas de células parietales, resultan complejos por las posibles interacciones entre las sustancias que activan la secreción; estos sistemas, no obstante, han re-

sultado útiles para estudiar diversos aspectos fisiológicos.

También se han hecho estudios utilizando ligandos marcados como [³H]cimetidina; sin embargo, esta técnica presenta algunos inconvenientes ya que, como ocurre frecuentemente, no se ha podido garantizar que toda unión del ligando a sus presuntos receptores ocurra de un modo totalmente específico.

Los estudios *in vivo*¹⁰ están centrados en la secreción gástrica de ácido, que es el fenómeno fisiológico en el que más claramente están implicados los receptores H₂.

Los animales de experimentación más utilizados son rata, cobaya y perro. La evaluación del jugo gástrico se realiza por medida de su volumen y pH, datos que permiten calcular la secreción ácida total; también se suele evaluar la secreción de pepsina.

Los diferentes sistemas *in vivo*, estómago perfundido de rata o perro anestesiado¹¹⁸, fístula gástrica¹¹⁹ y bolsa de Heidenhain en perro^{6c} o ligadura pilórica en rata^{120,122}, se utilizan para medir la inhibición que sobre la secreción gástrica inducida por histamina, gastrina, agonistas muscarínicos o comida, produce el antagonista. Esta capacidad de los antagonistas H₂ de inhibir la secreción estimulada por diversos agentes no refleja una falta de especificidad, sino que es indicio de las complejas interacciones existentes entre los diferentes inductores de la secreción gástrica.

La duración de la actividad antisecretora es otro aspecto que puede evaluarse en los test *in vivo*, pudiéndose estimar el tiempo y la dosis de antagonista necesarios para obtener el 50% de inhibición secretora.

La actividad antagonista H₂ en los ensayos *in vitro* se expresa¹²¹ por la constante de disociación del complejo fármaco-receptor K_B, que se calcula a partir de la ecuación $K_B = B/(X-1)$, donde X representa la concentración de histamina necesaria para producir la mitad de la respuesta máxima en presencia y ausencia de diferentes concentraciones (B) de antagonista. La actividad también se expresa, en ocasiones, como $pA_2 = -\log K_B$.

En los ensayos *in vivo*, la actividad antagonista H₂ se mide en función de la secreción gástrica inducida por histamina y se expresa por el valor de ED₅₀, que es la dosis de antagonista requerida para producir el 50% de la inhibición¹; se calcula a partir de la representación de log(I/100-I) en función del logaritmo de la dosis de antagonista, siendo I el porcentaje de inhibición.

3.2.2. Evaluación biológica de derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol

Los estudios de actividad antagonista H₂ de histamina de los compuestos objeto del presente trabajo han sido realizados en el Departamento de Investigación Biológica de los Laboratorios Dr. Andreu S.A., bajo la dirección del Dr. J. Gras.

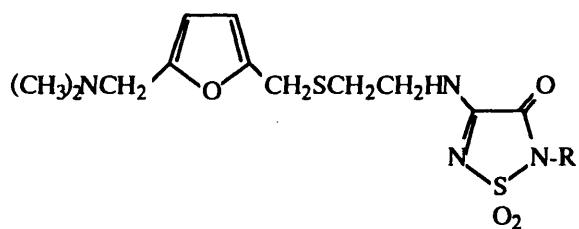
Se han ensayado los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol 56 a,b,c, 58 a-e y 59 a,b,c, así como las betaínas 48 b,c (figura 8). Los derivados 57 a,b,f y 59 g,h no se han podido obtener en suficiente cantidad para la realización de los ensayos biológicos.

Para la evaluación de la actividad se han seguido dos tipos de ensayo: a) secreción gástrica inducida por histamina en rata sometida a ligadura pilórica, y b) actividad antiulcerosa en el modelo experimental de úlcera producida por indometacina en rata.

3.2.2.1. Inhibición de la secreción gástrica en rata sometida a ligadura pilórica

Dentro de la amplia variedad de métodos descritos en farmacología experimental para valorar la actividad de un fármaco como inhibidor de la secreción ácida gástrica, el más sencillo, económico y adecuado a nivel de screening es el modelo experimental de ligadura pilórica^{7, 120, 122}.

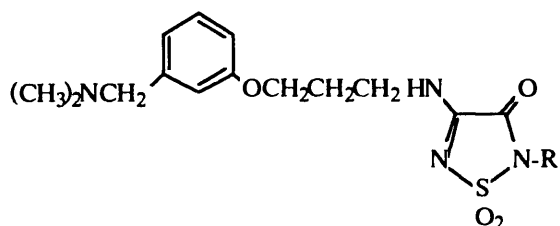
Este ensayo se realizó básicamente según el método de Shay y col.¹²⁰ (sección 5.6.1.), habiéndose recogido los resultados obtenidos en la Tabla 10.



56

R

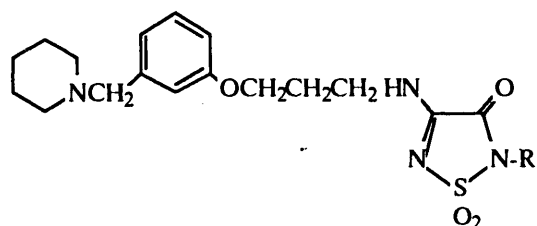
- a PhCH₂
- b PhCH₂CH₂
- e c-C₆H₁₁



58

R

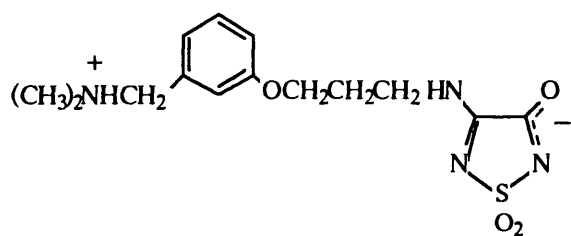
- a PhCH₂
- b PhCH₂CH₂
- c CH₃(CH₂)₃
- d CH₃(CH₂)₄
- e c-C₆H₁₁



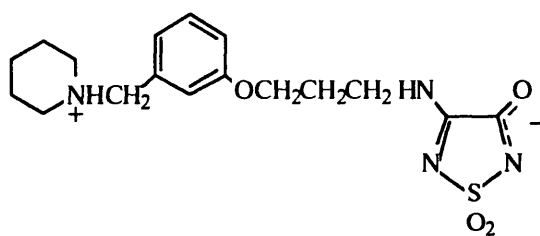
59

R

- a PhCH₂
- b PhCH₂CH₂
- e c-C₆H₁₁



48b



48c

figura 8

Los productos de referencia, cimetidina y ranitidina, se administraron a dosis de 100 mg/Kg y 30 mg/Kg respectivamente, y los productos en estudio a dosis de 100 mg/Kg; el volumen de secreción se ha medido en ml y la acidez total en mEq de ácido clorhídrico, ambos en cinco horas. Para cada parámetro se ha calculado la media aritmética, la desviación standard, el error standard de la media y el porcentaje de inhibición respecto al grupo de control.

Los parámetros de volumen y acidez total de cada tratamiento se han comparado mediante el análisis de la varianza para un nivel de significación de $p \leq 0,05$, aplicando el test de Duncan ¹²³.

Entre los productos estudiados destaca el compuesto 59a, que a la dosis de 100 mg/Kg ejerce una actividad inhibitoria del volumen de secreción gástrica y de la acidez total del 50% y del 58% respectivamente, en ambos casos de forma estadísticamente significativa. Hay que señalar que esta actividad de 59a es del mismo orden que el logrado con la cimetidina a igual dosis y con la ranitidina a dosis tres veces menor.

De los restantes productos parecen mostrar actividad los compuestos 56b, 58d y 58e, todos ellos con significación estadística, pudiendose considerar los demás como inactivos.

3.2.2.2. Actividad citoprotectora en úlcera inducida por indometacina en rata

Existe una relación bien establecida, tanto en farmacología humana como animal, entre actividad antiinflamatoria y lesión gástrica^{124,125}. La administración parenteral de indometacina u otros agentes antiinflamatorios produce úlcera gástrica en animales de experimentación^{124,126}. Este proceso se ve inhibido por la administración de distintos agentes antiulcerosos, ya sean antagonistas H₂ como cimetidina, ranitidina o famotidina, o no, como por ejemplo zolimidina u omeprazol.

El ensayo de nuestros productos se ha realizado según el procedimiento de Bhargava¹²⁷ modificado por Takeda y col.^{6b} (sección 5.6.2); los resultados se recogen en la Tabla 10.

Los productos de referencia ranitidina y cimetidina se administraron a 30 mg/Kg y 50 mg/Kg

respectivamente, y los productos estudiados a dosis de 100 mg/Kg. La valoración de las úlceras se realizó en mm de longitud. Para cada grupo se halló la media, la desviación standard y el error standard de la media, calculándose el tanto por ciento de inhibición respecto al control según la fórmula: % inhibición respecto al control = $100 (1-X/C)$, donde C y X son las medidas de mm de úlcera del grupo control y del grupo tratado respectivamente.

La existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se estableció a partir del análisis de la varianza para una $p \leq 0,05$, aplicando el test de Duncan¹²³.

En este segundo ensayo, de nuevo el compuesto 59a se ha mostrado como el más activo de los productos estudiados, ejerciendo a la dosis de 100 mg/Kg una inhibición de las úlceras del 63% con significación estadística. Aunque sin alcanzar significación, han resultado algo activos los compuestos 56a, 56e y 58a. Los restantes productos se han mostrado desprovistos de actividad.

A la vista de estos resultados, se efectuaron más estudios sobre el compuesto 59a, administrado oralmente en el modelo de úlcera por indometacina, habiéndose obtenido una ED₅₀ de 13,9 mg/Kg para 59a y de 14,1 mg/Kg para la cimetidina, es decir, prácticamente idénticas. Se ha observado además una correlación entre dosis y efecto en un margen de dosis que va de 3,12 a 25 mg/Kg, disminuyendo la actividad a dosis superiores. Esta falta de paralelismo dosis-efecto a concentraciones altas de antagonista ha sido ya señalada en algunos derivados de 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol¹²⁸ y, aunque no se han publicado estudios cinéticos, se ha atribuido este efecto a una posible interacción lenta de tipo reversible con el receptor H₂.

Se ha postulado que la secreción de ácido gástrico juega un papel importante en la producción de ulceraciones provocadas por agentes antiinflamatorios^{6b}. La actividad antiulcerosa observada en la cimetidina y en la famotidina se ha atribuido a su capacidad de disminuir la secreción ácida. Sin embargo, es necesario tener en cuenta la participación de otros factores no bien conocidos, ya que estos antagonistas H₂ previenen de la ulceración en dosis menores que las ED₅₀ necesarias para reducir la acidez total al 50%. Dentro de estos factores están las prostaglandinas en-

dógenas que pueden intervenir, al menos en parte, en el efecto citoprotector. Parece que una disminución del nivel de la prostaglandina (PG) E_2 en la mucosa gástrica es un factor que predispone a la formación de úlceras. En este sentido, aunque los efectos de los antagonistas H_2 de histamina sobre las PGs de la mencionada mucosa han sido muy poco investigados, en el caso concreto de la famotidina se ha observado que además de ejercer su acción antiulcerosa como antihistamínico H_2 , no altera los niveles de PGs ni la actividad de las fosfolipasas de la mucosa gástrica³².

Teniendo en cuenta estos factores, en nuestro estudio el compuesto 59a parece ejercer un efecto similar al de la cimetidina usada como referencia, tanto como inhibidor de la secreción gástrica como en su efecto citoprotector de la mucosa. Resulta más difícil de evaluar, en cambio, la actividad de los compuestos 56b, 58 c-e y 59e, que si bien resultaron algo activos como inhibidores de la secreción gástrica no ejercieron ningún efecto citoprotector frente a la ulceración; es posible que su actividad afecte los niveles de PGs, de forma que éstos disminuyan. Por otra parte, los compuestos 56a y 56e que presentan actividad como inhibidores de la ulceración y sin embargo han resultado inactivos en la inhibición de la secreción gástrica, deben actuar exclusivamente mediante un mecanismo citoprotector.

Tabla 10. Actividad antisecretora y antiulcerosa de derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol.

Compuesto	Dosis (mg/Kg)	Actividad antagonista H ₂		
		Ligadura pilórica ^a		Indometacina ^b
		volumen ^c % inhibición	acidez total ^d % inhibición	% inhibición ^e
cimetidina	50	45 ^f	60 ^f	78 ^f
	100	49 ^f	75 ^f	
ranitidina	30	49 ^f	66 ^f	87 ^f
56a	100	4	0	35
56b	100	31 ^f	34 ^f	0
56e	100	0	4	44
58a	100	10	19	35
58b	100	0	0	0
58c	100	12	15	0
58d	100	31 ^f	38 ^f	0
58e	100	25	32	0
59a	100	50 ^f	58 ^f	63 ^f
59b	100	17	11	7
59e	100	14	18	0
48b	100	0	0	3
48c	100	0	0	0

^a Inhibición de la secreción gástrica estimulada por histamina en el modelo experimental de rata Sprague-Dawley sometida a ligadura pilórica (sección 5.6.1).

^b Actividad citoprotectora en el modelo experimental de úlcera producida por indometacina en rata Sprague-Dawley (sección 5.6.2).

^c Porcentaje de inhibición del volumen de secreción gástrica (ml / 5 horas) respecto al grupo control no tratado.

- d* Porcentaje de inhibición de la acidez total (mEq/ 5 horas) de la secreción gástrica respecto al grupo control no tratado.
- e* Porcentaje de inhibición de producción de úlceras gástricas (mm) respecto al grupo control no tratado.
- f* estadísticamente significativo respecto al control para $p \leq 0,05$.
(valoración estadística según el test de Duncan del análisis de la varianza)

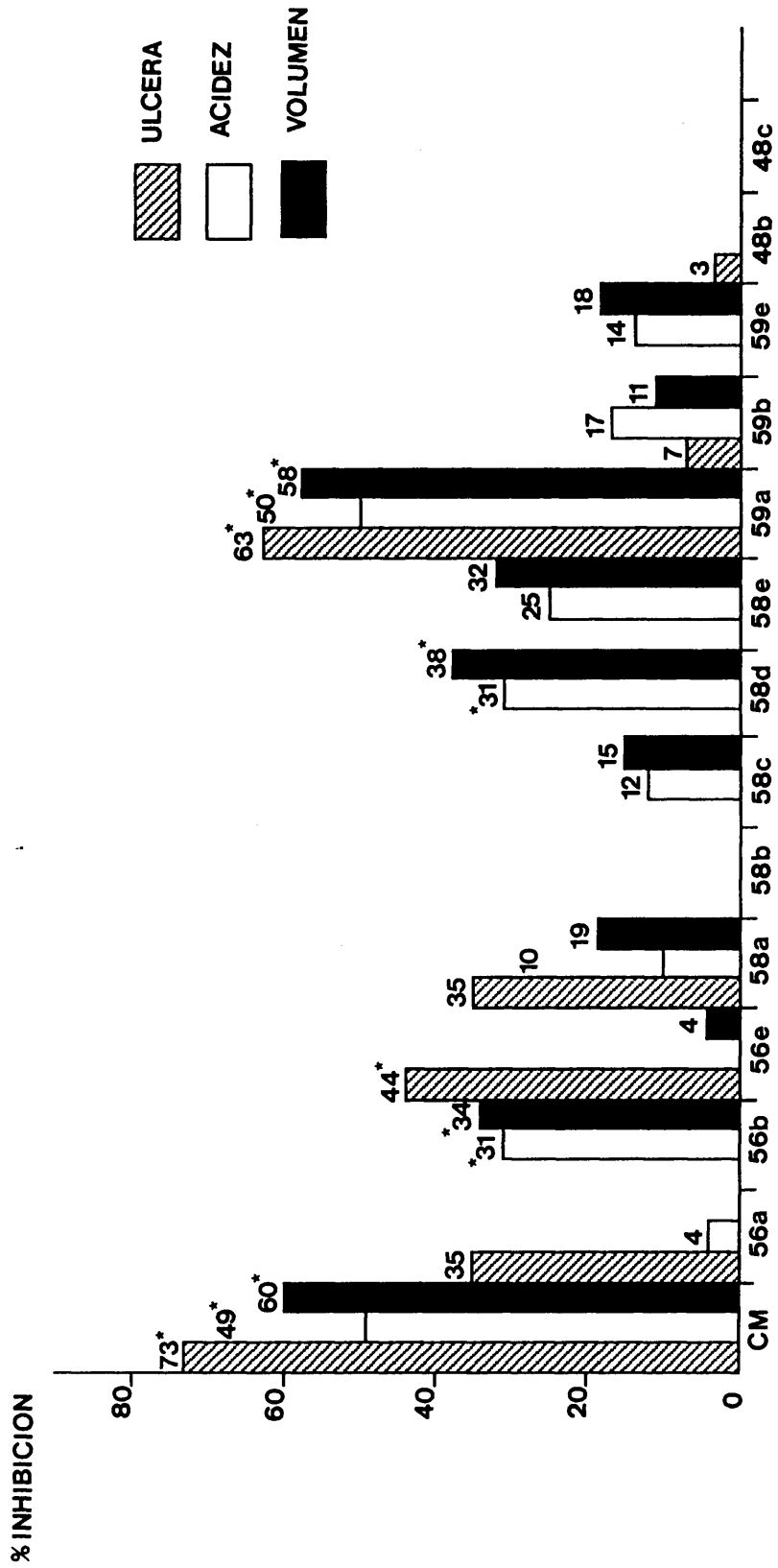


figura 9. Actividad antiisecretora y citoprotectora de los derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol 56 a,b,e, 58 a-e, 59 a,b,e y 48 b,c.

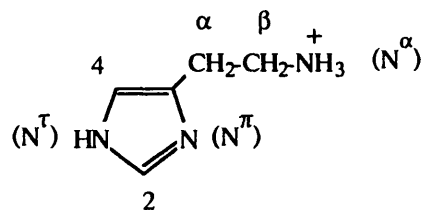
3.3. ESTUDIO DE RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD EN DERIVADOS DE 1,1-DIOXIDO DE 1,2,5-TIADIAZOL

3.3.1. Consideraciones generales

A pesar del gran número y variedad de antagonistas H₂ de histamina sintetizados y estudiados hasta ahora, el mecanismo de acción de estos compuestos sigue siendo desconocido. El desarrollo de un modelo molecular para explicar la interacción de un determinado fármaco con su receptor, es una tarea compleja debido a la falta de conocimiento de muchos de los factores implicados en la actividad farmacológica, tales como la conformación que adopta en el sitio activo, efectos del entorno, etc.. Además, al no ser normalmente conocidos los requerimientos estructurales necesarios para el reconocimiento del fármaco en el receptor, en general se seleccionan ciertas características (estructurales o químico-físicas) del compuesto para el estudio de relaciones estructura-actividad, aunque es difícil asegurar si son éstas y no otras las necesarias para la actividad.

En las primeras etapas del desarrollo de los antagonistas H₂, la existencia de dos tipos de receptores de la histamina hizo necesario identificar aquellas propiedades químicas del mencionado compuesto que pudieran diferenciar su actuación en los receptores H₁ y H₂. Los estudios iniciales de relaciones estructura-actividad se vieron además complicados por el hecho de que la histamina, en solución acuosa, es una mezcla de varias especies iónicas, tautómeros y confómeros.

A pH fisiológico, la histamina^{11,130} se encuentra principalmente en forma de monocatión, con el grupo amino de la cadena lateral protonado. Esta característica parece fundamental tanto para la actividad H₁ como para la H₂. Un 80% del catión se halla como tautómero N(3)-H (N^T-H según la nomenclatura de Black y Ganellin para la histamina¹¹) y un 20% como tautómero N(1)-H (N^π-H).



HISTAMINA

Desde el punto de vista estructural, se ha propuesto que la histamina puede adoptar dos conformaciones diferentes de la cadena lateral¹³⁷ cuando interacciona con los receptores H₁ y H₂. Teniendo en cuenta que la sustitución en posición 4 del anillo de imidazol inhibe toda actividad de tipo H₁ y afecta solo en parte a la actividad de tipo H₂¹¹, se ha propuesto una conformación plegada (trans-cis), desfavorecida por los mencionados sustituyentes en posición 4, como conformación "esencialmente" H₁; por el contrario, una conformación abierta (trans-trans) sería favorable para la actividad H₂.

Del mismo modo, la existencia de una posible transferencia de protón entre N(3) y N(1) del anillo de imidazol se ha postulado¹³⁰ como requisito para la actividad H₂, y ha proporcionado las bases para el modelo mecanístico de receptor H₂ establecido por Weinstein¹³⁸. En este modelo, el monocatión de la histamina, en la forma tautómera N(3)-H, es neutralizado por interacción de la

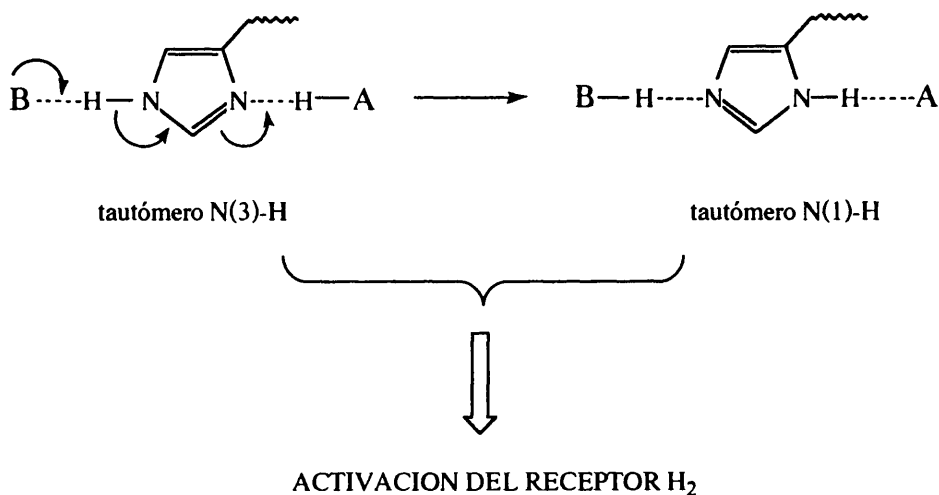


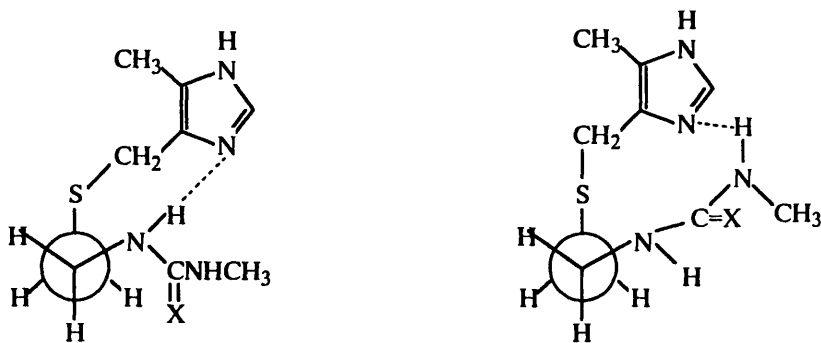
figura 10

cadena lateral catiónica con una región del receptor cargada negativamente, induciendo ésto a su vez un desplazamiento del tautómero predominante hacia la forma N(1)-H. Durante este proceso, N(3) actúa como dador de protón y N(1) como aceptor, siendo el efecto neto de esta tautomería inducida un transporte de carga que inicia la activación de los receptores H₂ (figura 10).

En cuanto a los antagonistas de los mencionados receptores, su mecanismo de acción sigue siendo desconocido a pesar del gran número de compuestos sintetizados y estudiados. Aunque a nivel molecular no se conoce prácticamente nada sobre los receptores implicados, resulta, sin embargo, evidente que la mayor parte de las consideraciones sobre tautomería, conformaciones, etc. de la histamina no son aplicables a los antagonistas más recientes que no contienen el anillo imidazólico en su molécula. A pesar de todo, en los últimos años se han publicado varios estudios^{42, 128-136} encaminados a la búsqueda de relaciones estructura-actividad en series de compuestos activos como antagonistas H₂ de la histamina y químicamente relacionados entre sí; de este modo se han hecho muchas especulaciones acerca de cuales podrían ser las especies responsables de la actividad farmacológica. Otro aspecto interesante de estos estudios ha sido el establecimiento de las disposiciones relativas de los distintos fragmentos moleculares y otras características que parecen influir positivamente sobre la actividad.

En este sentido, uno de los compuestos más ampliamente estudiados ha sido la cimetidina. De los datos de difracción de rayos X¹³⁹ y de espectroscopía de IR¹⁴⁰ de este compuesto y otros relacionados se puede concluir que existe, en estado sólido, un puente de hidrógeno intramolecular entre el N(1) del imidazol y uno de los grupos NH del resto de guanidina o tiourea, estabilizando de esta forma un anillo de ocho o diez miembros respectivamente (figura 11).

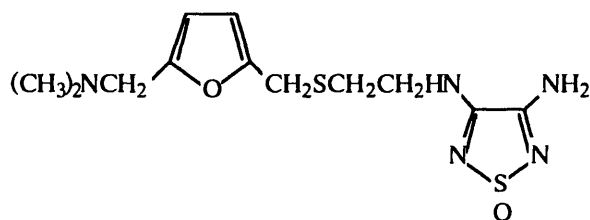
Aunque se pensó en un principio^{128, 133} que una estructura conformacional de tipo plegado, análoga a la que presentan la cimetidina^{139c}, ranitidina¹⁴¹ y famotidina³¹ en estado sólido, sería un prerequisite esencial para la actividad antagonista H₂, los estudios teóricos realizados por Lumma y col.¹²⁸ con derivados del compuesto BMY 25271 no han permitido confirmar esta hipótesis. Si



X = S, NCN

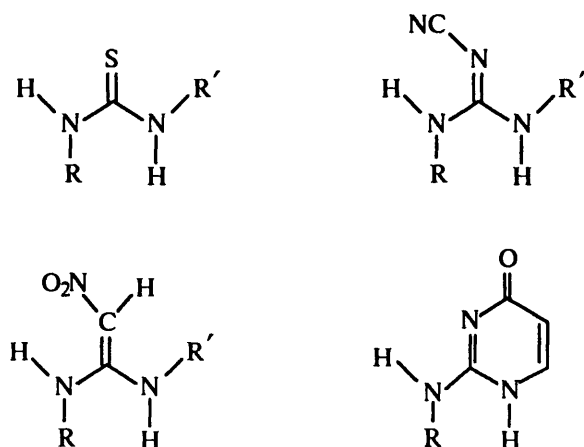
figura 11

bien el mencionado compuesto adopta en estado sólido una disposición en la que los anillos de furano y de tiadiazol se encuentran en planos paralelos separados por 3,7-3,8 Å, la sustitución del resto furánico por otros heterociclos origina cambios conformacionales que hacen concluir a estos autores la falta de correlación entre disposición espacial y actividad antagonista H₂.



BMY 25271

Por otra parte, los estudios¹³¹ realizados en compuestos que contienen diversos "equivalente a urea" (tiourea, cianoguanidina, isocitosina, diaminonitroeteno, etc.), llevan a la conclusión de que la actividad antagonista H₂ puede asociarse con una conformación plana de tipo E,Z de dicho grupo (figura 12). En efecto, esta conformación es la única común posible en todas las estructuras mencionadas. Diversas sustituciones realizadas en el resto de cianoguanidina de la cimetidina¹³⁵ han mostrado que se pueden obtener potentes antihistamínicos H₂ cuando el "equivalente a urea" es una estructura plana, neutra o muy poco básica, con capacidad para unirse a través de puentes de hidrógeno y mediante interacciones de tipo ión-dipolo inducido y dipolo-dipolo inducido con los receptores H₂.



$R' = \text{CH}_3$

$R = [(5\text{-metilimidazol-4-ilmetil)tio]etil$

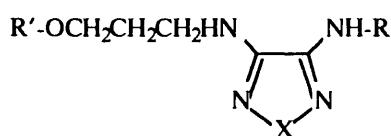
figura 12

Recogiendo todas estas consideraciones, se ha postulado¹³³ que el receptor debe tener dos puntos de interacción con los antagonistas H_2 ; uno de ellos interaccionaría con el extremo básico de la molécula y el otro con el "equivalente a urea". Las variaciones en la cadena que une ambos fragmentos alteraría la distancia entre ellos, causando la gradación de actividades observada en series de compuestos relacionados. La correlación resulta mucho más difícil, como era de esperar, cuando se consideran series de antihistamínicos H_2 muy diferentes.

Recientemente se ha postulado^{131, 135} también que la actividad de los antihistamínicos H_2 puede relacionarse con la magnitud y orientación del momento dipolar y con la lipofilia que presenta el fragmento "equivalente a urea". La combinación de ambos factores, elevado momento dipolar y marcado carácter lipófilo, parecen favorecer la interacción fármaco-receptor y, consecuentemente, la actividad antagonista H_2 de histamina.

Finalmente, a este cúmulo de suposiciones que no hacen más que poner en evidencia el desconocimiento existente tanto sobre receptores H_2 como sobre mecanismos de acción, los trabajos

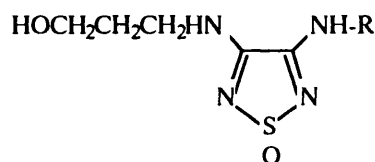
de Gasco y col.¹⁴² han aportado unos resultados realmente desconcertantes. Estos autores, en contradicción con lo generalmente aceptado, han publicado que ni la presencia del anillo aromático^{142a} ni el centro básico^{142c} característico de los antihistamínicos H₂ son requisitos necesarios para la actividad cuando se utilizan determinados "equivalentes a urea". En efecto, la notable actividad antagonista H₂ de derivados tales como **81** y **82** han hecho postular a estos autores^{142a,b} la existencia en los receptores H₂ de una zona adicional de interacción hidrófoba próxima al lugar de unión del "equivalente a urea".



81

X = O, SO
R = *c*-C₆H₁₁

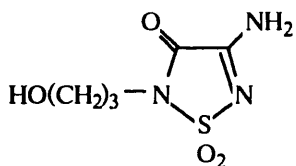
R' = (CH₃)₂NCH₂C(=N)CH₃ — , (CH₃)₂N(CH₂)₂ —



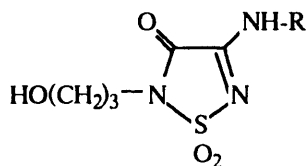
82

R = *c*-C₆H₁₁

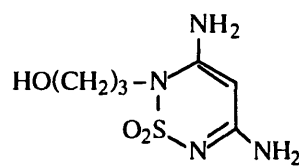
En relación con esto recobran interés los compuestos **60b**, **69** y **74b**, intermedios en la preparación de antihistamínicos H₂ de tipos C y D (sección 1), cuya síntesis no hemos podido completar hasta ahora (secciones 3.1.2.4 y 3.1.3.3).



60b



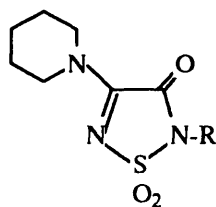
69



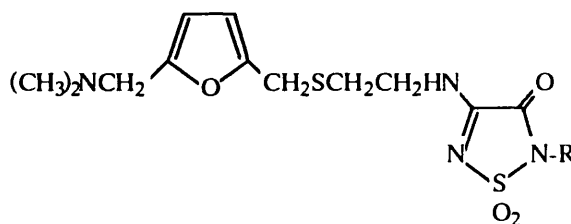
74b

3.3.2. Análisis conformacional de derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol

Los antagonistas de los receptores H₂ de histamina son moléculas que por su estructura pueden gozar *a priori* de una gran libertad conformacional. Dado que en múltiples ocasiones se ha sugerido la existencia de una cierta correlación entre las posibles conformaciones de estos compuestos y su actividad (sección 3.3.1), se ha llevado a cabo el estudio conformacional de algunos de los antihistamínicos H₂ derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol descritos en este trabajo, utilizando el programa de modelización molecular CHEM-X¹⁴³ y métodos de cálculo semiempíricos. Del mismo modo, dada la aparente relación existente entre el momento dipolar de los antihistamínicos H₂ y su actividad, se ha realizado, utilizando el método semiempírico CNDO/2 y con fines comparativos, una evaluación del momento dipolar global de algunos de nuestros compuestos.



80



56

R

- a PhCH₂
- b PhCH₂CH₂
- c *c*-C₆H₁₁

En primer lugar, la construcción de los distintos fragmentos moleculares de los compuestos estudiados 56 a, b, e se llevó a cabo mediante diferentes procedimientos. Mientras que en el caso del anillo de tiadiazol se utilizaron los datos de difracción de rayos X¹⁴⁴ del compuesto 80, las distancias y ángulos de enlace de las cadenas laterales fueron obtenidos utilizando las posibilidades que ofrece la subrutina MODIFY, y corresponden a valores standard almacenados en la base de datos interna del programa CHEM-X¹⁴³.

Una vez construídas las moléculas y previo al cálculo conformacional, se llevó a cabo el

cálculo de cargas mediante el método de Gasteiger¹⁴⁵, que es el que mejores resultados ofrece en moléculas con varios heteroátomos.

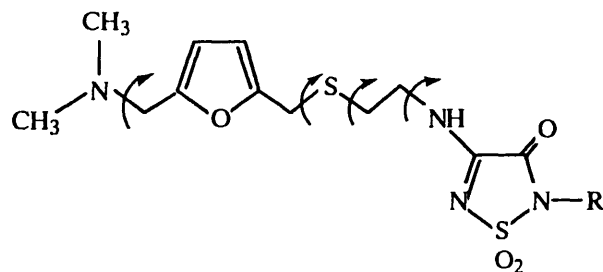


figura 13A

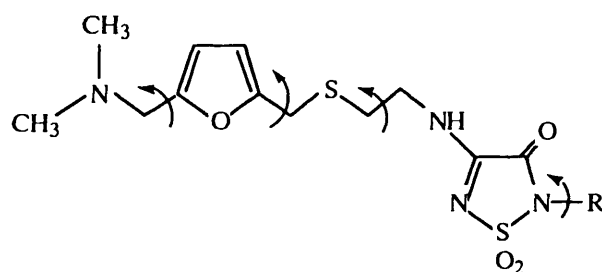


figura 13B

El análisis conformacional se realizó por giro de los enlaces marcados en la figura 13A adyacentes a los heteroátomos; la rotación total estudiada en cada caso fué de 360°, eligiéndose un paso de 60° que originó seis situaciones diferentes en torno a cada uno de los mencionados enlaces. De esta forma se generan 6⁴=1296 conformaciones para cada molécula, de las que se descartan aquellas que están prohibidas al existir colisión entre átomos. En todos los casos, y utilizando el método de Van der Waals implementado en el propio programa CHEM-X, se llevó a cabo una minimización de la energía de las conformaciones generadas por giro alrededor de los enlaces que permanecieron fijos en el cálculo conformacional y marcados en la figura 13B.

Siguiendo este procedimiento, en el compuesto 56a se obtienen tres mínimos conformacionales muy similares, que corresponden a estructuras plegadas con una distancia relativamente corta entre los anillos de furano y tiadiazol (estructuras¹⁴⁶ I, II y III, Apéndice II). Haciendo superposición molecular ("fitting") entre las tres conformaciones se observa que II y III solo se diferencian

en un giro del resto dimetilaminometilo del anillo de furano, mientras que I presenta un plegamiento ligeramente distinto en la cadena central.

En el compuesto 56b se observan dos mínimos conformacionales (estructuras IV y V, Apéndice II), que corresponden a estructuras extendidas. Por superposición de las mismas pudo verse que la única diferencia entre ellas era la disposición del grupo dimetilaminometilo terminal.

Finalmente, en el compuesto 56e se observa una situación intermedia, obteniéndose también dos mínimos conformacionales, uno de ellos con una disposición extendida (estructura VI, Apéndice II) y el otro con una disposición plegada (estructura VII, Apéndice II).

Para visualizar mejor la situación de 56e, ambos conformeros VI y VII aparecen superpuestos en la figura 21 (Apéndice II). Las tres conformaciones plegadas de 56a (I-III) son referibles a la estructura plegada VII de 56e y las dos estructuras extendidas de 56b (IV,V) son referibles a la estructura VI del mismo.

Las diferencias de energía calculadas entre los mínimos conformacionales de cada compuesto, junto con los parámetros geométricos correspondientes, se encuentran recogidos en la Tabla 11; las pequeñas diferencias energéticas observadas hacen que, en cada caso, tengan casi igual probabilidad de existencia. Los valores de las distancias y ángulos entre los anillos de furano y tiadiazol indican el grado de plegamiento entre las estructuras I, II y III de 56a y VII de 56e, en comparación con las estructuras IV y V de 56b y VI de 56e.

En ningún caso se ha podido deducir la existencia de posibles puentes de hidrógeno intramoleculares que, como ocurre en la cimetidina y análogos¹³⁹, estabilicen las conformaciones plegadas. Los resultados obtenidos parecen más bien apuntar hacia una interacción electrostática entre los momentos dipolares de los anillos heterocíclicos presentes en la estructura, situación que ya había sido previamente postulada en algunas estructuras relacionadas¹²⁸.

Una vez construídos los mínimos conformacionales, y con el fin de obtener una distribución de cargas más precisa y un valor del momento dipolar de estas moléculas, se han realizado cálculos

Tabla 11. Parámetros de modelización molecular (CHEM-X) y cálculos semiempíricos (CNDO/2) de los compuestos 56 a, b, e.

Compuesto	Conformación	CHEM-X			CNDO/2		
		ΔE^a (Kcal mol ⁻¹)	d anillos ^b (Å)	Δ -anillos ^c (°)	ΔE^a (Kcal mol ⁻¹)	μ (D)	
56a	I	0,2	5,93	138,6	2,3	4,136	
	II	0,0	5,93	139,1	0,0	4,135	
	III	0,4	5,65	139,1	2,5	4,215	
56b	IV	0,8	8,23	120,3	2,1	2,153	
	V	0,0	8,24	120,3	0,0	2,215	
56e	VI	0,0	5,77	133,0	1,7	4,103	
	VII	0,2	8,39	119,3	0,0	2,257	

^a Las diferencias de energía están especificadas para las conformaciones de mínima energía de cada molécula.

^b Distancia entre los centroides de los anillos de furano y tiadiazol.

^c Angulo entre las normales de los planos que corresponden a los anillos de furano y tiadiazol.

puntuales sobre los mínimos conformacionales de los compuestos 56 a, b, e. Para ello se ha utilizado el programa semiempírico CNDO/2¹⁴⁷, disponible a través del QCPE¹⁴⁸ y que incluye en sus cálculos los orbitales *d* del átomo de azufre. En este caso se observan, entre los conformeros de cada compuesto, diferencias de energía ligeramente superiores a las obtenidas por el método de Van der Waals. Los momentos dipolares globales han sido también calculados y se obtienen valores superiores para las estructuras plegadas. Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 11.

3.3.3. Estudio de la lipofilia de derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol por HPLC

La influencia de la lipofilia en la actividad farmacológica *in vivo* de agentes terapéuticos es bien conocida¹⁴⁹. Dado que en el campo de los antihistamínicos H₂ también se ha postulado una cierta relación entre la actividad y la lipofilia (sección 3.3.1), se ha procedido a la determinación de este último factor en los antagonistas derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol descritos y evaluados en este trabajo. En este sentido, aunque el parámetro generalmente aceptado en estudios de relaciones estructura-actividad cuantitativos (QSAR) es el coeficiente de reparto octanol-agua (P)^{150,151}, en nuestro caso la lipofilia ha sido determinado por HPLC de fase reversa. Esta técnica permite obtener un parámetro denominado factor de capacidad^{152,153} K' , dependiente del tiempo de retención y correlacionable con el coeficiente de reparto, y presenta una serie de ventajas respecto al método clásico de medida de lipofilias; entre ellas destacan la mayor rapidez y sencillez experimental, consumo de cantidades reducidas de productos y menores requerimientos de pureza de los mismos¹⁵⁴.

Dado que los tiempos de retención de un mismo compuesto varían al emplear sistemas de fase estacionaria / fase móvil distintos, la reproducibilidad de los datos se mejora cuando se consideran tiempos de retención relativos, tales como el factor de capacidad K' mencionado. Este parámetro, que suele expresarse como $\log K'$, se calcula por la ecuación: $K' = (T_r - T_o) / T_o$, siendo K' el

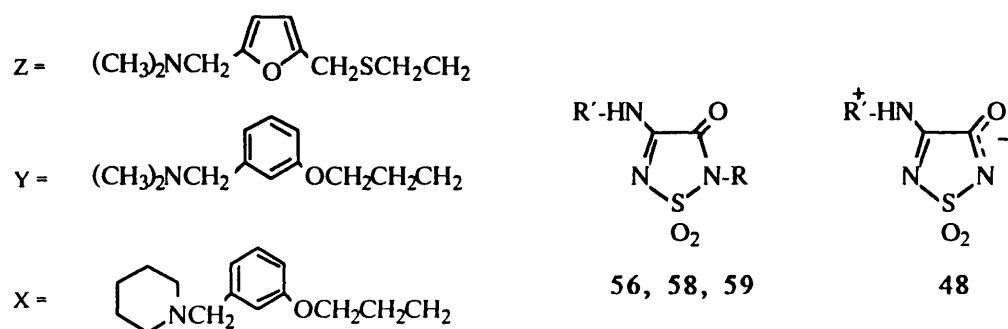
factor de capacidad, T_r el tiempo de retención que presenta el compuesto y T_o el tiempo de retención del frente. Sin embargo, el mencionado factor K' también varía al cambiar la composición de la fase móvil, por lo que Baker y col.¹⁵⁴ han propuesto el uso de un nuevo parámetro como escala universal de medida de lipofilia por HPLC, el índice de retención, que según estos autores es prácticamente independiente de la fase móvil.

Con objeto de realizar un estudio sobre la lipofilia relativa de los antihistamínicos H_2 derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, se han medido los tiempos de retención de los compuestos 56 a,b,e, 58 a-e, 59 a,b,e y las betaínas 48 b,c en una columna μ -Bondapack C-18 a 25°C; como fase móvil se ha utilizado una mezcla de 60% de metanol y 40% de tampón fosfato 25 m, cuyo pH fue ajustado a un valor de 7 (pH fisiológico). Los compuestos se disolvieron en metanol a una concentración de 1mg/ml. Las medidas experimentales de T_r se han llevado a cabo tres veces habiéndose obtenido el valor medio para cada producto. A partir de los datos de tiempos de retención medidos, se han calculado los factores de capacidad (Tabla 12).

Como puede observarse, los bencil derivados 56a, 58a y 59a, son menos lipófilos que sus análogos fenéticos 56b, 58b y 59b y éstos, a su vez, menos que los compuestos 56e, 58e y 59e que contienen un grupo ciclohexilo. Los compuestos 58c y 58d conteniendo sustituyentes alquílicos lineales en posición 2 del anillo de tiadiazol presentan un tiempo de retención intermedio entre el del ciclohexil derivado 58e y el fenetil derivado 58b.

Por comparación entre los derivados de dimetilaminometilfurano 56 y los de dimetilaminometilfenol 58, los primeros presentan tiempos de retención ligeramente superiores; por otra parte, los compuestos derivados de piperidinometilfenol 59 son más lipófilos que los de las dos series anteriores, como corresponde a compuestos con mayor volumen molecular. En cuanto a los compuestos 48 b,c, con una estructura de tipo zwitteriónico sustancialmente distinta a la de sus análogos 2-sustituídos 58 y 59, se observan unos tiempos de retención mucho menores, como cabe esperar en estructuras altamente polares y por tanto hidrófilas.

Tabla 12. Tiempos de retención (T_r) y factores de capacidad (K') medidos en HPLC^a de derivados de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol.



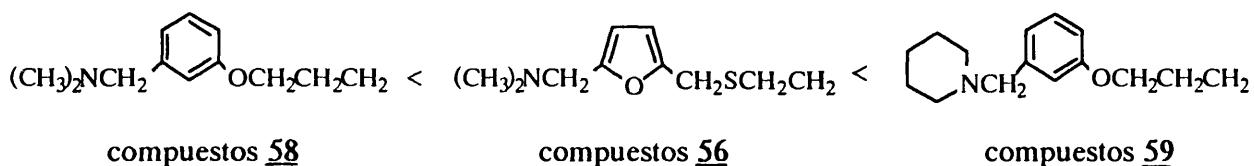
Compuesto	R	R'	T_r (min)	K'	Log K'
56a	PhCH ₂	Z	13,95	3,947	0,596
56b	PhCH ₂ CH ₂	Z	21,65	6,677	0,825
56e	c-C ₆ H ₁₁	Z	22,66	7,035	0,847
58a	PhCH ₂	Y	12,91	3,578	0,554
58b	PhCH ₂ CH ₂	Y	19,50	5,915	0,772
58c	CH ₃ (CH ₂) ₃	Y	13,78	3,886	0,589
58d	CH ₃ (CH ₂) ₄	Y	21,26	6,539	0,815
58e	c-C ₆ H ₁₁	Y	20,66	6,326	0,801
59a	PhCH ₂	X	15,96	4,659	0,668
59b	PhCH ₂ CH ₂	X	24,23	7,592	0,880
59e	c-C ₆ H ₁₁	X	26,63	8,443	0,926
48b		Y	3,03	0,074	- 1,128
48c		X	3,21	0,138	- 0,859
cimetidina			5,34	1,961	0,292
ranitidina			8,35	0,894	- 0,049

^a Condiciones experimentales:

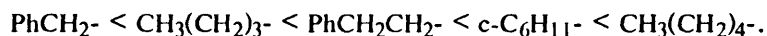
- fase móvil: 60% metanol/40% fosfato 25 mM, pH fisiológico
- velocidad de flujo: 1 ml/min
- volumen de inyección: 5 μ l
- concentración de producto: 1 mg/ml (disuelto en metanol)

En general, los antihistamínicos H₂ 56, 58 y 59 son compuestos apreciablemente lipófilos, cuyos tiempos de retención dependen principalmente de los sustituyentes en posición 2 del anillo de tiadiazol. Por otra parte, las distintas cadenas en posición 4, bastante similares en cuanto a volumen y polaridad, parecen tener una influencia mucho menor sobre la movilidad de estos productos en HPLC.

De un modo general, y en compuestos conteniendo el mismo sustituyente en posición 2 del anillo de tiadiazol, la lipofilia conferida por la cadena en posición 4 varía del modo siguiente:



Del mismo modo, el carácter lipófilo que introduce el sustituyente en posición 2 del anillo de tiadiazol en compuestos conteniendo la misma cadena en posición 4, parece seguir el orden siguiente:



3.3.4. Correlaciones estructura-actividad

Nuestros intentos de correlacionar la actividad de los antihistamínicos H₂ descritos en este trabajo con el carácter lipófilo o con sus disposiciones conformacionales más favorables no han conducido a ningún resultado concluyente. Este hecho es, por desgracia, habitual en estudios de este tipo llevados a cabo por otros autores (sección 3.3.1).

Esta falta de correlación clara puede deberse a que, en nuestro caso, no hemos tenido acceso a ensayos *in vitro* que, al parecer, son los más específicos para demostrar el carácter antagonista puro en los receptores H₂ de histamina de un determinado compuesto (sección 3.2.1). La infor-

mación obtenida en las pruebas *in vivo* que hemos podido llevar a cabo no da una idea exacta acerca de las interacciones puras de los fármacos con sus receptores, resultando decisivos, además de la complejidad del sistema fisiológico implicado y de su regulación, aspectos tales como la absorción, la inactivación metabólica, etc. de los compuestos.

En cuanto al estudio conformacional, los datos disponibles hasta ahora parecen indicar que el predominio de conformaciones totalmente extendidas (caso del compuesto 56b) favorece la acción antsecretora de ácido gástrico; por otra parte, el predominio (56a) o la existencia (56e) de conformaciones plegadas parece estar más relacionado con el efecto citoprotector frente a úlceras inducidas por indometacina. El compuesto 56e, en el que parecen igualmente probables ambos tipos de conformaciones, presenta las dos actividades mencionadas, si bien la antsecretora en un grado apenas apreciable. Es de esperar que el análisis conformacional del resto de los compuestos ensayados, previsto para un futuro inmediato, permita llegar en este tema a resultados más concluyentes.

Por otra parte, aunque disponemos de un mayor número de datos, la correlación existente entre la lipofilia y la actividad biológica tampoco parece muy clara (figuras 22 y 23). Respecto a las propiedades antsecretoras, los compuestos ensayados se distribuyen formando dos máximos. Si no tomamos en consideración el caso del derivado 58b, los productos más activos son aquellos cuyos valores del factor de capacidad K' están comprendidos entre 4,6 y 6,8, disminuyendo la actividad a valores superiores e inferiores de dicho parámetro. No obstante, considerando la elevada lipofilia que respecto a productos como ranitidina y cimetidina (Tabla 12, sección 3.3.3) confieren a nuestros productos los restos en posición 2 del anillo de tiadiazol, es posible que, tal como sugieren Gasco y col.¹⁴², exista en el receptor una zona hidrófoba próxima al punto de unión del "equivalente a urea" que pueda interactuar con las mencionadas cadenas.

En cuanto a las propiedades citoprotectoras, la mayor parte de los compuestos activos está constituida por los 2-bencil derivados 56a, 58a y 59a, que presentan valores de K' comprendidos entre 3,6 y 4,7; no obstante, aparece otro máximo de actividad a valores próximos a 7 que corresponde al 2-ciclohexil derivado 56e.

48b y **48c** es un hecho notable, sobre todo teniendo en cuenta que su análogo furánico **48a**, también fuertemente polar e hidrófilo, ha sido descrito⁹² como un potente antagonista H₂.

Teniendo en cuenta los datos expuestos, las diferentes actividades de nuestros compuestos tampoco parecen ligadas de un modo claro a la lipofilia, siendo necesarios más estudios para comprobar si la presencia, en cada caso, de dos máximos de actividad es una tendencia general o no. Así mismo, y con objeto de establecer relaciones estructura-actividad más concluyentes sería recomendable un estudio de antagonismo H₂ puro en sistemas *in vitro*, que como ya hemos comentado, no ha podido ser llevado a cabo.

A modo de conclusión queremos destacar, una vez más, que el comportamiento mostrado por nuestros compuestos nos ha permitido confirmar una de las hipótesis fundamentales de nuestro trabajo. En efecto, la utilización de un anillo de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol 2-sustituido como "equivalente a urea" nos ha conducido a productos activos, alguno de los cuales (compuesto **59a**) puede equipararse en cuanto a potencia con la clásica cimetidina, utilizada como antihistamínico H₂ de referencia en trabajos de este tipo.

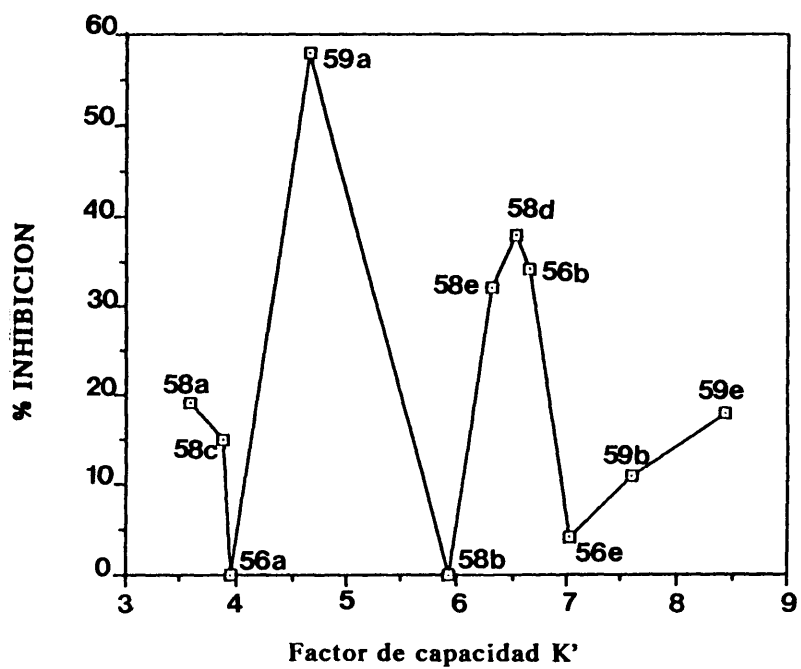


figura 22. Variación de la actividad antisecretora de ácido gástrico de los compuestos 56, 58 y 59 respecto al factor de capacidad K'.

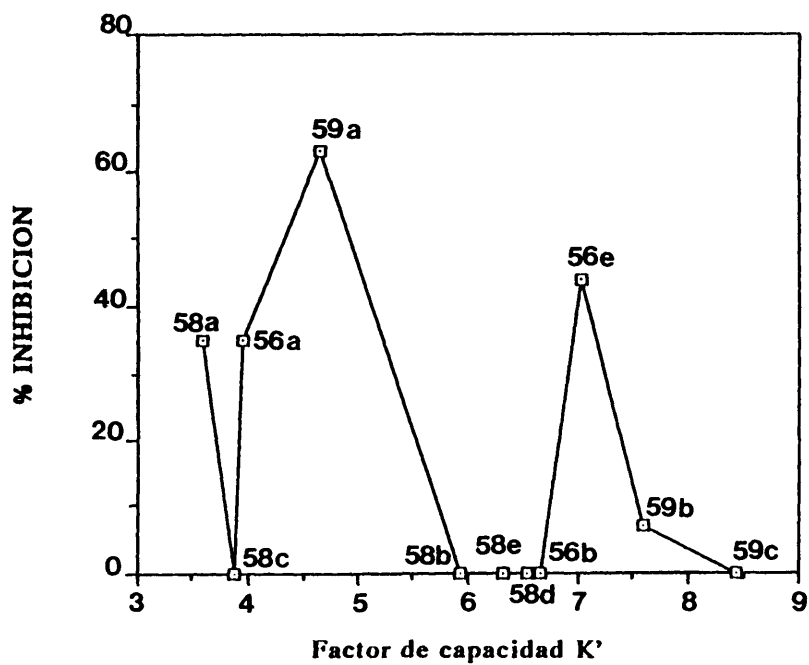


figura 23. Variación de la actividad frente a úlcera gástrica de los compuestos 56, 58 y 59 respecto al factor de capacidad K'.

4. CONCLUSIONES

En vista de los resultados expuestos en la presente Memoria, podemos llegar, de un modo muy general, a las siguientes conclusiones:

1.- La adición de cianógeno y sulfamidas constituye un excelente método de construcción del anillo de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol; a diferencia de lo que ocurre en otros casos, el comportamiento de las sulfamidas en procesos de este tipo no guarda analogía con el de las ureas.

2.- Los derivados de tiadiazol obtenidos por el procedimiento mencionado en el punto 1 presentan una reactividad variada y permiten preparar, mediante métodos estudiados en este trabajo, una gran variedad de compuestos diferentemente sustituidos.

3.- Entre los productos mencionados en el punto 2, diversos 1,1-dióxidos de 3-oxo-1,2,5-tiadiazol conteniendo una cadena compleja en posición 4 y diseñados como antagonistas de los receptores H₂ de histamina, han mostrado una notable actividad. Este hecho nos ha permitido confirmar nuestra hipótesis inicial sobre la idoneidad del mencionado anillo como "equivalente a urea" en el desarrollo de nuevos fármacos antiulcerosos.

4.- A pesar de haberse postulado en ocasiones, no se ha podido establecer ninguna correlación clara entre la lipofilia o las conformaciones preferidas de nuestros antihistamínicos H₂ y su actividad biológica.

5.- La reactividad conocida hasta la fecha de los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazol y 1,2,6-tiadiazina, en gran parte desarrollada por nuestro equipo de trabajo, no nos ha permitido la preparación de antagonistas de los receptores H₂ de histamina conteniendo las cadenas características de estos compuestos en posición 2 de los mencionados anillos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión han sido determinados en un aparato Reichert-Jung Thermovar y están sin corregir.

Los análisis elementales se realizaron en el laboratorio de microanálisis del Centro Nacional de Química Orgánica.

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro Shimadzu IR-435.

Los espectros de ^1H -RMN se registraron a 293°K en un Varian EM-90 a 90 MHz y en un Varian XL-300 trabajando a 300 MHz; se utilizó siempre como referencia interna TMS. Los experimentos de correlación heteronuclear fueron registrados a 200 MHz y realizados en un Bruker AM-200.

Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron a 293°K en un Varian XL-300 trabajando a 75 MHz; se utilizó como referencia interna TMS. En la descripción de estos espectros solo se incluye la multiplicidad resultante de $^1\text{J}_{\text{C-H}}$.

Los espectros de ^{15}N -RMN se registraron a 293°K en un Varian XL-300 trabajando a 30,4 MHz; se utilizó como referencia interna $\text{CH}_3\text{-}^{15}\text{NO}_2$.

Los espectros de masas se registraron a 70 eV en un espectrómetro VG-12-250 y en un Varian-Mat-711.

Las cromatografías analíticas en capa fina se realizaron en cromatofolios de silicagel 60 F₂₅₄ Merck de 0,2 mm de espesor, y las cromatografías preparativas en placas de cristal de 20x20 cm cubiertas con una capa de 2 mm de espesor de gel de sílice 60 PF₂₅₄ Merck. Los compuestos se detectaron con una lámpara de luz ultravioleta de 254 nm. Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron utilizando gel de sílice Merck tipo 60 (70-230 mesh).

5.1. PREPARACION DE SULFAMIDA Y SULFAMIDAS N-SUSTITUIDAS

Sulfamida

En un matraz de dos bocas, protegido de la humedad, provisto de agitador mecánico y de un embudo de adición, se introducen 300 ml de amoníaco líquido y, manteniendo la temperatura entre -60° y -70°C mediante baño exterior de acetona y nieve carbónica, se añaden bajo agitación vigorosa 75 ml de cloruro de sulfurilo disueltos en 250 ml de éter de petróleo seco enfriado a -50°C . La adición se lleva a cabo en el transcurso de 5 horas. Una vez acabada, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente, evaporándose entonces el disolvente en el rotavapor con temperatura del baño inferior a 60°C . Se obtienen así 150 g de producto bruto.

La solución de dicho producto bruto en 200 ml de agua se ajusta a $\text{pH}=2,5$ con ácido clorhídrico concentrado, evaporándose entonces el agua en el rotavapor manteniendo la temperatura del baño inferior a 40°C . El residuo se extrae con 3 porciones de 300 ml de acetona. Se evapora el disolvente obteniéndose un producto bruto que después de recristalizado de etanol diluido conduce a 64 g (72%) de sulfamida pura, p.f.= $92-93^{\circ}\text{C}$ (bibliog.¹⁵⁵ $92-93^{\circ}\text{C}$).

Sulfamidas N-sustituidas

Métodos generales

- Método A: Se refluyen 19,2 g (0,2 moles) de sulfamida con 0,24 moles de la amina correspondiente en 30 ml de agua durante 5 horas (se observa desprendimiento de amoníaco). La mezcla se deja reposar 1 día a temperatura ambiente, tras los cuales se filtra el sólido precipitado que se lava primero con ácido clorhídrico diluido y frío, y después con abundante agua fría. Los productos se obtuvieron puros por CCF y se utilizaron en su mayor parte sin posterior purificación.

- Método B: Se calientan a reflujo 19,2 g (0,2 moles) de sulfamida y 0,2 moles de la corres-

pondiente amina disueltos en 100 ml de agua durante 5 horas (se observa desprendimiento de amoníaco). La mezcla de reacción se deja enfriar, separándose un aceite que se decanta; las aguas se extraen con 3 porciones de 50 ml de cloroformo y el aceite se junta con esta fase orgánica, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se rota a sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de una mezcla de etanol/agua 1:1 y se pasa a través de una resina de intercambio iónico ácida fuerte, eluyendo con agua desionizada. Las fracciones conteniendo el producto deseado se tratan con bicarbonato sódico, filtrándose a continuación la solución y eliminándose el disolvente a vacío en el rotavapor. Las sulfamidas obtenidas por este método se utilizaron sin posterior purificación.

N-Bencilsulfamida

Método A; rendimiento 75%; p.f.=101-103°C (bibliog.¹⁰⁰ 106-107°C).

N-Fenetilsulfamida

Método A; rendimiento 81%; p.f.=61-63°C (bibliog.¹⁵⁶ 68°C).

N-Butilsulfamida

Método B; rendimiento 51%; p.f.=50-52°C (bibliog.⁶⁰ 52°C).

N-Amilsulfamida

Método A; rendimiento 59%; p.f.=56-58°C (H₂O).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 0,86 (t,3H,CH₃); 1,17-1,53 (m,6H,CH₂CH₂CH₂); 2,85 (q, 2H,CH₂N); 6,42 (s.a.,3H,NH y NH₂, intercambia con D₂O).

N-Ciclohexilsulfamida

Método A; rendimiento 78%; p.f.=87-89°C (bibliog.⁶⁰ 87-88°C).

N-Fenilsulfamida

A 9 ml de isocianato de clorosulfonilo (0,092 moles) previamente enfriados en un baño de acetona y nieve carbónica a -40°C , se añaden gota a gota 2,4 ml de ácido clorhídrico concentrado vigilando que la temperatura no pase de los 40°C . Se produce una reacción vigorosa, desprendiendo anhídrido carbónico y cloruro de hidrogeno, formándose una masa blanca que se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora. Este sólido se destila a vacío (p.e.= $80^{\circ}\text{C}/0,1$ mm Hg), controlando que la temperatura del baño no supere los 100°C . Se obtienen así 8 g (75%) de cloruro de sulfamoilo, p.f.= 40°C (bibliog.¹⁰⁰40-41 $^{\circ}\text{C}$).

Posteriormente, se disuelven 13 g de anilina destilada (0,14 moles) en 35 ml de tolueno seco y por otro lado los 8 g de cloruro de sulfamoilo (0,07 moles) en 250 ml del mismo disolvente. Se enfría la anilina en un baño de hielo y se le añade lentamente y bajo agitación el cloruro de sulfamoilo. Se mantiene la agitación durante 2 horas, añadiéndose a continuación 150 ml de disolución de hidróxido sódico 4N. Se separa la fase acuosa y se acidula con ácido clorhídrico, enfriándose posteriormente en la nevera. Se filtra el sólido y se recrystaliza de agua, obteniéndose 9,4 g (79%) de producto, p.f.= $102-104^{\circ}\text{C}$ (bibliog.¹⁰⁰ 102-104 $^{\circ}\text{C}$).

N-[2-(Benciloxi)etil]sulfamida

Se tratan 61 g (1 mol) de etanolamina en 300 ml de tolueno seco con 23 g (1 at-g) de sodio metal y se calienta la mezcla a reflujo, con agitación vigorosa, hasta que el sodio se disuelve por completo (varias horas). A continuación se añaden gota a gota, a través de un embudo de adición, 122 ml de cloruro de bencilo disueltos en 120 ml de tolueno seco; la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y se deja enfriar. Se filtra el cloruro sódico precipitado, se enfría el filtrado a -10°C con un baño de hielo y sal y se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso hasta saturación, sin dejar que la temperatura de la reacción suba de 4°C . Se filtra el clorhidrato de la amina así obtenido y se lava con tolueno. A continuación se disuelve la sal en 400 ml de agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con 3 porciones de 50 ml de éter etílico; esta fase orgánica se seca sobre hidróxido potásico y se elimina el éter en el rotavapor. El residuo se fracciona a

vacío, obteniéndose 96 g (63%) de la 2-(benciloxi)etilamina, p.e. = 110-112°C /7 mm Hg (bibliog.¹⁵⁷ p.e. = 96-100°C /4 mm Hg).

La N-[2-(benciloxi)etil]sulfamida se obtuvo a partir de la 2-(benciloxi)etilamina empleando el método B, con un rendimiento de 78%, p.f. = 51-53°C (n-hexano).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 3,10 (t,2H,CH₂NH₂); 3,55 (t,2H,OCH₂); 4,47 (s, 2H, PhCH₂); 6,48 (s.a.,3H,NH₂ y NH, intercambia con D₂O); 7,33 (s,5H,Ph).

N-[3-(benciloxi)propil]sulfamida

La 2-(benciloxi)propilamina necesaria para la preparación de esta sulfamida se obtuvo según el procedimiento descrito en la preparación de la 2-(benciloxi)etilamina. A partir de 1 mol de 3-propanolamina y 1 mol de cloruro de bencilo se obtienen 72,70 g (48%) de 3-(benciloxi)propilamina, p.e. = 125-127°C/6 mm Hg (bibliog.¹⁵⁸ p.e. = 93,5°C/0,75 mm Hg, 103°C/2mm Hg).

La N-[3-(benciloxi)propil]sulfamida se obtuvo a partir de la 3-(benciloxi)propilamina en forma de aceite espeso, empleando el método B, con un rendimiento de 71%.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,77 (m,2H,CH₂); 3,00 (t,2H,CH₂NH₂); 3,48 (t,2H,OCH₂); 4,42 (s,2H,PhCH₂); 5,55 (s.a.,NH₂ y NH, intercambia con D₂O); 7,30 (s,5H,Ph).

5.2. PREPARACION DE 3-TIA Y 4-OXABUTILAMINAS 4-SUSTITUIDAS

5.2.1. 2-[5-(Dimetilaminometil)furfuriltio]etilamina (46)

A una disolución de 29,43 g (0,3 moles) de alcohol furfúrico en 150 ml de etanol absoluto se añaden 24,46 g (0,3 moles) de clorhidrato de dimetilamina y 13,50 g de paraformaldehído (0,45 moles). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas; se añaden entonces 0,3 moles más de paraformaldehído y se refluje otras 12 horas. Se deja enfriar y se elimina el disolvente en el rotavapor. El bruto de reacción se disuelve en 30 ml de agua y se alcaliniza con hidróxido sódico sólido hasta pH=10-11. Se extrae entonces con tres porciones de 30 ml de éter etílico; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se rota a sequedad. El residuo se destila para su purificación, obteniéndose 29,2 g (63%) del alcohol 5-(dimetilaminometil)furfúrico⁹⁸, p.e.=130-135°C/15 mm Hg (bibliog.⁹⁶ 125-135°C/15 mm Hg).

Se disuelven 7,32 g (64 mmoles) de clorhidrato de cisteamina en 26 ml de ácido clorhídrico concentrado al 36% y a continuación se añaden, gota a gota, 10 g (64 mmoles) del alcohol obtenido anteriormente, enfriando exteriormente el matraz de reacción con baño de hielo de forma que se mantenga la temperatura de la reacción entre 0-5°C. Una vez terminada la adición se mantiene el baño de hielo 1 hora y se deja a temperatura ambiente 18 horas. Transcurrido ese tiempo se alcaliniza la mezcla de reacción con 25 ml de solución de hidróxido sódico al 40% hasta alcanzar pH=9-10. A continuación se extrae con 3 porciones de 50 ml de cloruro de metileno y la fase orgánica se seca sobre carbonato potásico; se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se destila, obteniéndose 4,83 g (35%) de la amina deseada en forma de líquido transparente e incoloro, p.e.=108-110°C/0,15 mm Hg (bibliog.⁹⁶ 104-106°C/0,10 mm Hg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,50 (s,2H,NH₂,intercambia con D₂O); 2,22 (s,6H,Me₂N); 2,59 (t,2H,CH₂NH₂); 2,80 (t,2H,SCH₂); 3,42 (s,2H,NCH₂Fu); 3,70 (s,2H,FuCH₂S); 6,12 (s,2H,H-3 y H-4 Furano).

5.2.2. 3-[3-(Dimetilaminometil)fenoxi]propilamina (47a)

A una suspensión de 3,05 g (25 mmoles) de 3-hidroxibenzaldehído en 30 ml de dimetilformamida se añaden 6,55 g (25 mmoles) de N-(3-bromopropil)ftalimida y 3,45 g (25 mmoles) de carbonato potásico, y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El bruto de reacción se vierte sobre 300 ml de agua y el sólido que precipita se filtra, se lava con abundante agua y se seca. Se obtienen 6,58 g (85%) de N-[3-(3-formilfenoxi)propil]ftalimida, pura por CCF; una muestra se recrystaliza de 2-propanol, p.f.=102-104°C (bibliog.⁹⁷ 102-104°C).

El sólido obtenido se suspende en 150 ml de etanol absoluto, se añaden 15 ml de disolución de dimetilamina en etanol al 33% y la mezcla se hidrogena utilizando Pd-C al 10% como catalizador, a una presión de 2 psi y temperatura ambiente durante 20 horas, hasta desaparición del producto de partida por CCF. A continuación se filtra el catalizador y se elimina el etanol en el rotavapor. Quedan 7,20 g de un aceite espeso amarillo que se disuelven en 16 ml de disolución de metilamina en agua al 40% y se calienta la mezcla en un baño a 80°C durante 4 horas. Se deja enfriar y se extrae la mezcla de reacción con 3 porciones de 30 ml de tolueno. La fase orgánica se deja secar sobre carbonato potásico y se elimina el disolvente en el rotavapor a sequedad. Se obtienen 3,28 g (76%) de la amina 47a en forma de aceite amarillo, cuya pureza, comprobada por ¹H-RMN, permite su utilización sin posterior purificación (bibliog.⁹⁷ p.e.=102-112°C/0,2 mm Hg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (s,2H,NH₂,intercambia con D₂O); 1,90 (q,2H,CH₂); 2,20 (s,6H,Me₂N); 2,88 (t,2H,CH₂NH₂); 3,37 (s,2H, NCH₂Ar); 4,03 (t,2H,OCH₂); 7,27-6,73 (m,4H,aromáticos).

5.2.3. 3-[3-(Piperidinometil)fenoxi]propilamina (47b)

Se sigue el mismo método utilizado en el apartado 5.2.2. A partir de 6,58 g (21 mmol) de N-[3-(3-formilfenoxi)propil]ftalimida y 2,46 g (29 mmol) de piperidina, operando a una presión de

30 psi y temperatura ambiente durante 48 horas. Después del tratamiento con metilamina en agua al 40% se obtienen 4,03 g (77%) de la amina **47b** en forma de aceite amarillo, cuya pureza se comprueba por ^1H -RMN, y se utiliza sin posterior purificación. Las características espectroscópicas del compuesto son idénticas a las de una muestra preparada por un procedimiento alternativo¹⁵⁹ (biog.¹⁵⁹ p.e.=154-158°C/0,15 mm Hg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,18 (s,2H, NH_2 ,intercambia con D_2O); 1,50 (m,6H,pipe-ridina); 1,88 (q,2H, CH_2); 2,37 (m,4H, piperidina); 2,90 (t,2H, CH_2NH_2); 3,43 (s,2H, NCH_2Ar); 4,03 (t,2H, OCH_2); 6,73-7,20 (m,4H,aromáticos).

5.3. PREPARACION DE 1,1-DIOXIDOS DE 1,2,5-TIADIAZOL

5.3.1. 1,1-Dióxido de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol (25)

Métodos ensayados

- Método A: Una solución de 11,52 g (0,12 moles) de sulfamida en 50 ml de diglime se enfría a -30°C y se añade a una solución de 5,72 g (0,11 moles) de cianógeno en 20 ml de diglime, enfriada a la misma temperatura en un baño de nieve carbónica y cloroformo. A continuación se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno hasta saturar la solución, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15°C ; la reacción se deja a -30°C durante 12 horas. Se obtiene el compuesto 25 con un 33% de rendimiento.

- Método B: Se procede igual que en el método A, pero se mantiene la mezcla de reacción, una vez saturada con cloruro de hidrógeno, a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. Se obtiene el compuesto 25 con un 46% de rendimiento.

- Método C: Se procede igual que en el método A, pero dejando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, una vez saturada con cloruro de hidrógeno. Se obtiene el compuesto 25 con un 63% de rendimiento.

- Método D: Una solución de 5,72 g (0,11 moles) de cianógeno en 20 ml de diglime se enfría a -30°C y se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno hasta saturación, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 15°C . A continuación se añaden 11,52 g (0,12 moles) de sulfamida y la reacción se deja a temperatura ambiente durante 12 horas. Se obtiene el compuesto 25 con un 53% de rendimiento.

- Método E: Una solución de 11,52 g (0,12 moles) de sulfamida en 50 ml de diglime se satura con una corriente de cloruro de hidrógeno, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 20°C . A continuación se enfría a -30°C y se añade a una solución de 5,72 g (0,11 moles) de cianógeno en 20 ml de diglime, enfriada a la misma temperatura. La mezcla de reacción se deja a tempe-

ratura ambiente durante 12 horas. Se obtiene el compuesto 25 con un 47% de rendimiento.

- Método F: Se saturan 50 ml de diglime con una corriente de cloruro de hidrógeno, se enfrían a -30°C y se añaden 5,72 g (0,11 moles) de cianógeno en 20 ml de diglime, enfriados a la misma temperatura. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se añaden 11,52 g (0,12 moles) de sulfamida. La reacción se deja a temperatura ambiente durante 12 horas. Se obtiene el compuesto 25 con un 49% de rendimiento.

- Método G: Una solución de 11,52 g (0,12 moles) de sulfamida en 50 ml de diglime se enfría a -60°C y se añade a una solución de 5,72 g (0,11 moles) de cianógeno en 20 ml de diglime, enfriada a la misma temperatura en un baño de nieve carbónica y cloroformo. A continuación se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno hasta saturar la solución. La reacción se deja a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido que precipita se filtra y se lava con diglime y éter etílico. Se obtienen 12,21 g (75%) de un sólido blanco que se recristaliza de agua, p.f.= $285-286^{\circ}\text{C}$ (desc.) (bibliog.⁵² $284-285^{\circ}\text{C}$).

A la vista de estos resultados, el método G es el ideal para la obtención del compuesto 25 con fines preparativos. También puede emplearse 1,2-dimetoxietano como disolvente en la reacción, con resultados igualmente buenos.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 8,01 y 8,92 (s.a., NH_2 , intercambian con D_2O).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 156,79 (s,C-3 y C-4).

El cianógeno utilizado en todos estos ensayos se ha preparado según el siguiente procedimiento⁹⁵:

Se introducen en un matraz de 3 bocas provisto de agitación mecánica 500 g de sulfato cúprico pentahidratado (2 moles) y a continuación se añaden muy lentamente a través de un embudo de adición 500 ml de una solución saturada de cianuro sódico en agua. Se hace pasar una corriente de nitrógeno para el arrastre de los productos de reacción que, previo paso por una disolución de nitrato de plata y pentóxido de fósforo, se recogen en un matríz enfriado exteriormente con un ba-

ño de nieve carbónica y cloroformo. Se obtiene de esta forma el cianógeno, que se utiliza sin purificación posterior.

5.3.2. 1,1-Dióxidos de 3-alquilamino-4-amino-1,2,5-tiadiazol

Método general

A una suspensión de 1,48 g (10 mmoles) del compuesto 25 en 6 ml de disolución concentrada de hidróxido amónico al 25% se añaden 10 mmoles de la correspondiente amina. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y el sólido que precipita se filtra, se seca y se soporta sobre de gel de sílice; a continuación se cromatografía en columna, usando una mezcla cloroformo/etanol 9:1 como eluyente. En estas condiciones se eluyen primero los 3,4-bis(alquilamino) derivados 30 (ver sección 5.3.3.) y a continuación los 3-alquilamino-4-amino derivados 28.

1,1-Dióxido de 4-amino-3-bencilamino-1,2,5-tiadiazol (28a)

Siguiendo el método general, de las primeras fracciones eluidas se obtienen 0,12 g del 3,4-bis(bencilamino) derivado 30a, y de las segundas, 1,82 g (76%) del 4-amino-3-bencilamino derivado 28a que se recristalizan de etanol dil., p.f.=285-287°C (desc.).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 4,53 (s,2H,PhCH₂); 7,41 (s,5H,Ph); 8,05 (s.a.,1H,NH,intercambia con D₂O); 9,00 (s.a.,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 47,4 (t,PhCH₂); 128,0 (d), 128,3 (d), 128,7 (d) y 136,2 (s) (Ph); 156,02 (s) y 156,19 (s) (C-3 y C-4 ó viceversa).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3345, 3300, 3160, 3090 (NH,NH₂); 1640, 1600 (C=N); 1290, 1200 (SO₂).

análisis elemental (%): $C_9H_{10}N_4O_2S$ (238,3)
calculado : C 45,37 H 4,23 N 23,51 S 13,46
encontrado: C 45,10 H 4,30 N 23,54 S 13,59.

1,1-Dióxido de 4-amino-3-fenetilamino-1,2,5-tiadiazol (28b)

Siguiendo el método general, de las primeras fracciones eluidas se obtienen 0,20 g del 3,4-bis(fenetilamino) derivado 30b; el segundo producto eluido se recristaliza de etanol dil., obteniéndose 1,60 g (63%) del 4-amino-3-fenetilamino derivado 28b, p.f.=303-305°C (desc.).

1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 2,90 (t,2H,PhCH₂CH₂); 3,58 (t,2H,PhCH₂CH₂); 7,27 (s,5H,Ph); 8,03 (s.a.,1H,NH,intercambia con D₂O); 8,72 (s.a.,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3380, 3310, 3180, 3090 (NH,NH₂); 1640, 1600 (C=N); 1285, 1125 (SO₂).

análisis elemental (%): $C_{10}H_{12}N_4O_2S$ (252,3)
calculado : C 47,61 H 4,79 N 22,21 S 12,71
encontrado: C 47,70 H 4,60 N 22,11 S 12,65.

5.3.3. 1,1-Dióxidos de 3,4-bis(alquilamino)-1,2,5-tiadiazol

Métodos generales

- **Método A**: Una mezcla de 1,48 g (10 mmoles) del compuesto 25 en 15 ml de agua y 21 mmoles de la correspondiente amina, se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se filtra, se lava con 10 ml de disolución de ácido clorhídrico 2N, se seca y se recristaliza del disolvente adecuado.

- **Método B**: Una mezcla de 1,48 g (10 mmoles) del compuesto 25 finamente pulverizado, y

21 mmoles de la correspondiente amina se calienta a 100°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar y el residuo se tritura con 25 ml de éter etílico; el sólido se filtra y se purifica por recristalización.

- **Método C:** Una mezcla de 10 mmoles del correspondiente 3-alkilamino-4-aminotiadiazol **28**, 11 mmoles de la correspondiente amina y 15 ml de etanol se calienta a reflujo durante 1 hora. La reacción se deja enfriar y el sólido que precipita se filtra y se purifica por recristalización.

1,1-Dióxido de 3,4-bis(bencilamino)-1,2,5-tiadiazol (**30a**)

Siguiendo los métodos A, B y C se obtienen respectivamente 2,45 g (75%), 2,60 g (79%) y 2,60 g (79%) del 3,4-bis(bencilamino)tiadiazol **30a**. El producto se recristaliza de dimetilformamida dil., p.f. = 302-304°C (desc.).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 4,52 (s,4H,PhCH $_2$); 7,40 (s,10H,Ph); 8,98 (s.a.,2H,NH, intercambia con D $_2$ O).

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3320, 3200, 3140, 3050, 3015 (NH); 1640, 1580 (C=N); 1280, 1110 (SO $_2$).

análisis elemental (%): C $_{16}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_2$ S (328,4)
calculado : C 58,52 H 4,91 N 17,06 S 9,76
encontrado: C 58,62 H 5,02 N 17,22 S 10,02.

1,1-Dióxido de 3,4-bis(fenetilamino)-1,2,5-tiadiazol (**30b**)

Siguiendo los métodos A, B y C se obtienen respectivamente 2,60 g (73%), 2,75 g (77%) y 2,70 g (76%) respectivamente del 3,4-bis-(fenetilamino)tiadiazol **30b**. El producto se recristaliza de dimetilformamida dil., p.f.>340°C (desc.).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2,88 (t,4H,PhCH $_2$ CH $_2$); 3,57 (t,4H,PhCH $_2$ CH $_2$); 7,27 (s,

10H,Ph); 8.63 (s.a.,2H,NH,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 33,2 (t,PhCH₂CH₂); 44,8 (t,PhCH₂CH₂); 126,4 (d), 128,4 (d), 128,5 (d) y 138,3 (s) (Ph); 155,00 (s,C-3 y C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3320, 3210, 3150, 3055, 3020 (NH); 1635, 1590 (C=N); 1280, 1120 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₈H₂₀N₄O₂S (356,4)
calculado : C 60,65 H 5,66 N 15,72 S 8,99
encontrado: C 60,90 H 5,86 N 15,85 S 9,26.

1,1-Dióxido de 3,4-bis(n-butilamino)-1,2,5-tiadiazol (30c)

Siguiendo el método A, se obtienen 1,98 g (76%) del 3,4-bis(n-butilamino)tiadiazol 30c, que se recristalizan de etanol dil., p.f.=284-286°C (desc.).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 0,90 (t,6H,CH₃); 1,00-1,70 (m,8H,CH₃CH₂CH₂CH₂); 3,32 (t,4H,CH₃CH₂CH₂CH₂NH); 8,52 (s.a.,2H, NH,intercambia con D₂O).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3335, 3210, 3150, 3050 (NH); 1640, 1585 (C=N); 1280, 1120 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₀H₂₀N₄O₂S (260,4)
calculado : C 46,13 H 7,74 N 21,52 S 12,31
encontrado: C 46,02 H 7,85 N 21,70 S 12,25.

1,1-Dióxido de 3,4-bis{2-[5-(dimetilaminometil)-furfuriltio]etilamino}-1,2,5-tiadiazol (30d)

Siguiendo el método A, pero haciendo la reacción en una mezcla de 10 ml de agua y 1 ml de hidróxido amónico conc. (25%), y lavando el producto con 10 ml de agua en vez de con ácido clorhídrico dil., se obtienen 3,63 g (67%) del compuesto 30d, p.f.=92-94°C (bibliog.⁹² monohi-

drato p.f.=92,5-96°C).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: ver Tabla I, Apéndice I.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,23 (s,12H, Me_2N); 2,78 (t,4H, SCH_2); 3,37 (t,4H, CH_2NH); 3,40 (s,4H, NCH_2Fu); 3,73 (s,4H, FuCH_2S); 6,13 (s,4H,Furano).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: ver Tabla II, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3255, 32256, 3200, 3100 (NH); 1630, 1600 (C=N); 1310, 1155 (SO_2).

análisis elemental (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_3$ (542,7)
calculado : C 48,69 H 6,31 N 15,48 S 17,42
encontrado: C 48,38 H 6,40 N 15,25 S 17,53.

Oxalato

p.f.=120-122°C (2-propanol/metanol)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: ver Tabla I, Apéndice I.

análisis elemental (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{O}_4\text{H}_2$ (722,8)
calculado : C 43,20 H 5,30 N 11,63 S 13,31
encontrado: C 43,15 H 5,32 N 11,58 S 13,20.

1,1-Dióxido de 4-bencilamino-3-(fenetilamino)-1,2,5-tiadiazol (29)

Este producto se obtiene siguiendo el método C, descrito para la preparación de los 3,4-bis-(alquilamino)tiadiazoles 30, a partir de feniletilamina y 4-amino-3-bencilaminotiadiazol 28a con rendimiento del 77%, o a partir de bencilamina y 4-amino-3-(fenetilamino)tiadiazol 28b con un rendimiento del 74%. El producto se recristaliza de dimetilformamida dil., p.f.=312-314°C (desc.).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 2,90 (t,2H,PhCH₂CH₂NH); 3,60 (t,2HPhCH₂CH₂NH); 4,53 (s,2H,PhCH₂N); 7,29 y 7,42 (s.a.,10H,Ph); 8,85 (s.a.,2H,NH,intercambia con D₂O).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3320, 3200, 3145, 3050, 3020 (NH); 1635, 1585 (C=N); 1280, 1120 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₇H₁₈N₄O₂S (342,4)
calculado : C 59,63 H 5,30 N 16,36 S 9,36
encontrado: C 59,41 H 5,42 N 16,39 S 9,10.

5.3.4. 1,1-Dióxidos de 4-amino-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos

Método general

Una solución de 0,1 moles de la correspondiente sulfamida N-sustituída y de 5,20 g (0,1 moles) de cianógeno en 100 ml de 1,2-dimetoxietano es enfriada exteriormente a -40°C en un baño de nieve carbónica y acetona. A continuación se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno seco hasta saturación, manteniendo la temperatura de la reacción entre 10° y 25°C. Después de 3 días a temperatura ambiente, el hidrocloreto precipitado se filtra, se lava con dimetoxietano y se seca.

La sal bruta obtenida se agita en una solución de 200 ml de agua saturada de bicarbonato sódico durante 1 hora (se observa desprendimiento de anhídrido carbónico), y la correspondiente base libre se filtra, se lava con abundante agua fría y se seca. Los productos así obtenidos son cromatográficamente puros. Se obtienen muestras analíticas por recristalización del disolvente adecuado. Los hidrocloreto de 53 g,h no precipitan o lo hacen solo parcialmente, pudiéndose aislar las iminas correspondientes con rendimientos del 68% y 72% respectivamente por tratamiento de las mezclas de reacción con soluciones de bicarbonato sódico. Estas iminas no se purificaron, hidrolizándose directamente a los correspondientes 3-oxo derivados 21 g,h (sección 5.3.8).

1,1-Dióxido de 4-amino-2-bencil-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5-tiadiazol (53a)

rendimiento 75% ; p.f.=174-176°C (desc.) (etanol).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 4,75 (s) y 4,83 (s) (2H,PhCH $\underline{\text{H}}_2$); 7,33 (m,5H,Ph); 8,92 (s), 9,13 (s.a.) y 9,28 (s) (3H,NH y NH $_2$, intercambian con D $_2$ O).

$^1\text{H-RMN}$ (CF $_3$ COOH) δ ppm: 5,17 (s,2H,PhCH $\underline{\text{H}}_2$); 7,50 (s,5H,Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 43,7 (t) y 44,3 (t) (PhCH $\underline{\text{H}}_2$); 127,4 (d), 127,6 (d), 127,8 (d), 128,2 (d), 128,4 (d), 135,1 (s) y 135,7 (s) (Ph); 146,12 (s) y 149,84 (s) (C-3); 155,76 (s) y 159,58 (s) (C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm $^{-1}$: 3400, 3270, 3210 (NH,NH $_2$); 1695 (C=NH); 1665 (C=N).

análisis elemental (%): C $_9$ H $_{10}$ N $_4$ O $_2$ S (238,3)
calculado : C 45,37 H 4,23 N 23,51 S 13,46
encontrado: C 45,34 H 4,38 N 23,22 S 13,57.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-fenetil-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5-tiadiazol (53b)

rendimiento 76% ; p.f.=198-200°C (desc.) (etanol).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2,98 (m,2H,PhCH $\underline{\text{H}}_2$ CH $_2$); 3,78 (m,2H,PhCH $\underline{\text{H}}_2$ CH $_2$); 7,21 (m,5H,Ph); 8,67 (s.a.), 8,87 (s), 9,03 (s.a.), 9,23 (s) y 9,27 (s.a.,3H,NH y NH $_2$,intercambian con D $_2$ O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 32,6 (t) y 32,9 (t) (PhCH $\underline{\text{H}}_2$ CH $_2$); 41,6 (t) y 42,0 (t) (PhCH $\underline{\text{H}}_2$ CH $_2$); 126,3 (d), 128,2 (d), 128,6 (d) y 137,9 (s) (Ph); 145,54 (s) y 149,53 (s) (C-3); 155,57 (s) y 159,46 (s) (C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm $^{-1}$: 3380, 3260, 3210 (NH,NH $_2$); 1720 (C=NH); 1660 (C=N).

análisis elemental (%): C $_{10}$ H $_{12}$ N $_4$ O $_2$ S (253,3)
calculado : C 47,61 H 4,79 N 22,21 S 12,71
encontrado: C 47,59 H 4,92 N 22,10 S 12,53.

1, 1-Dióxido de 4-amino-2-(n-butil)-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5-tiadiazol (53c)

rendimiento 66% ; p.f.=175-177°C (desc.) (etanol).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,90 (t,3H,CH₃); 1,10-1,80 (m,4H,CH₃CH₂CH₂CH₂); 3,55 (m,2H,CH₃CH₂CH₂CH₂N); 8,98 (s), 9,05 (s.a.) y 9,15 (s) (3H,NH y NH₂,intercambian con D₂O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 13,4 (q), 19,4 (t), 28,9 (t) y 29,2 (t) (CH₃CH₂CH₂CH₂N); 40,8 (t) y 41,0 (t) (CH₃CH₂CH₂CH₂N); 146,15 (s) y 149,93 (s) (C-3); 155,86 (s) y 159,68 (s) (C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3380, 3250, 3200 (NH₂,NH); 1720(C=NH); 1660 (C=N).

análisis elemental (%): C₆H₁₂N₄O₂S (204,3)
calculado : C 35,28 H 5,92 N 27,43 S 15,70
encontrado: C 35,37 H 5,90 N 27,32 S 15,61.

1, 1-Dióxido de 2-(n-amil)-4-amino-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5-tiadiazol (53d)

rendimiento 68%; p.f.=176-178°C (desc.) (2-propanol).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,90 (t,3H,CH₃); 1,10-1,90 (m,6H,CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂N); 3,55 (m,2H,CH₂N); 8,98 (s), 9,10 (s.a.) y 9,18 (s) (3H,NH y NH₂,intercambian con D₂O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 13,5 (q), 21,5 (t), 26,2 (t), 26,7 (t) y 28,1 (t) (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂N); 40,6 (t) y 41,1 (t) (CH₂N); 145,96 (s) y 149,78 (s) (C-3); 155,68 (s) y 159,53 (s) (C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3370, 3250, 3210 (NH,NH₂); 1720 (C=NH); 1660 (C=N).

análisis elemental (%): C₇H₁₄N₄O₂S (218,3)
calculado : C 38,52 H 6,46 N 25,67 S 14,69
encontrado: C 38,70 H 6,56 N 25,42 S 14,66.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-ciclohexil-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5-tiadiazol (53e)

rendimiento 62% ; p.f.=182-184°C (desc.) (metanol).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,80-2,20 (m, 10H, (CH₂)₅); 3,90 (m, 1H, H ipso); 8,80 (s.a.), 8,90 (s) y 9,13 (s) (3H, NH₂ y NH, intercambian con D₂O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 24,7 (t), 24,9 (t), 25,2 (t), 25,3 (t), 28,7 (t) y 29,1 (t) ((CH₂)₅); 54,2 (d) y 54,7 (d) (C ipso); 145,02 (s) y 149,00 (s) (C-3); 155,37 (s) y 159,19 (s) (C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3390, 3270, 3200 (NH₂, NH); 1710 (C=NH); 1645 (C=N).

análisis elemental (%): C₈H₁₄N₄O₂S (230,3)
calculado : C 41,73 H 6,13 N 24,33 S 13,92
encontrado: C 41,83 H 6,23 N 24,10 S 13,80.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-fenil-2,3-dihidro-3-imino-1,2,5-tiadiazol (53f)

rendimiento 66%; p.f.=188-190°C (desc.) (etanol).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 7,58 (m, 5H, Ph); 8,75 (s), 9,02 (s.a.), 9,27 (s.a.) y 9,50 (s) (3H, NH y NH₂, intercambian con D₂O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 126,8 (d), 127,6 (d), 128,3 (d), 129,4 (d), 130,3 (d), 131,0 (s) y 132,5 (s) (Ph); 145,59 (s) y 149,74 (s) (C-3); 155,65 (s) y 159,41 (s) (C-4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CF₃COOH / DMSO- d_6 ref.ext.) δ ppm: 128,3 (s); 128,4 (d); 133,2 (d) y 135,1 (d) (Ph); 152,87 (s, C-3); 154,69 (s, C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3400, 3280, 3180 (NH, NH₂); 1690 (C=NH); 1660 (C=N).

análisis elemental (%): C₈H₈N₄O₂S (224,2)
calculado : C 42,85 H 3,60 N 24,99 S 14,30
encontrado: C 43,02 H 3,63 N 25,12 S 14,21.

5.3.5. 1,1-Dióxido de 4-amino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (49)

Una solución de 1,48 g (10 mmol) del compuesto 25 en 20 ml de disolución de hidróxido potásico 0,5N se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 48 horas (se observa desprendimiento de amoníaco). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se pasa a través de una resina de intercambio iónico ácida fuerte (forma H⁺), utilizando agua como eluyente. Las fracciones que contienen el producto buscado (detectadas por sus valores de pH=1-2) se evaporan a sequedad y se obtienen 1,30 g (87%) del compuesto 49, que se recristaliza de ácido acético/agua (5:1), p.f.= 209-211°C(desc.). También puede prepararse con rendimiento cuantitativo por hidrogenolisis del 1,1-dióxido de 4-amino-2-bencil-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 21a, utilizando Pd-C al 10%, a una presión de 40 psi y temperatura ambiente.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 9,62, 9,37 y 8,40 (3 s.a., NH y NH₂, intercambian con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 157,71 y 157,95 (2s, C-3 y C-4).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3400, 3350, 3300, 3200 (NH); 1760 (C=O); 1680 (C=N); 1335, 1285, 1240, 1170, 1150 (SO₂).

análisis elemental (%): C₂H₃N₃O₃S (149,1)
calculado : C 16,11 H 2,03 N 28,18 S 21,50
encontrado: C 16,06 H 2,13 N 27,98 S 21,30.

5.3.6. 1,1-Dióxido de 3,4-dioxo-1,2,5-tiadiazol (sal dipotásica) (6b)

Una solución de 1,48 g (10 mmol) del compuesto 25 disueltos en 5 ml de disolución de hidróxido potásico 4N se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 48 horas (se ob-

serva desprendimiento de amoniaco). Transcurrido este tiempo, de la mezcla de reacción se separan unos cristales incoloros, que se filtran y se lavan; por concentración del filtrado se recupera más producto. En total se obtienen 2,10 g (86%) de la sal 6b; p.f. >300°C (bibliog.⁵²>360°C).

5.3.7. 1,1-Dióxidos de 4-alkilamino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol

- Método A: Una mezcla de 5 mmoles del correspondiente 3-alkilamino-4-aminotiadiazol 28, 10 ml de agua y 1 ml de trietilamina (0,73 g , 7,2 mmoles) se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se evapora a sequedad, se disuelve en 5 ml de una mezcla de etanol/agua 1:1 y se pasa a través de una resina de intercambio iónico ácida fuerte (forma H⁺) preparada con la misma mezcla eluyente etanol/agua 1:1. Las fracciones que contienen el producto (detectadas por los valores de pH=1-2) se evaporan a sequedad, obteniéndose los 4-alkilamino-2,3-dihidro-3-oxotiadiazoles 50 cromatográficamente puros.

Los 3-alkilamino-4-aminotiadiazoles 28 crudos, conteniendo los correspondientes 3,4-bis(alkilamino) derivados 30 (sección 5.3.2), pueden ser usados directamente en este método sin purificar. Después del periodo de reflujo, los 3,4-bis(alkilamino)tiadiazoles 30 permanecen insolubles y pueden separarse por filtración.

- Método B: Alternativamente, los 1,1-dióxidos de 4-alkilamino-2-bencil-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 33a,b pueden hidrogenolizarse en etanol absoluto durante 12 horas, a temperatura ambiente y con Pd-C al 10% como catalizador, originando los 4-alkilamino-2,3-dihidro-3-oxo derivados 50a,b con rendimientos casi cuantitativos. A partir del compuesto 33a no se observa en estas condiciones la formación del producto de hidrogenolisis total, el 1,1-dióxido de 4-amino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 49.

1,1-Dióxido de 4-bencilamino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (50a)

Siguiendo el método A, se obtienen 0,96 g (80%) del compuesto 50a, que recristaliza de agua, p.f.=170-172°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 4,46 (d,2H,PhCH₂,colapsa a singlete con D₂O); 7,31 (s, 5H,Ph); 9,33 y 10,03 (s.a.,1H,NH,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 45,9 (t,PhCH₂); 127,6 (d), 127,7 (d), 128,6 (d) y 136,5 (s) (Ph); 156,51 (s,C-4); 157,28 (s,C-3).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3300, 3200 (NH); 1765, 1735 (C=O); 1660 (C=N); 1325, 1280, 1155 (SO₂)

análisis elemental (%): C₉H₉N₃O₃S (239,2)
calculado : C 45,18 H 3,79 N 17,56 S 13,40
encontrado: C 45,46 H 3,82 N 17,86 S 13,62.

1,1-Dióxido de 4-fenetilamino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (50b)

Siguiendo el método A, se obtienen 1,04 g (82%) del compuesto 50b, que se recristalizan de agua, p.f.=218-220°C (desc.).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 2,88 (t,2H,PhCH₂CH₂); 3,52 (m,2H, PhCH₂CH₂NH,colapsa a singlete con D₂O); 7,25 (s,5H,Ph); 9,12 y 9,62 (2 s.a.,1H,NH,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 33,0 (t,PhCH₂CH₂); 43,9 (t,PhCH₂CH₂NH); 126,3 (d), 128,4 (d), 128,5 (d) y 138,1 (s) (Ph); 155,83 (s,C-4); 156,70 (s,C-3).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3290, 3200 (NH); 1760, 1730 (C=O); 1670 (C=N); 1325, 1200, 1150 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₀H₁₁N₃O₃S (253,3)
calculado : C 47,42 H 4,38 N 16,59 S 12,66
encontrado: C 47,70 H 4,60 N 16,80 S 12,42.

1,1-Dióxido de 2,3-dihidro-4-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (sal interna, hemihidrato) (48a)

Una solución de 215 mg (1mmol) de la amina 46 y 300 mg (2 mmoles) del compuesto 25 en 10 ml de disolución de hidróxido amónico 1N se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de filtrar el derivado ditransaminado 30d formado (70 mg), la solución se evapora a sequedad a vacío y el residuo se extrae con metanol. El compuesto se obtiene de la solución resultante, purificándolo por CCF preparativa usando acetonitrilo/agua 9:1 como mezcla eluyente. Después de la elución de las placas preparativas y de la evaporación del disolvente, el residuo obtenido cristaliza por trituración con unos ml de agua. La recristalización del mismo disolvente permitió obtener 245 mg (69%) del compuesto 48a puro, p.f.=120-122°C (reblandece a 104-106°C). Un compuesto descrito⁹⁶ como el correspondiente 3-hidroxi derivado neuro, conteniendo una cantidad estequiométrica de agua, tiene p.f.=109-122°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: ver Tabla I, Apéndice I.

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: ver Tabla II, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3440, 3300, 3170 (NH,OH); 1660 (C=O); 1625 (C=N); 1280, 1125 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₂H₁₈N₄O₄S₂.1/2H₂O (355,4)
calculado : C 40,55 H 5,39 N 15,76 S 18,04
encontrado: C 40,38 H 5,55 N 15,93 S 17,92.

1,1-Dióxido de 2,3-dihidro-4-{3-[3-(dimetilaminometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (sal interna, hidrato) (48b)

- Método A: Se disuelven 0,90 g (6,1 mmol) del compuesto 25 finamente pulverizado en una mezcla de 10 ml de agua y 1 ml de hidróxido amónico al 25%; a continuación se añaden 1,27 g (6,1 mmol) de la correspondiente amina 47a y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambien-

te durante 48 horas. Después de ese tiempo se separa un aceite espeso (supuesto producto de di-transaminación), que se extrae con cloroformo. La fase acuosa se rota a sequedad a vacío y se obtienen 0,38 g (18%) de producto **48b**, que se recristalizan de agua, p.f.=247-249°C (reblandece a 95-100°C).

- **Método B**: Se disuelven 0,75 g (5 mmol) del compuesto **49** en 10 ml de agua y se añade hidróxido amónico concentrado al 25% gota a gota hasta pH básico y observar completa disolución del compuesto. Se rota la solución a vacío hasta sequedad y queda un sólido blanco (sal amónica), que se adiciona a una solución de 1,07 g (5 mmol) de la amina **47a** en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 horas; transcurrido ese tiempo se observa desaparición del producto de partida por CCF. A continuación se elimina el agua a vacío y el bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice y mezcla acetonitrilo/agua 9:1 como eluyente. Se obtienen así 627 mg (36%) de producto puro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: ver Tabla I, Apéndice I.

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: ver Tabla II, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3600, 3480, 3230, 3170 (NH); 1670, 1650 (C=N); 1140 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₄H₂₀N₄O₄S.H₂O (358,4)

calculado : C 46,92 H 6,19 N 15,63 S 8,94

encontrado: C 47,29 H 5,90 N 15,90 S 8,89.

1,1-Dióxido de 2,3-dihidro-4-{3-[3-(piperidinometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (sal interna, hidrato) (48c)

Se sigue el mismo método B utilizado para el compuesto anterior, empleando la amina **47b**, y se obtienen 590 mg (31%) del producto, que recristaliza de agua/metanol, p.f.=192-194°C (reblandece a 108-110°C).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: ver Tabla I, Apéndice I.

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: ver Tabla II, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3600, 3480, 3230, 3170 (NH); 1670, 1650 (C=N); 1140 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₇H₂₄N₄O₄S.H₂O (398,5)

calculado : C 51,24 H 6,58 N 14,06 S 8,05

encontrado: C 51,35 H 6,63 N 13,94 S 7,99.

5.3.8. 1,1-Dióxidos de 4-amino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituídos

Una suspensión de la correspondiente imina 53 (5 mmoles) en una mezcla de 10 ml de agua, 20 ml de etanol y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado (36%) se calienta a reflujo hasta que no se detecta producto de partida por CCF (aproximadamente 1/2 hora). Se deja enfriar y se evapora el etanol en el rotavapor; se filtra entonces el sólido cristalizado, que se lava con agua fría y se seca. Los compuestos así obtenidos son puros por CCF. Los hidrocloruros 52 obtenidos como bruto de reacción en la sección 5.3.4 se transforman también en los correspondientes 3-oxo derivados 21 siguiendo este mismo procedimiento, pero sin adición de ácido clorhídrico concentrado, con rendimientos similares.

En el caso de los compuestos 21c y 21f, que son más solubles en agua, después del período de reflujo se neutraliza la mezcla de reacción con bicarbonato sódico sólido y se evapora a sequedad en el rotavapor; el residuo sólido se extrae con 2 porciones de 50 ml de acetona, se evapora el disolvente en el rotavapor y obteniéndose en ambos casos los productos cromatográficamente puros. Se obtienen muestras analíticas de los compuestos por recristalización del disolvente adecuado.

Tal como hemos comentado (sección 5.3.4), la imina 53g se aísla parte como hidrocloruro

52g (36%) y parte como base libre (32%). El 3-oxo derivado 21g se obtiene según el método general a partir del hidrocloreto 52g con un 91% de rendimiento, y a partir del 3-imino derivado bruto 53g, calentando a reflujo en la mencionada mezcla de agua y ácido clorhídrico (36%), sin utilizar etanol, con un 73% de rendimiento. Del mismo modo, el 3-oxoderivado 21h se obtiene a partir de la imina bruta 53h según el método general, con un rendimiento del 80%.

El 2-hidroxietil derivado 60a y el 3-hidroxipropil derivado 60b se obtienen puros a partir de los correspondientes benciloxi derivados 21 g, h por hidrogenólisis en etanol absoluto a una presión de 40 psi y temperatura ambiente durante 48 horas. La 3-bromopropiltiadiazolona 63c se obtiene, en varios pasos, a partir de la imina 53h.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-bencil-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21a)

rendimiento 89%; p.f.=180-182°C (desc.) (2-propanol) (bibliog.⁷² 182-184°C).

¹H-RMN ((CD₃)₂CO) δ ppm: 4,80 (s,2H,PhCH₂); 7,38 (m,5H,Ph); 8,48 (s.a.,2H,NH₂, intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 44,1 (t,PhCH₂); 127,8 (d), 127,9 (d), 128,4 (d) y 134,4 (s) (Ph); 154,96 (s,C-4) y 157,24 (s,C-3, ³J=3,3 Hz).

IR (nujol) ν maxcm⁻¹: 3450, 3420, 3320, 3300 y 3240 (NH₂); 1750 (C=O); 1670 (C=N).

análisis elemental (%): C₉H₉N₃O₃S (239,3)

calculado : C 45,18 H 3,79 N 17,56 S 13,40

encontrado: C 45,44 H 3,82 N 17,81 S 13,60.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-fenil-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21b)

rendimiento 89%; p.f.=228-230°C (desc.) (etanol) (bibliog.⁷² 229-231°C).

¹H-RMN ((CD₃)₂CO) δ ppm: 3,07 (t,2H,PhCH₂CH₂); 3,90 (t,2H,PhCH₂CH₂); 7,30 (s, 5H,Ph); 8,45 (s.a.,2H,NH₂, intercambia con D₂O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 33,1 (t, PhCH $_2$ CH $_2$); 42,0 (t, PhCH $_2$ CH $_2$); 126,6 (d), 128,4 (d), 128,7 (d) y 137,6 (s) (Ph); 154,57 (t, C-3, $^3J=2,9\text{Hz}$); 157,18 (s, C-4)

IR (nujol) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3420, 3390, 3260, 3190 (NH $_2$); 1755 (C=O); 1680 (C=N).

análisis elemental (%): C $_{10}$ H $_{11}$ N $_3$ O $_3$ S (253,3)
calculado : C 47,42 H 4,38 N 16,59 S 12,66
encontrado: C 47,69 H 4,40 N 16,53 S 12,94.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-(n-butil)-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21c)

rendimiento 91%; p.f.=78-80°C (tolueno).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,80 (t, 3H, CH $_3$); 1,10-1,80 (m, 4H, CH $_3$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N); 3,58 (t, 2H, CH $_2$ N); 9,37 (s.a., 2H, NH $_2$, intercambia con D $_2$ O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 13,2 (q, CH $_3$); 19,3 (t) y 29,1 (t) (CH $_3$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N); 40,7 (t, CH $_2$ N); 154,89 (t, C-3); 157,29 (s, C-4).

IR (nujol) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3385, 3290, 3225, 3160 (NH $_2$); 1750 (C=O); 1680 (C=N).

análisis elemental (%): C $_6$ H $_{11}$ N $_3$ O $_3$ S (205,2)
calculado : C 35,11 H 5,40 N 20,47 S 15,62
encontrado: C 35,07 H 5,59 N 20,22 S 15,52.

1,1-Dióxido de 2-(n-amil)-4-amino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21d)

rendimiento 78%; p.f.=91-93°C (tolueno).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,90 (t, 3H, CH $_3$); 1,00-1,90 (m, 6H, CH $_3$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N); 3,60 (t, 2H, CH $_3$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N); 9,38 (s.a., 2H, NH $_2$, intercambian con D $_2$ O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 10,8 (q, CH $_3$); 16,5 (t), 26,15 (t) y 32,8 (t)

(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂N); 46,9 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂N); 155,28 (t, C-3); 157,20 (s, C-4).

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3410, 3240, 3195, 3140 (NH₂); 1760 (C=O); 1685 (C=N).

análisis elemental (%): C₇H₁₃N₃O₃S (219,3)

calculado : C 38,35 H 5,98 N 19,16 S 14,62

encontrado: C 38,62 H 5,96 N 19,40 S 14,62.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-ciclohexil-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21e)

rendimiento 71%; p.f.=163-165°C (desc.) (etanol/agua) (bibliog.⁷² 164-166°C).

¹H-RMN ((CD₃)₂CO) δ ppm: 1,00-2,20 (m, 10H, (CH₂)₅); 3,95 (m, 1H, H ipso); 8,37 (s.a., 2H, NH₂, intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 24,7 (t), 25,1 (t) y 29,5 (t) ((CH₂)₅); 55,1 (d, C ipso); 154,24 (d, C-3, ³J=2,9Hz); 157,00 (s, C-4).

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3370, 3280, 3200, 3160 (NH₂); 1750 (C=O); 1690 (C=N).

análisis elemental (%): C₈H₁₃N₃O₃S (231,3)

calculado : C 41,55 H 5,67 N 18,17 S 13,86

encontrado: C 41,66 H 5,69 N 18,22 S 14,13.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-fenil-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21f)

rendimiento 80%; p.f.=200-202°C (desc.) (2-propanol) (bibliog.⁷² 199-201°C).

¹H-RMN ((CD₃)₂CO) δ ppm: 7,60 (s, 5H, Ph); 8,67 (s.a., 2H, NH₂, intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 125,9 (d), 129,3 (d), 129,8 (d) y 131,0 (m) (Ph); 154,00 (s, C-3); 157,41 (s, C-4).

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3420, 3340, 3290, 3210 (NH₂); 1750 (C=O); 1670 (C=N).

análisis elemental (%): C₈H₇N₃O₃S (225,2)
calculado : C 42,66 H 3,13 N 18,66 S 14,23
encontrado: C 42,86 H 3,36 N 18,83 S 14,41.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-[2-(benciloxi)etil]-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21g)

rendimiento 73%; p.f.=119-120°C (2-propanol).

¹H-RMN ((CD₃)₂CO) δ ppm: 3,80 (t,2H,NCH₂); 3,90 (t,2H,CH₂O); 4,56 (s,2H,PhCH₂); 7,25-7,36 (m,5H,Ph); 8,53 (s.a.,2H,NH₂, intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 40,8 (t,NCH₂); 66,0 (t,CH₂O); 72,0 (t,PhCH₂); 127,5 (d), 128,3 (d), y 138,2 (s) (Ph); 155,04 (s,C-3); 157,32 (s,C-4).

IR (nujol) ν max cm⁻¹: 3400, 3230, 3200 (NH₂); 1760 (C=O); 1670 (C=N); 1170, 1130 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₁H₁₃N₃O₄S (283,3)
calculado : C 46,64 H 4,62 N 14,83 S 11,32
encontrado: C 46,79 H 4,60 N 14,85 S 11,28.

1,1-Dióxido de 4-amino-2,3-dihidro-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (60a)

rendimiento 94%; p.f.=187-189°C (etanol).

¹H-RMN ((CD₃)₂CO) δ ppm: 3,78 (q,2H,CH₂OH); 3,82 (t,2H,NCH₂); 4,00 (t,1H,OH); 8,42-8,56 (2 s.a.,2H,NH₂, intercambian con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 43,4 (t,NCH₂); 57,4 (t,CH₂OH); 154,84 (s,C-3); 157,32 (s,C-4).

IR (nujol) ν max cm⁻¹: 3420, 3390, 3080 (NH₂); 1765,1745 (C=O); 1680 (C=N); 1180 (SO₂).

análisis elemental (%): C₄H₇N₃O₄S (193,2)
calculado : C 24,87 H 3,65 N 21,75 S 16,59
encontrado: C 24,90 H 3,55 N 21,56 S 16,50.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (21h)

rendimiento 72-80%; p.f.=128-130°C (n-propanol).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,97 (m,2H,CH₂); 3,52 (t,2H,NCH₂) 3,73 (t,2H,OCH₂); 4,47 (s,2H,PhCH₂); 7,33 (m,5H,Ph); 9,43(m,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 27,1 (t,CH₂); 38,2 (t,NCH₂); 66,4 (t,CH₂O); 71,8 (t,PhCH₂); 127,1 (d), 127,2 (d), 128,0 (d) y 138,3 (s) (Ph); 154,65 (s,C-3); 157,09 (s,C-4).

IR (nujol) ν max cm⁻¹: 3400 (NH₂); 1750 (C=O); 1680 (C=N); 1170 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₂H₁₅N₃O₄S (297,3)
calculado : C 48,47 H 5,08 N 14,13 S 10,78
encontrado: C 48,41 H 5,22 N 14,23 S 10,80.

1,1-Dióxido de 4-amino-2,3-dihidro-2-(3-hidroxipropil)-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (60b)

rendimiento 96%; p.f.=189-190°C (etanol).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,82 (m,2H,CH₂); 3,46 (q,2H,CH₂OH); 3,65 (t,2H,CH₂N); 4,59 (t,1H,OH); 9,40 (s.a.,2H,NH₂,intercambian con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 29,9 (t,CH₂); 38,1 (t,NCH₂); 57,5 (t,CH₂OH); 154,32 (s,C-3); 156,84 (s,C-4).

IR (nujol) ν max cm⁻¹: 3510 (OH); 3320, 3090 (NH₂); 1750 (C=O); 1685 (C=N); 1160 (SO₂).

análisis elemental (%): C₅H₉N₃O₄S (207,2)

calculado : C 28,98 H 4,38 N 20,28 S 15,47
encontrado: C 29,07 H 4,45 N 20,00 S 15,38.

1,1-Dióxido de 4-amino-2-(3-bromopropil)-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (63c)

Se tratan 5 g (17 mmoles) del 3-imino-2-(3-benciloxipropil) derivado 53h con 10 ml de disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% durante 20 horas a temperatura ambiente con agitación. A los 15 minutos aparece un sólido amarillo claro precipitado (supuesto derivado acetilado 61). Se añaden otros 10 ml de ácido bromhídrico en acético y la mezcla de reacción se calienta en un reactor de presión a 80°C durante 8 horas. Se deja enfriar y el bruto de reacción se trata con 25 ml de éter, se filtra el sólido y se lava con abundante éter. Se obtienen 3,87 g (65%) del hidrobromuro del 2-(3-bromopropil)-3-imino derivado 62. Se calientan a reflujo 2,45 g (7 mmoles) del hidrobromuro obtenido en 20 ml de agua durante 3 minutos. Al enfriar precipita el producto 63c puro por CCF, en forma de finas agujas blancas.

rendimiento 72%; p.f.=132-134°C (agua).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 2,20 (m,2H,CH₂); 3,60 (t,2H,CH₂N); 3,75 (t,2H,CH₂Br); 9,30 y 9,47 (2m,2H,NH₂,intercambian con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 30,47 (t,CH₂); 38,79 (t,NCH₂); 58,25 (t,CH₂Br); 155,03 (s,C-3); 157,59 (s,C-4).

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3420,3320,3280, 3200 (NH₂); 1745 (C=O); 1670 (C=N); 1190 (SO₂).

análisis elemental (%): C₅H₈BrN₃O₃S (270,1)

calculado : C 22,30 H 2,98 N 15,56 S 11,87 Br 29,85

encontrado: C 22,40 H 3,09 N 15,96 S 11,95 Br 29,99.

5.3.9. 1,1-Dióxidos de 4-alkilamino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos

Método general

- Reacción con 2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etilamina:

Se disuelven, calentando a ebullición, 10 mmoles del correspondiente 4-amino-3-oxotiadiazol 21 en 45 ml de alcohol (2-propanol en el caso del 2-bencil derivado 21a, etanol en el resto); se deja reposar unos minutos a temperatura ambiente y se añaden 10 mmoles de la amina 46, observándose desprendimiento de amoníaco. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 12 horas, hasta desaparición del producto de partida por CCF. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a vacío hasta 1/4 del volumen inicial y el sólido que precipita se filtra, se lava con alcohol frío y se seca. Se obtienen así los 1,1-dióxidos de 4-alkilamino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos 56 a,b,e, que se recristalizan de un disolvente adecuado.

En el caso de los compuestos 56 c,d, éstos no precipitan del bruto de reacción al concentrar, siendo aislados mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando cloroformo/metanol 10:1 como mezcla eluyente. Se obtuvieron como aceites y se caracterizaron como los correspondientes oxalatos.

- Reacción con 3-[3-(dimetilaminometil)fenoxi]propilamina y con 3-[3-(piperidinometil)-fenoxipropilamina:

Se sigue el procedimiento anterior. Utilizando las aminas 47 a,b se obtienen, respectivamente, los derivados 4-alkilamino sustituidos 58 y 59 que se recristalizan del disolvente adecuado en cada caso.

- Reacción con propanolamina:

Se sigue el procedimiento anterior. Haciendo reaccionar el compuesto 21a con la mencionada amina se obtienen el correspondiente producto de transaminación 33d que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla cloroformo/ metanol 10:1 como eluyente y se recristalizan del disolvente adecuado. A partir de 33d se prepara, por tratamiento con

trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, el bromoalquil derivado 33e.

1,1-Dióxido de 2-bencil-2,3-dihidro-4-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]-etilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (56a)

rendimiento 66%; p.f.=104-106°C (desc.) (2-propanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla III, Apéndice I.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla IV, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3320 (NH); 1745 (C=O); 1670 (C=N); 1150 (SO₂).

EM m/z (%): 436 (M⁺,3); 421 (3); 391 (4); 310 (3); 139 (7); 138 (56); 137 (100).

análisis elemental (%): C₁₉H₂₄N₄O₄S₂ (436,5)

calculado : C 52,28 H 5,54 N 12,83 S 14,64

encontrado: C 52,50 H 5,77 N 12,38 S 14,50.

1,1-Dióxido de 2-fenetil-4-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etilamino}-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (56b)

rendimiento 67%; p.f.=120-122°C (desc.) (etanol).

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla III, Apéndice I.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla IV, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3300 (NH), 1755 (C=O), 1660 (C=N), 1165 (SO₂).

EM m/z (%): 451 (M⁺+1,3); 449 (M⁺,6); 435 (4); 406 (5); 405 (6); 324 (3); 312 (7); 139 (9); 138 (66); 137 (100).

análisis elemental (%): C₂₀H₂₆N₄O₄S₂ (450,6)

calculado : C 53,31 H 5,82 N 12,43 S 14,23

encontrado: C 53,47 H 5,55 N 12,59 S 14,65.

1,1-Dióxido de 2-(n-butil)-2,3-dihidro-4-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (56c)

rendimiento 79%; p.f. oxalato = 154-155°C (desc.) (2-propanol/metanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla III, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: ver Tabla IV, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3200 (NH); 1750 (C=O); 1670 (C=N); 1130 (SO_2).

EM m/z (%): 402 (12); 357 (11); 207 (5); 175 (6); 138 (45); 137 (100).

análisis elemental (%): $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2 \cdot \text{C}_2\text{O}_4\text{H}_2$ (492,6)

calculado : C 43,89 H 5,73 N 11,37 S 13,02

encontrado: C 43,99 H 5,60 N 11,19 S 13,46.

1,1-Dióxido de 2-(n-amil)-2,3-dihidro-4-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (56d)

rendimiento 83%; p.f. oxalato = 82-84°C (desc.) (2-propanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla III, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: ver Tabla IV, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3200 (NH); 1745 (C=O); 1670 (C=N); 1180, 1110 (SO_2).

EM m/z (%): 448 (8); 446 (28); 452 (13); 371 (12); 207 (6); 139 (6); 138 (45); 137 (100).

análisis elemental (%): $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{C}_2\text{O}_4\text{H}_2$ (506,6)

calculado : C 45,05 H 5,97 N 11,06 S 12,66

encontrado: C 44,87 H 6,02 N 11,01 S 12,60.

1,1-Dióxido de 2-ciclohexil-2,3-dihidro-4-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (56e)

rendimiento 52%; p.f.=97-99°C (desc.) (etanol)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla III, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla IV, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3000 (NH); 1735 (C=O); 1680-1670 (C=N); 1180-1160 (SO_2).

EM m/z (%): 428 (M^+ , 4); 413 (3); 383 (4); 302 (3); 208 (9); 176 (7); 139,09 (7); 138 (60); 137 (100).

análisis elemental (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (428,6)
calculado : C 50,45 H 6,58 N 13,07 S 14,96
encontrado: C 50,91 H 6,29 N 12,91 S 14,80.

1,1-Dióxido de 2-bencil-2,3-dihidro-4-{3-[3-(dimetilaminometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (58a)

rendimiento 54%; p.f.=157-158°C (desc.) (2-propanol)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VII, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VIII, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3300 (NH); 1750 (C=O); 1670 (C=N); 1150 (SO_2).

EM m/z (%): 430 (M^+ , 1); 256 (3); 107 (13); 106 (100).

análisis elemental (%): $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (430,5)
calculado : C 58,59 H 6,09 N 13,01 S 7,45
encontrado: C 58,42 H 6,37 N 14,49 S 7,30.

1,1-Dióxido de 2-fenetil-2,3-dihidro-4-{3-[3-(dimetilaminometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (58b)

rendimiento 60%; p.f.=128-130°C (desc.) (2-propanol)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla VII, Apéndice I.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla VIII, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3300, 3200 (NH); 1740 (C=O); 1675 (C=N); 1118, 1150 (SO₂).

EM m/z (%): 365 (6); 337 (4); 295 (9); 293 (42); 234 (13); 231 (20); 189 (36); 150 (13); 107 (13); 105 (28); 58 (100).

análisis elemental (%): C₂₂H₂₈N₄O₄S (444,5)

calculado : C 59,44 H 6,35 N 12,60 S 7,21

encontrado: C 59,35 H 6,40 N 12,71 S 7,00.

1,1-Dióxido de 2-(n-butil)-2,3-dihidro-4-{3-[3-(dimetilaminometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (58c)

rendimiento 78%; p.f.=96-98°C (desc.) (etanol)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla VII, Apéndice I.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: ver Tabla VIII, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{\max} : 3420,3300,3200 (NH); 1740 (C=O); 1650 (C=N); 1160,1180 (SO₂).

EM m/z (%): 398 (M⁺+2,8); 397 (M⁺,30); 383 (5); 381(20); 317 (8); 247 (8); 245 (51); 232 (20); 218 (5); 190 (53); 58 (100).

análisis elemental (%): C₁₈H₂₈N₄O₄S (396,5)

calculado : C 54,52 H 7,12 N 14,13 S 8,08

encontrado: C 54,62 H 7,55 N 14,50 S 7,97.

1,1-Dióxido de 2-(n-amil)-2,3-dihidro-4-{3-[3-(dimetilaminometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (58d)

rendimiento 80%; p.f.=94-96°C (2-propanol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VII, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VIII, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} : 3450,3320,3200,3100 (NH); 1740 (C=O); 1650 (C=N); 1180,1150 (SO_2).

análisis elemental (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (410,5)

calculado : C 55,59 H 7,37 N 13,65 S 7,81

encontrado: C 55,62 H 7,11 N 14,11 S 7,97.

1,1-Dióxido de 2-ciclohexil-2,3-dihidro-4-{3-[3-(dimetilaminometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (58e)

rendimiento 56%; p.f.=104-106°C (desc.) (2-propanol)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VII, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VIII, Apéndice I.

IR (nujol) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3300 (NH); 1740 (C=O); 1660 (C=N); 1180 (SO_2).

EM m/z (%): 423 (M^++1 ,15); 422 (M^+ ,31); 407 (20); 343 (16); 339 (7); 315 (6); 272 (7); 232 (21); 191 (13); 190 (99); 149 (64); 58 (100).

análisis elemental (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (422,5)

calculado : C 56,85 H 7,16 N 13,23 S 7,59

encontrado: C 57,09 H 7,40 N 13,41 S 7,35.

1,1-Dióxido de 2-bencil-2,3-dihidro-4-{3-[3-(piperidinometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (59a)

rendimiento 50%; p.f.=97-99°C (n-propanol)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla IX, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla X, Apéndice I.

IR (KBr) ν_{max} : 3410,3320 (NH_2); 1750 (C=O); 1670 (C=N); 1180,1150 (SO_2).

EM m/z (%): 471 ($\text{M}^++1,53$); 470 ($\text{M}^+,89$); 422 (12); 281 (12); 280 (57); 272 (11); 189 (39); 106 (24); 98 (42); 91 (79); 84 (100).

análisis elemental (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (470,6)
calculado : C 61,26 H 6,43 N 11,90 S 6,81
encontrado: C 61,43 H 6,30 N 12,40 S 6,94.

1,1-Dióxido de 2-fenetil-2,3-dihidro-4-{3-[3-(1-piperidinometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (59b)

rendimiento 60%; p.f.=111-113°C (desc.) (etanol)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla IX, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla X, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} : 3290 (NH); 1745 (C=O); 1660 (C=N); 1150 (SO_2).

EM m/z (%): 486 ($\text{M}^++2,64$); 484 ($\text{M}^+,100$); 446 (11); 295 (10); 293 (49); 272 (100); 190 (33); 107 (12); 105 (20); 98 (34); 91 (38); 84 (82).

análisis elemental (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (484,6)
calculado : C 61,96 H 6,66 N 11,56 S 6,61
encontrado: C 61,66 H 6,72 N 11,48 S 6,95.

1,1-Dióxido de 2-ciclohexil-2,3-dihidro-4-{3-[3-(piperidinometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (59e)

rendimiento 50%; p.f.=116-118°C (desc.) (etanol)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla IX, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla X, Apéndice I.

IR (KBr) ν_{max} : 3445,3270 (NH); 1735 (C=O); 1665 (C=N); 1170,1150 (SO_2).

EM m/z (%): 462 (M^+ , 13); 461 (10); 379 (5); 273 (3); 272 (14); 192 (6); 191 (8); 190 (87); 10 (13); 98 (37); 84 (100).

análisis elemental (%): $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (462,6)
calculado : C 59,72 H 7,41 N 12,11 S 6,93
encontrado: C 59,65 H 7,45 N 11,65 S 6,99.

1,1-Dióxido de 2-(hidroxietil)-2,3-dihidro-4-{3-[3-(piperidinometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (59g)

rendimiento 17%; sólido amorfo

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: ver Tabla IX, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: ver Tabla X, Apéndice I.

IR (KBr) ν_{max} : 3300, 3250 (NH); 1745 (C=O); 1660 (C=N); 1160, 1150 (SO_2).

análisis elemental (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (424,5)
calculado : C 53,70 H 6,65 N 13,20 S 7,55
encontrado: C 53,35 H 6,90 N 13,78 S 7,86.

1,1-Dióxido de 2-(hidroxipropil)-2,3-dihidro-4-{3-[3-(piperidinometil)fenoxi]propilamino}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (59h)

rendimiento 19%; sólido amorfo

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: ver Tabla IX, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: ver Tabla X, Apéndice I.

IR (KBr) ν_{max} : 3400-3300, 3250 (NH); 1740 (C=O); 1660 (C=N); 1160 (SO_2).

análisis elemental (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (438,5)
calculado : C 54,78 H 6,89 N 12,78 S 7,31
encontrado: C 54,99 H 6,62 N 12,57 S 7,19.

1,1-Dióxido de 2-bencil-2,3-dihidro-4-[(3-hidroxiopropil)amino]-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (33d)

rendimiento 53%; p.f.=135-137°C (desc.) (H_2O)

$^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm: 1,93 (m, 2H, CH_2); 3,65 (t, 2H, CH_2OH); 3,73 (t, 2H, CH_2NH); 4,85 (s, 2H, PhCH_2); 7,38-7,45 (m, 5H, aromáticos); 8,80 (s.a., 1H, NH, intercambia con D_2O).

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3400 (OH); 3300-3250 (NH); 1755 (C=O); 1675 (C=N); 1160, 1190 (SO_2).

análisis elemental (%): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (297,3)
calculado : C 48,48 H 5,09 N 14,13 S 10,78
encontrado: C 48,32 H 4,93 N 14,00 S 11,13.

1,1-Dióxido de 2-bencil-2,3-dihidro-4-[(3-bromopropil)amino]-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (33e)

Se disuelve 1 g del hidroxiopropil derivado 33d (3,4 mmol) en 16 ml de piridina anhidra (seca sobre hidróxido potásico); a continuación se añaden 1,76g (6,7 mmol) de trifenilfosfina y, enfriando exteriormente el matraz de reacción con un baño de hielo, se añaden 1,11 g (3,4 mmol) de tetrabromuro de carbono. Queda una solución color amarillo intenso que se deja reaccionar a

temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 30 ml de metanol, se agita otra hora más a temperatura ambiente y a continuación se elimina el metanol a vacío.

El bruto de reacción se disuelve en 40 ml de cloroformo y se lava con 100 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico al 10%; se separan las fases y el extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo/hexano 5:6 como eluyente. En estas condiciones se eluye primero el bromoderivado 33e y después el óxido de trifenilfosfina como producto secundario.

rendimiento 69%; p.f.=153-155°C (desc.) (Cl₃CH)

¹H-RMN ((CD₃)₂CO) δ ppm: 2,31 (m, 2H, CH₂); 3,66 (t, 2H, CH₂Br); 3,70 (t, 2H, CH₂NH); 4,80 (s, 2H, PhCH₂); 7,40-7,45 (m, 5H, aromáticos); 8,90 (s.a., 1H, NH, intercambia con D₂O).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3200 (NH); 1750 (C=O); 1670 (C=N); 1160 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₂H₁₄BrN₃O₄S (360,3)

calculado : C 40,01 H 3,92 N 11,66 S 8,89 Br 22,18

encontrado: C 40,15 H 4,02 N 11,38 S 8,99 Br 21,95.

5.3.10. 1,1-Dióxidos de 4-anilino-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos

1,1-Dióxido de 4-anilino-2-(3-benciloxipropil)-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (68)

Se hacen reaccionar 2,10 g (7,1 mmol) del compuesto 21h con 0,93 g (10 mmol) de anilina, calentando la mezcla a 120-130°C durante 1 hora. Se deja enfriar, el bruto de reacción se trata con 15 ml de etanol y el sólido obtenido se filtra y se lava con etanol frío. Se obtienen 1,86 g (70%) del producto 68, puro por CCF, que se recrystalizan de etanol, p.f.=125-127°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,68 (m,2H,CH₂); 3,57 (t,2H,NCH₂); 3,80 (t,2H,CH₂O); 4,50 (s,2H,PhCH₂); 7,37-7,98 (m,10H,aromáticos).

IR (KBr) ν_{max}: 3450 (OH); 3230, 3190, 3010 (NH); 1745 (C=O); 1650 (C=N); 1190, 1170 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₈H₁₉N₃O₄S (373,4)

calculado : C 57,89 H 5,13 N 11,25 S 8,58

encontrado: C 57,68 H 5,17 N 11,22 S 8,42.

1,1-Dióxido de 4-anilino-2,3-dihidro-2-(3-hidroxiopropil)-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (69)

Se hacen reaccionar 684 mg (3,3 mmol) del compuesto **60b** con 350 mg (3,5 mmol) de anilina en 10 ml de n-butanol, calentando la mezcla a reflujo durante 36 horas. Al enfriar precipita un sólido que se filtra y se lava con n-butanol frío; en el filtrado queda producto de reacción disuelto, el cual se aísla mediante separación por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla cloroformo/metanol 10:1 como eluyente. En total se obtienen 682 mg (73%) de producto que se recristalizan de n-butanol, p.f.=191-193°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,87 (m,2H,CH₂); 3,50 (q,2H,CH₂OH); 3,73 (t,2H,CH₂N); 4,62 (t,1H,OH); 7,28 (t,1H), 7,47 (t,2H) y 7,87 (2d,2H) (aromáticos).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 30,2 (t, CH₂); 38,5 (t,NCH₂); 57,8 (t,CH₂OH); 121,7 (d), 126,2 (d), 128,9 (d) y 136,1 (s, C ipso) (Ph); 152,63 (s,C-3); 154,63 (s,C-4).

IR (KBr) ν_{max}: 3400 (OH); 3250 (NH); 1750 (C=O); 1645 (C=N); 1175, 1150 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₁H₁₃N₃O₄S (283,3)

calculado : C 46,64 H 4,62 N 14,83 S 11,32

encontrado: C 46,50 H 4,89 N 14,98 S 11,52.

1,1-Dióxido de 4-anilino-2-(3-bromopropil)-2,3-dihidro-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (70)

Se disuelven 450 mg del hidroxipropil derivado 69 (1,6 mmol) en 15 ml de piridina anhidra (secada sobre hidróxido potásico); a continuación se añaden 624 mg (2,4 mmol) de trifenilfosfina y, enfriando exteriormente el matraz de reacción con un baño de hielo, se añaden 790 mg (2,4 mmol) de tetrabromuro de carbono. Queda una solución color amarillo intenso que se deja reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 20 ml de metanol, se agita otra hora más a temperatura ambiente y se elimina el metanol a vacío.

El bruto de reacción se disuelve en 30 ml de cloroformo y se lava con 100 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico al 10%; se separan las fases y el extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad, el residuo se trata con 25 ml de metanol; precipita entonces un sólido que se filtra, se lava con más metanol y se identifica como el producto buscado. En el filtrado queda producto de reacción, que se aísla mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente. En estas condiciones eluye primero el bromoderivado 70 y después el óxido de trifenilfosfina como producto secundario.

rendimiento 61%; p.f.=204-206°C (metanol)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2,24 (m, 2H, CH_2); 3,64 (t, 2H, CH_2N); 3,81 (t, 2H, CH_2Br); 7,27 (t, 2H), 7,47 (t, 2H) y 7,85 (2d, 1H) (aromáticos).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 30,6 (t, CH_2); 31,5 (t, CH_2Br); 39,6 (t, CH_2N); 121,9 (d), 126,5 (d), 129,3 (d) y 136,4 (s, C ipso) (Ph); 153,12 (s, C-3); 155,23 (s, C-4).

IR (KBr) ν_{max} : 3420 (OH); 3300 (NH); 1745 (C=O); 1660 (C=N); 1180, 1120 (SO_2).

análisis elemental (%): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{SBr}$ (346,2)

calculado : C 38,16 H 3,49 N 12,14 S 9,26 Br 23,08

encontrado: C 38,13 H 3,63 N 12,21 S 9,13 Br 23,28.

1,1-Dióxido de 4-anilino-2,3-dihidro-2-{3-[3-(piperidinometil)fenoxi]propil}-3-oxo-1,2,5-tiadiazol (71a)

Se tratan 43 mg de sodio metal con 10 ml de etanol seco y se agita a temperatura ambiente hasta disolución completa. A continuación se añaden 357 mg (1,87 mmol) de 3-(piperidinometil)-fenol y una vez disueltos se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 10 ml de dimetilformamida seca y se añaden 529 mg (1,87 mmol) del bromo derivado 70. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante una hora. No se observa formación de producto de reacción por CCF. Se calienta entonces en baño de silicona a 45-50°C durante 8 horas. Se elimina el disolvente a vacío y el bruto de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando cloroformo/metanol 12:1 como eluyente. En estas condiciones se obtienen 185 mg (20%) del compuesto buscado en forma de sólido amorfo, recuperándose también parte de los productos de partida inalterados.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,42-1,55 (2m,6H,piperidina); 2,16 (m,2H,CH₂); 2,54 (m,4H,piperidina); 3,64 (s,2H,NCH₂Ar); 3,82 (t,2H,CH₂N); 4,07 (t,2H,OCH₂); 6,86-6,93 (m,3H), 7,20-7,28 (m,2H), 7,38-7,44 (m,2H) y 7,73 (d,2H) (aromáticos).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 23,0 (t), 24,4 (t) y 53,1 (t) (piperidina); 26,8 (t, CH₂); 37,8 (t,NCH₂); 61,5 (t,NCH₂Ar); 64,6 (t,OCH₂); 113,3 (d), 115,5 (d), 121,4 (d), 128,9 (d), 138,2 (s) y 158,2 (s) (aromáticos); 122,0 (d), 125,4 (d), 128,6 (d) y 137,6 (s) (Ph); 152,09 (s,C-3); 155,71 (s,C-4).

5.4. PREPARACION DE 2-AMINO-2-(SULFAMOILIMINO)ACETAMIDAS

Siguiendo el método general para la obtención de los compuestos 56 (ver sección 5.6.9), en el caso de los derivados 2-bencil y 2-fenil sustituidos 21a y 21b, además de los 4-alkilamino derivados 56 a,b se obtienen también las N-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etil}-2-amino-2-(alkilaminosulfonilimino)acetamidas 57 a,b que quedan disueltos en el alcohol; una vez filtrado el sólido, se rota a sequedad el filtrado y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando cloroformo/metanol 10:1 como mezcla eluyente. En estas condiciones se eluyen primero los compuestos 56 a,b y a continuación los mencionados compuestos 57 a,b nombrados. En el caso del 2-feniltiadiazol 21f no precipita ningún sólido al concentrar y del bruto de reacción solo se puede aislar, mediante purificación por cromatografía en columna, el compuesto 57f.

N-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etil}-2-amino-2-[(bencilsulfamoil)imino]acetamida (57a)
rendimiento 24%; aceite

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla V, Apéndice I.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VI, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3420, 3290 (NH, NH₂); 1705 (C=O); 1630 (C=N); 1150 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₉H₂₇N₅O₄S₂ (453,6)
calculado : C 50,31 H 6,00 N 15,44 S 14,14
encontrado: C 50,15 H 5,89 N 15,54 S 14,26.

N-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etil}-2-amino-2-[(fenilsulfamoil)imino]acetamida (57b)
rendimiento 13%; aceite

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla V, Apéndice I.

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VI, Apéndice I.

IR (Cl_3CH) ν_{max} cm^{-1} : 3450, 3320 (NH, NH_2); 1700 ($\text{C}=\text{O}$); 1635 ($\text{C}=\text{N}$); 1135 (SO_2).

análisis elemental (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ (467,6)
calculado : C 51,31 H 6,25 N 14,98 S 13,71
encontrado: C 51,21 H 6,09 N 14,78 S 13,56.

N-{2-[5-(dimetilaminometil)furfuriltio]etil}-2-amino-2-[(fenilsulfamoil)imino]acetamida (57f)
rendimiento 40%; p.f.=64-66°C (metanol).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla V, Apéndice I.

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ ppm: ver Tabla VI, Apéndice I.

IR (nujol) ν_{max} cm^{-1} : 3550, 3400, 3320, 3250, 3150 (NH, NH_2); 1710 ($\text{C}=\text{O}$); 1640 ($\text{C}=\text{N}$); 1180, 1130 (SO_2).

análisis elemental(%): $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ (439,5)
calculado : C 49,19 H 5,73 N 15,93 S 14,59
encontrado: C 49,16 H 5,83 N 15,10 S 14,20.

5.5. PREPARACION DE 1,1-DIOXIDOS DE 1,2,6-TIADIAZINA

5.5.1. 1,1-Dióxidos de 3,5-diamino-2H-1,2,6-tiadiazina 2-sustituídos

Derivados 2-[2-(benciloxi)etil] y 2-[3-(benciloxi)propil] sustituidos

Método general

Se disuelven 50 mmoles de malononitrilo en 70 ml de dimetoxietano y se satura la disolución con cloruro de hidrógeno gas, enfriando exteriormente el matraz para que la temperatura de la mezcla no suba de 25°C. Una vez saturada, se enfría hasta 10°C y se añaden 50 mmoles de la correspondiente N-(benciloxi)etil- o propilsulfamida, se agita hasta disolución y se deja a temperatura ambiente durante 40 horas. El sólido precipitado que aparece se filtra, se lava con dimetoxietano y se seca al aire. El hidrocloreuro 73 obtenido se trata a continuación con 50 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, comprobando que el pH sea aprox. de 8. Se filtra el precipitado, se lava con abundante agua y se seca. Una muestra analítica del producto se recristaliza del un disolvente adecuado.

1,1-Dióxido de 3,5-diamino-2-[2-(benciloxi)etil]-2H-1,2,6-tiadiazina (39a)

rendimiento 47%; p.f.=138-140°C (n-propanol)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 3,65 (t,2H,NCH₂); 3,90 (t,2H,CH₂O); 4,55 (s,2H, PhCH₂); 4,68 (s,1H,H-4,intercambia con D₂O); 6,62-6,66 (d,4H,NH₂,intercambia con D₂O); 7,30 (s,5H,Ph).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 42,2 (t,NCH₂); 68,6 (t,OCH₂); 70,3 (d,C-4); 72,3 (t, PhCH₂); 127,3 (d),128,1 (d), 137,9 (s) (Ph); 156,86 (s,C-3); 162,73 (s,C-5).

IR (nujol) ν_{\max} cm⁻¹: 3450, 3400, 3300, 3200 (NH₂); 1650 (C=N); 1175, 1150 (SO₂).

EM m/z (%): 296 (M⁺,0,6); 162 (31); 91 (100); 77 (14); 84 (20); 65 (32).

análisis elemental (%): C₁₂H₁₆N₄O₃S (296,3)

calculado : C 48,64 H 5,44 N 18,91 S 10,81

encontrado: C 48,63 H 5,53 N 18,70 S 10,76.

1,1-Dióxido de 3,5-diamino-2-[3-(benciloxi)propil]-2H-1,2,6-tiadiazina (39b)

rendimiento 58%; p.f.=180-182°C (n-propanol)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,87 (m,2H,CH₂); 3,50 (t,2H,NCH₂); 3,73 (t,2H,CH₂O); 4,47 (s,2H,PhCH₂); 4,67 (s,1H,H-4,intercambia con D₂O); 6,60-6,73 (2s,4H,NH₂,intercambia con D₂O); 7,37 (s,5H,Ph).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 28,8 (t,CH₂); 39,4 (t,NCH₂); 66,7 (t,OCH₂); 69,9 (d,C-4); 71,8 (t,PhCH₂); 127,3 (d), 127,3 (d), 128,1 (d), 138,3 (s) (Ph); 156,53 (s,C-3); 162,65 (s,C-5).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3450, 3350, 3200 (NH₂); 1660 (C=N); 1170 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₃H₁₈N₄O₃S (310,4)

calculado : C 50,31 H 5,84 N 18,05 S 10,33

encontrado: C 50,16 H 6,10 N 18,20 S 9,98.

Derivados 2-hidroxietil y 3-hidroxipropil sustituidos

Método general

Se hidrogenan 10 mmoles del correspondiente bencil derivado 39 en 100 ml de etanol absoluto, utilizando Pd/C al 10% como catalizador, a una presión de 40 psi y temperatura ambiente durante 72 horas (hasta detectar completa desaparición del producto de partida por CCF). Se evapora la disolución a sequedad, se disuelve el residuo en 200 ml de agua a ebullición, se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a vacío. Una muestra analítica del producto se obtiene por recristali-

zación de un disolvente adecuado.

1,1-Dióxido de 3,5-diamino-2-(2-hidroxietyl)-2*H*-1,2,6-tiadiazina (74a)

rendimiento 56%; p.f.=177-179°C (n-propanol)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 3,62 (t,2H,NCH₂); 3,70 (t,2H,CH₂OH); 4,67 (s,1H,H-4, intercambia con D₂O); 5,28 (t,1H,OH, intercambia con D₂O); 6,60-6,77 (2s,4H,NH₂, intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 44,9 (t,NCH₂); 60,2 (t,HOCH₂); 70,1 (d,C-4); 157,24 (s, C-3); 162,84 (s,C-5).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3510 (OH); 3400, 3300, 3200 (NH₂); 1630 (C=N); 1150, 1120 (SO₂).

análisis elemental (%): C₅H₁₀N₄O₃S (206,2)
calculado : C 29,12 H 4,89 N 27,17 S 15,55
encontrado: C 29,40 H 5,10 N 26,89 S 15,20.

1,1-Dióxido de 3,5-diamino-2-(3-hidroxiopropil)-2*H*-1,2,6-tiadiazina (74b)

rendimiento 86%; p.f.=214-216°C (agua)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,73 (m,2H,CH₂); 3,44 (q,2H,CH₂OH); 4,71 (t,1H,OH, intercambia con D₂O); 6,53-6,73 (2s,4H,NH₂, intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 31,8 (t,CH₂); 39,5 (t,NCH₂); 57,7 (t,HOCH₂); 70,0 (d, C-4); 156,91 (s,C-3); 162,68 (s,C-5).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3500 (OH); 3420, 3400, 3300, 3210, 3190 (NH₂); 1660, 1630 (C=N); 1165, 1115 (SO₂).

análisis elemental (%): $C_6H_{12}N_4O_3S$ (220,3)
calculado : C 32,72 H 5,49 N 25,44 S 14,56
encontrado: C 32,98 H 5,38 N 25,36 S 14,20.

1,1-Dióxido de 3,5-diamino-2-(3-bromopropil)-2H-1,2,6-tiadiazina (77c)

Se tratan 5 g (14,4 mmoles) del hidrocloreuro **73b** con 20 ml de disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%, calentando en un reactor a presión a 80°C durante 10 horas. Se deja enfriar el bruto de reacción y se añaden 25 ml de éter, agitándose la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra, se lava con abundante éter y se seca. El hidrobromuro obtenido se trata con 50 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico con agitación durante 1 hora, se filtra el precipitado y se lava con abundante agua.

rendimiento 60-76%; p.f.=119-121°C (acetato de etilo)

1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 2,08 (m,2H,CH₂); 3,47 (t,2H,NCH₂); 3,70 (t,2H,CH₂Br); 4,60 (s,1H,H-4,intercambia con D₂O); 6,58-6,76 (m,4H,NH₂,intercambia con D₂O).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 30,8 (t,CH₂Br); 31,9 (t,CH₂); 40,9 (t,NCH₂); 67,9 (d,C-4); 156,63 (s,C-3); 162,56 (s,C-5).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3430, 3320, 3200 (NH₂); 1640 (C=N); 1150 (SO₂).

análisis elemental (%): $C_6H_{11}BrN_4O_2S$ (283,1)
calculado : C 25,45 H 3,92 N 19,79 S 11,32 Br 28,22
encontrado: C 25,73 H 4,12 N 19,99 S 11,20 Br 28,12.

5.5 2. 1,1-Dióxidos de 5-amino-2H-1,2,6-tiadiazin-3(4H)-ona 2-sustituidos

Derivados 2-[2-(benciloxi)etil] y 2-[3-(benciloxi)propil] sustituidos

Método general

Una suspensión de 10 mmoles del correspondiente 3,5-diamino derivado 39 en 30 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico (36%) se calienta a reflujo durante 15-30 minutos (hasta desaparición del producto de partida por CCF). Al enfriar se separa un aceite que solidifica dejado a temperatura ambiente 24 horas. Se filtra este sólido y se lava con agua acidulada. Una muestra analítica del producto se recristaliza de un disolvente adecuado.

1,1-Dióxido de 5-amino-2-[2-(benciloxi)etil]-2H-1,2,6-tiadiazin-3(4H)-ona (45a)

rendimiento 90%; p.f.=134-136°C (n-propanol)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 3,58 (t,2H,NCH₂); 3,78 (s,2H,CH₂-4); 3,86 (t,2H,CH₂O); 4,48 (s,2H,PhCH₂); 7,30 (s,5H,Ph); 8,67 (m,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 36,1 (t,C-4); 40,4 (t,NCH₂); 66,7 (t,OCH₂); 71,8 (t,PhCH₂); 127,3 (d),128,0 (d),138,2 (s) (Ph); 163,73 (m,C-3); 165,18 (t,C-5).

IR (nujol) ν_{max} cm⁻¹: 3300, 3200 (NH₂); 1705 (C=O); 1680 (C=N); 1190, 1150 (SO₂).

EM m/z (%): 297 (M⁺,0,5); 254 (0,5); 191 (12); 190 (3); 176 (11); 114 (24); 112 (19); 104 (18); 91 (100); 85 (16); 65 (18).

análisis elemental (%): C₁₂H₁₅N₃O₄S (297,3)
calculado : C 48,48 H 5,08 N 14,13 S 10,78
encontrado: C 48,25 H 5,20 N 14,10 S 10,28.

1,1-Dióxido de 5-amino-2-[3-(benciloxi)propil]-2H-1,2,6-tiadiazin-3(4H)-ona (45b)

rendimiento 84%; p.f.=120-122°C (n-propanol)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,87 (m,2H,CH₂); 3,48 (t,2H,NCH₂); 3,77 (s,2H,CH₂); 3,77 (t,2H,CH₂O); 4,45 (s,2H,PhCH₂); 7,37 (s,5H,Ph); 8,70 (m,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 28,4 (CH₂); 36,0 (C-4); 38,9 (NCH₂); 67,1 (OCH₂); 71,8 (PhCH₂); 127,2, 127,3, 128,0 y 138,4 (Ph); 163,56 (C-3); 164,99 (C-5).

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3400, 3370, 3230, 3200 (NH₂); 1680 (C=O); 1650 (C=N); 1180, 1120 (SO₂).

análisis elemental (%): C₁₃H₁₇N₃O₄S (311,4)
calculado : C 50,15 H 5,50 N 13,50 S 10,30
encontrado: C 49,87 H 5,25 N 13,65 S 10,25.

Derivados 2-hidroxietil y 3-hidroxipropil sustituidos

Método general

Se hidrogenan 7 mmoles del correspondiente bencil derivado en 100 ml de etanol absoluto, utilizando Pd-C al 10% como catalizador, a una presión de 45 psi y temperatura ambiente durante 16 horas (hasta detectar completa desaparición del producto de partida por CCF). Se evapora la disolución a sequedad, se disuelve el residuo en 200 ml de agua a ebullición, se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a vacío. Una muestra analítica del sólido blanco que se obtiene se recristaliza de un disolvente adecuado.

1,1-Dióxido de 5-amino-2-(2-hidroxietil)-2H-1,2,6-tiadiazin-3(4H)-ona (75a)

rendimiento 77%; p.f.=205-207°C (agua)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 3,49 (t,2H,HOCH₂); 3,70 (t,2H,NCH₂); 3,74 (s,1H,CH₂);

8,64-8,69 (s.a.,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 36,2 (t,C-4); 43,1 (t,NCH₂); 58,2 (t,HOCH₂); 163,95 (s,C-3); 165,32 (s,C-5).

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3400 (OH); 3360, 3200 (NH₂); 1685 (C=O); 1665 (C=N); 1170, 1135 (SO₂).

análisis elemental (%): C₅H₁₁N₃O₄S (209,2)
calculado : C 28,70 H 4,34 N 20,08 S 15,32
encontrado: C 28,98 H 4,36 N 20,24 S 15,12.

1,1-Dióxido de 5-amino-2-(3-hidroxiopropil)-2*H*-1,2,6-tiadiazin-3(4*H*)-ona (75b)

rendimiento 89%; p.f.=119-121°C (n-propanol)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,73 (m,2H,CH₂); 3,43 (t,2H,CH₂OH); 3,75 (t,2H,NCH₂); 3,75 (s,2H,CH₂-4); 4,45 (m,1H,OH,intercambia con D₂O); 8,67 (s.a.,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 31,6 (t,CH₂); 36,1 (t,C-4); 39,2 (t,NCH₂); 58,4 (t,HOCH₂); 163,65 (s,C-3); 165,13 (s,C-5).

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3490 (OH); 3320, 3180 (NH₂); 1710 (C=O); 1680 (C=N); 1150 (SO₂).

análisis elemental (%): C₆H₁₁N₃O₄S (221,2)
calculado : C 32,57 H 5,01 N 18,99 S 14,49
encontrado: C 32,32 H 4,90 N 19,01 S 14,89.

1,1-Dióxido de 5-amino-2-(3-bromopropil)-2*H*-1,2,6-tiadiazin-3(4*H*)-ona (78)

Una suspensión de 1,43 g (5 mmoles) del correspondiente 3,5-diamino derivado 77c en 15 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico (36%) se calienta a reflujo durante 15 minutos, hasta com-

pleta desaparición del producto de partida por CCF. Al enfriarse el bruto de reacción precipita el producto puro por CCF, en forma de finas agujas blancas. Se filtra el precipitado y se lava con agua.

rendimiento 25%; p.f.=152-154°C (H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 2,05 (m,2H,CH₂); 3,67 (t,2H,NCH₂); 3,77(s,2H,CH₂-4); 3,80 (t,2H,CH₂Br); 8,67 (s.a.,2H,NH₂,intercambia con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 31,3 (t,CH₂); 36,1 (t,C-4); 39,0 (t,NCH₂); 42,5 (t,CH₂Br); 163,84 (s,C-3); 165,07 (s,C-5).

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3390, 3300, 3150 (NH₂); 1680 (C=O); 1655 (C=N); 1140, 1160 (SO₂).

análisis elemental (%): C₆H₁₀BrN₃O₃S (284,12)

calculado : C 25,36 H 3,55 N 14,79 S 11,28 Br 28,12

encontrado: C 25,91 H 3,67 N 15,20 S 11,01 Br 28,29.

1,1-Dióxido de 3-amino-5,6,7,8-tetrahidropirimido-[1,2-b][1,2,6]-tiadiazina (79)

Una disolución de 200 mg (0,7 mmol) del compuesto 77c, 134 mg (0,7 mmol) de m-piperidinometilfenol 65 y 193 mg (1,4 mmol) de carbonato potásico en 15 ml de acetona se calienta a reflujo durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo el bruto de reacción se deja enfriar y se rota a vacío hasta sequedad. El sólido obtenido se recrystaliza de metanol y se obtienen 81 mg (57%) de producto puro, p.f.=318-320°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,90 (m,2H,CH₂); 3,15 (t,2H,CH₂NH); 3,57 (t,2H,CH₂N); 4,48 (s,1H,H-4); 6,40 (s.a.,2H,NH₂,intercambia lento con D₂O); 7,67 (s,1H,NH,intercambia rápido con D₂O).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 21,0 (t,CH₂); 37,6 (t,CH₂NH); 38,9 (t,NCH₂); 67,3 (d,

C-4); 154,02 (s,C-4); 167,71 (s,C-3).

IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3450, 3370, 3300, 3200 (NH,NH₂); 1620, 1600 (C=N); 1260, 1180, 1120 (SO₂).

EM m/z (%): 202 (M⁺,100); 169 (12); 161 (10); 154 (12); 138 (9); 137 (11); 124 (7); 123 (8); 110 (14); 84 (21); 83 (29).

análisis elemental (%): C₆H₁₀N₄O₂S (202,2)
calculado : C 35,63 H 4,98 N 27,70 S 15,85
encontrado: C 35,55 H 5,78 N 27,89 S 15,60.

5.6. ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Evaluación de la actividad antihistamínica H₂ de los 1,1-dióxidos de 4-alquilamino-3-oxo-1,2,5-tiadiazol 2-sustituidos.

5.6.1. Secreción gástrica en la rata sometida a ligadura pilórica

Para este ensayo¹²² se han utilizado ratas Sprague-Dawley macho, de unos 200 g de peso, mantenidas en condiciones constantes de estabulación a temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, a 40-60% de humedad y con ciclo lumínico controlado. Los animales fueron alimentados con pienso standard para roedores (U.A.R. Panlab) y agua de la red *ad libitum*. Antes de efectuar la prueba permanecieron 24 horas en ayuno con libre acceso a la bebida. Las ratas se distribuyeron mediante randomización en grupos de 10 animales para los grupos tratados y de 15 para el grupo de control. También se randomizó el orden de administración de los tratamientos.

Una vez anestesiados mediante éter etílico, se practicó laparatomía y una vez localizado el píloro se ató con hilo de sutura. Acto seguido, mediante una jeringa provista de aguja, se administró endoduodenalmente el tratamiento que correspondiera mediante punción en el duodeno aproximadamente a 0,5 cm del estómago. Se procedió a retornar el intestino a la cavidad abdominal y se cerraron las capas muscular y cutánea con grapas de Michel de 12x2,5 cm. Una vez cerrada la incisión, se administraron por vía subcutánea 5 ml de solución salina al 0,9% ¹⁶⁰. Seguidamente, el animal fue devuelto a su jaula provista de reja en la que permaneció hasta 5 horas tras la ligadura, después de lo cual se sacrificó por exposición a una atmósfera saturada de cloroformo. Tras retirar las grapas de Michel, se ligó el esófago a nivel del cardias y se extrajo el estómago. Se recogió el contenido gástrico en un recipiente adecuado, se midió el volumen y se valoró la acidez total con disolución de hidróxido sódico 0,1N, empleando fenolftaleína como indicador.

Los productos se administraron en suspensión de una solución de carboximetilcelulosa al 0,1%, más Tween 80 al 0,1%. El volumen administrado fue de 2 ml/Kg. Los grupos de control

recibieron como tratamiento únicamente el vehículo. Los productos de referencia, cimetidina y ranitidina, se administraron a dosis de 100 mg/Kg y 30 mg/Kg respectivamente; los productos en estudio fueron administrados a dosis de 100 mg/kg. Los resultados obtenidos se recogen y comentan en la sección 3.2.2.

5.6.2. Modelo experimental de úlcera producida por indometacina en la rata

Para este ensayo^{6b,127} se han utilizado ratas Sprague-Dawley macho de unos 200 g de peso, mantenidas en condiciones constantes de estabulación a temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, a 40-60% de humedad y con ciclo lumínico controlado. Los animales fueron alimentados con pienso estándar para roedores (U.A.R. Panlab) y agua de la red *ad libitum*. Antes de efectuar la prueba permanecieron 20 horas en ayuno pero con libre acceso a la bebida. Las ratas se distribuyeron mediante randomización en grupos; también se randomizó el orden de administración de los tratamientos.

Inmediatamente después de la administración por vía oral de los tratamientos en estudio, se administraron intraperitonealmente 20 mg/kg de indometacina, a razón de 2 ml/Kg a todos los animales, incluido el grupo de control. A las 5 horas de la administración de la indometacina, se sacrificaron los animales por exposición a una atmósfera saturada de cloroformo. Se extrajeron los estómagos, que se abrieron por la curvatura menor, y se cuantificó el grado de ulceración de cada estómago.

Los productos se administraron en suspensión en una solución acuosa de carboximetilcelulosa al 0,1% más Tween 80 al 0,1%, a razón de 10 ml/Kg. Los grupos de control recibieron como tratamiento únicamente el vehículo. Todos los productos en estudio, así como la indometacina, antes de administrarse fueron expuestos durante 30 minutos a ultrasonidos.

La administración de los productos en estudio se llevó a cabo por vía oral, mediante sonda esofágica. Los productos de referencia, ranitidina y cimetidina, se administraron a 30 mg/Kg y 50

mg /Kg respectivamente, y los productos estudiados a dosis de 100 mg/Kg. Los resultados obtenidos se recogen y comentan en la sección 3.2.2..

6. APENDICE I

Tabla I. ¹H-RMN (DMSO-d₆). Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos 30 d y 48 a,b,c.

compuesto	CH ₂ NH	SCH ₂	FuCH ₂ S	NCH ₂ /N ⁺ CH ₂	Me ₂ N/Me ₂ N ⁺	Furano
30 d	3,50 (t)	2,70 (t)	3,81 (s)	3,37 (s) ^a	2,13 (s, 6H) ^a	6,20 (2d, 2H) ^a
30 d oxalato	3,50 (t)	2,75 (t)	3,83 (s)	4,23 (s)	2,65 (s, 6H)	6,48 (2d, 2H)
48 a	3,30 (t)	2,70 (t)	3,83 (s)	4,36 (s)	2,73 (s, 6H)	6,50 (2d, 2H)

compuesto	R	CH ₂ NH	CH ₂	OCH ₂	N ⁺ CH ₂	R ₂ N ⁺	aromáticos	NH
48 b	CH ₃	3,33 (t)	2,02 (m)	4,03 (t)	4,25 (s)	2,73 (s, 6H)	7,00-7,48 (m, 4H)	7,97 (t.a.) ^b
48 c	(CH ₂) ₅	3,50 (t)	2,02 (m)	4,05 (t)	4,23 (s)	3,08 (m, 4H) 1,67 (m, 6H)	7,00-7,47 (m, 4H)	7,98 (t.a.) ^b

^a se desplazan a mayor δ al añadir TFA

^b intercambia con D₂O

Tabla II. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6). Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **30 d** y **48 a,b,c**.

compuesto	CH_2NH	SCH_2	FuCH_2S	$\text{NCH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$	$\text{Me}_2\text{N/Me}_2\text{N}^+$	Furano C-2' C-3'	Tiadiazol C-3 C-4	
30d	55,0 (t)	28,0 (t)	28,9 (t)	43,3 (t)	44,5 (q)	151,9 150,3 (m)	109,3 108,5 (dd) 155,16 (s)	
48a	51,9 (t)	26,9 (t)	29,2 (t)	42,0 (t)	41,7 (q)	143,9 153,9 (m)	109,2 115,1 (dd) 160,40 (s) $^3\text{J}=3,2$	
compuesto	R	CH_2NH	CH_2	OCH_2	N^+CH_2	R_2N^+	aromáticos	Tiadiazol C-3 C-4
48b	CH_3	39,7 (t)	27,8 (t)	65,6 (t)	59,9 (t)	41,9 (q)	158,7, 131,7, 130,1, 123,0, 116,9, 115,8	164,27 (s) 160,59 (s) $^3\text{J}=3,0$
48c	$(\text{CH}_2)_5$	39,5 (t)	27,8 (t)	65,6 (t)	59,2 (t)	21,2 (t) 22,3 (t) 51,9 (t)	158,6, 131,2, 129,8, 123,1, 117,3, 115,8	164,02 (s) 160,50 (s)

Tabla III. ^1H -RMN (CDCl_3). Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **56 a-e**.

compuesto	R	CH_2NH	SCH_2	FuCH_2S	NCH_2Fu	Me_2N	Furano	R
56a	PhCH_2	3,29 (t)	2,80 (t)	3,72 (s)	3,39 (s)	2,27 (s, 6H)	6,14 (dd, 2H)	4,80 (s, 2H, PhCH_2); 7,32-7,47 (m, 5H, Ph)
56b	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	3,28 (t)	2,82 (t)	3,73 (s)	3,39 (s)	2,23 (s, 6H)	6,15 (s, 2H)	3,10 (t, 2H, PhCH_2CH_2); 3,91 (t, 2H, PhCH_2CH_2); 7,23 (s, 5H, Ph)
56c	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	3,31 (t)	2,79 (t)	3,70 (s)	3,46 (s)	2,30 (s, 6H)	6,15 (dd, 2H)	0,91 (t, 3H, CH_3); 1,34 (m, 2H, CH_2); 1,75 (m, 2H, CH_2); 3,64 (t, 2H, CH_2N)
56d	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	3,31 (t)	2,82 (t)	3,71 (s)	3,45 (s)	2,30 (s, 6H)	6,16 (dd, 2H)	0,89 (t, 3H, CH_3); 1,33 (m, 4H, CH_2CH_2); 1,77 (m, 2H, CH_2); 3,63 (t, 2H, CH_2N)
56e	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}$	3,30 (t)	2,82 (t)	3,74 (s)	3,43 (s)	2,29 (s, 6H)	6,17 (s, 2H)	1,25-2,02 (2m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 3,98 (m, 1H, H _{ipso})
56c oxalato	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	3,49 (t)	2,73 (t)	3,83 (s)	4,17 (s) (N^+CH_2)	2,61 (s, 6H) (Me_2N^+)	6,38-6,54 (dd, 2H)	0,89 (t, 3H, CH_3); 1,33 (m, 2H, CH_2); 1,66 (m, 2H, CH_2); 3,61 (t, 2H, CH_2N)
56d oxalato	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	3,50 (t)	2,73 (t)	3,83 (s)	4,22 (s) (N^+CH_2)	2,62 (s, 6H) (Me_2N^+)	6,38-6,56 (dd, 2H)	0,85 (t, 3H, CH_3); 1,28 (m, 4H, CH_2CH_2); 1,67 (m, 2H, CH_2); 3,59 (t, 2H, CH_2N)

Tabla IV. ^{13}C -RMN (CDCl_3). Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **56 a-e**.

compuesto	R	CH_2NH	SCH_2	FuCH_2S	NCH_2Fu	Me_2N	Furano		Tiadiazol		R
							C-2'	C-3'	C-3	C-4	
56a	PhCH ₂	56,2 (t)	29,6 (t)	28,5 (t)	42,7 (t)	45,2 (q)	151,8	108,0	154,21 (s)	156,03 (s)	45,3 (t, PhCH ₂); 128,5, 128,8, 128,9 y 133,5 (Ph)
							151,3 (m)	110,5 (d)	$^3\text{J}=3,3$	$^3\text{J}=4,2$	
56b	Ph(CH ₂) ₂	55,9 (t)	29,5 (t)	28,3 (t)	42,7 (t)	45,0 (q)	151,2	108,1	153,91 (s)	155,94 (s)	33,7 (t, PhCH ₂ CH ₂); 42,5 (t, PhCH ₂ CH ₂); 126,8, 128,5, 128,8 y 137,1 (Ph)
							151,6 (m)	110,1 (d)	$^3\text{J}=3,1$	$^3\text{J}=4,3$	
56c oxalato	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	51,9 (t)	28,5 (t)	26,8 (t)	42,0 (t) (N ⁺ CH ₂)	41,8 (q) (Me ₂ N ⁺)	145,3	109,1	154,29 (s)	155,71 (s)	13,4 (q, CH ₃), 19,2 (t, CH ₂); 29,1 (t, CH ₂), 40,7 (t, CH ₂ N) 164,4 (s, C ₂ O ₄ H ⁻)
							153,0 (m)	114,2 (d)	$^3\text{J}=3,1$	$^3\text{J}=4,0$	
56d oxalato	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	52,0 (t)	228,5 (t)	26,8 (t)	41,9 (t) (N ⁺ CH ₂)	41,8 (q) (Me ₂ N ⁺)	145,3	109,1	154,27 (s)	155,70 (s)	13,8 (q, CH ₃), 21,5 (t, CH ₂); 26,7 (t, CH ₂), 28,1 (t, CH ₂); 41,0 (t, CH ₂ N); 164,3 (s, C ₂ O ₄ H ⁻)
							152,9 (m)	114,1 (d)			
56e	c-C ₆ H ₁₁	56,1 (t)	29,7 (t)	28,3 (t)	42,4 (t)	45,0 (q)	151,3	108,1	153,65 (s)	155,86 (s)	24,8 (C-γ), 25,7 (C-β), 29,7 (C-α) y 56,3 (C ipso)
							151,6 (m)	110,4 (d)	$^3\text{J}=3,2$	$^3\text{J}=3,9$	

Tabla V. ¹H-RMN (CDCl₃). Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos 57 a, b, f.

compuesto	R	CH ₂ NH	SCH ₂	FuCH ₂ S	NCH ₂ Fu	Me ₂ N	Furano	R
57a	PhCH ₂	3,50 (t)	2,66 (t)	3,76 (s)	3,46 (s)	2,20 (s, 6H)	6,17 (s, 2H)	4,25 (s, 2H, PhCH ₂); 7,32 (s, 5H, Ph)
57b	Ph(CH ₂) ₂	3,46 (t)	2,67 (t)	3,71 (s)	3,43 (s)	2,25 (s, 6H)	6,14 (s, 2H)	2,87 (t, 2H, PhCH ₂ CH ₂); 3,33 (t, 2H, PhCH ₂ CH ₂); 7,20-7,30 (m, 5H, Ph)
57f	Ph	3,45 (q)	2,62 (t)	3,65 (s)	3,47 (s)	2,28 (s, 6H)	6,13 (s, 2H)	7,22 (m, 5H, Ph); 7,42-7,97 (m, NH ₂ y NH) ^a

^aintercambia con D₂O

Tabla VI ^{13}C -RMN (CDCl_3). Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos 57 a, b, f.

compuesto	R	CH_2NH	SCH_2	FuCH_2S	NCH_2Fu	Me_2N	C-2'	Furano C-3'	"C-3"	"C-4"	R
57a	PhCH_2	55,3 (t)	30,6 (t)	28,3 (t)	39,3 (t)	44,5 (q)	150,9 151,2 (m)	108,5 110,5 (d)	159,20 (s)	152,17 (s)	47,6 (t, PhCH_2); 127,7, 128,0, 128,5 y 137,0 (Ph)
57b	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	55,4 (t)	30,6 (t)	28,2 (t)	39,2 (t)	44,6 (q)	151,2 151,1 (m)	108,4 110,3 (d)	159,22 (s)	152,34 (s)	35,8 (t, PhCH_2CH_2); 44,7 (t, PhCH_2CH_2); 126,7, 128,7, 128,8 y 137,1 (Ph)
57f	Ph	55,7 (t)	30,5 (t)	28,4 (t)	39,6 (t)	44,9 (q)	150,9 151,6 (m)	108,4 110,1 (d)	158,93 (s)	152,92 (s)	121,9, 125,1, 129,2 y 137,4 (Ph)

Tabla VII $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3). Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **58 a-e**.

compuesto	R	CH_2NH	CH_2	OCH_2	Me_2NCH_2	Me_2N	aromáticos	R
58a	PhCH_2	3,70 (t)	2,16 (m)	4,15 (t)	3,45 (s)	2,28 (s, 6H)	6,82-7,46 (m, 2H)	4,82 (s, 2H, PhCH_2); 6,82-7,46 (m, 5H, Ph)
58b	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	3,71 (t)	2,17 (m)	4,16 (t)	3,44 (s)	2,27 (s, 6H)	6,81-7,34 (m, 2H)	3,11 (t, 2H, PhCH_2CH_2); 3,93 (t, 2H, PhCH_2CH_2); 6,87-7,34 (m, 5H, Ph)
58c	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	3,70 (t)	2,18 (m)	4,17 (t)	3,46 (s)	2,28 (s, 6H)	6,82-7,28 (m, 2H)	0,95 (t, 3H, CH_3); 1,42 (m, 2H, CH_2); 1,80 (m, 2H, CH_2); 3,72 (t, 2H, CH_2N)
58d	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	3,73 (t)	2,20 (m)	4,18 (t)	3,45 (s)	2,27 (s, 6H)	6,82-7,35 (m, 2H)	0,92 (t, 3H, CH_3); 1,35-1,43 (m, 4H, CH_2CH_2); 1,68-1,95 (m, 4H, CH_2CH_2); 3,67 (t, 2H, CH_2N)
58e	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}$	3,71 (t)	2,18 (m)	4,17 (t)	3,46 (s)	2,28 (s, 6H)	6,84-7,28 (m, 2H)	1,20-2,06 (2m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 3,99 (m, 1H, H ipso)

Tabla VIII. ^{13}C -RMN (CDCl_3). Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **58 a-e**.

compuesto	R	CH_2NH	CH_2	OCH_2	Me_2NCH_2	Me_2N	aromáticos	Tiadiazol		R
								C-3	C-4	
58a	PhCH_2	42,0 (t)	29,4 (t)	66,6 (t)	64,2 (t)	45,3 (q)	158,1, 140,7, 129,4, 122,3, 114,4, 113,5	154,21 (s) $^3J=3,1$	154,26 (s) $^3J=2,9$	45,3 (t, PhCH_2); 128,5, 128,7, 128,9 y 133,3 (Ph)
58b	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	42,0 (t)	27,3 (t)	66,5 (t)	64,2 (t)	45,3 (q)	158,0, 140,5, 129,4, 122,3, 114,4, 113,6	154,04 (s) $^3J=2,9$	155,45 (s) $^3J=3,0$	33,7 (t, PhCH_2CH_2); 42,9 (t, PhCH_2CH_2); 126,9, 128,7, 128,8 y 137,0 (Ph)
58c	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	42,1 (t)	27,4 (t)	66,7 (t)	64,2 (t)	45,3 (q)	158,1, 140,5, 129,5, 122,3, 114,4, 113,7	154,33 (s)	155,59 (s)	13,4 (q, CH_3), 19,9 (t, CH_2); 29,5 (t, CH_2), 41,9 (t, CH_2N)
58d	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	42,0 (t)	27,6 (t)	66,7 (t)	64,3 (t)	45,3 (q)	158,3, 140,9, 129,4, 122,3, 114,7, 113,7	154,27 (s)	155,70 (s)	13,8 (q, CH_3), 22,0 (t, CH_2), 27,2 (t, CH_2), 28,8 (t, CH_2), 42,2 (t, CH_2N)
58e	c- C_6H_{11}	42,3 (t)	27,8 (t)	67,1 (t)	64,6 (t)	45,7 (q)	158,0, 140,8, 129,9, 122,7, 114,8, 114,1	154,20 (s) $^3J=3,0$	155,82 (s) $^3J=3,2$	25,2 (C- γ), 26,1 (C- β), 30,1 (C- α) y 56,8 (C ipso)

Tabla IX. ^1H -RMN (CDCl_3). Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos 59 a, b, c, e, g, h.

compuesto	R	CH_2NH	CH_2	OCH_2	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2$	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$	aromáticos	R
59a	PhCH_2	3,70 (t)	2,16 (m)	4,18 (t)	3,48 (s)	1,45-1,59 (m, 6H) 2,41 (m, 4H)	6,80-7,46 (m, 4H)	4,82 (s, 2H, PhCH_2); 6,80-7,46 (m, 5H, Ph)
59b	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	3,72 (t)	2,18 (m)	4,17 (t)	3,50 (s)	1,45-1,61 (m, 6H) 2,43 (m, 4H)	6,81-7,34 (m, 4H)	3,11 (t, 2H, PhCH_2CH_2); 3,93 (t, 2H, PhCH_2CH_2); 6,87-7,34 (m, 5H, Ph)
59c	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}$	3,71 (t)	2,18 (m)	4,18 (t)	3,45 (s)	1,43-1,58 (m, 6H) 2,38 (m, 4H)	6,79-7,23 (m, 4H)	1,24-2,03 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 3,99 (m, 1H, H ipso)
59g ^a	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2$	3,64 (t)	2,05 (m)	4,01 (t)	3,49 (s)	1,38-1,52 (m, 6H) 2,40 (m, 4H)	6,81-7,23 (m, 4H)	3,47 (t, 2H, CH_2OH); 3,64 (t, 2H, NCH_2); 4,96 (m, 1H, OH^b)
59h ^a	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3$	3,66 (t)	2,05 (m)	4,01 (t)	3,44 (s)	1,39-1,50 (m, 6H) 2,36 (m, 4H)	6,80-7,21 (m, 4H)	1,82 (m, 2H, CH_2); 3,45 (q, 2H, CH_2OH); 3,48 (t, 2H, CH_2N); 4,60 (s.a., 1H, OH^b)

^aespectro realizado en DMSO-d_6

^bintercambia con D_2O

Tabla X. ^{13}C -RMN (CDCl_3). Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **59 a, b, e, g, h**.

compuesto	R	CH_2NH	CH_2	OCH_2	$\text{C}_3\text{H}_{10}\text{NCH}_2$	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$	aromáticos	Tiadiazol		R
								C-3	C-4	
59a	PhCH ₂	42,1 (t)	27,4 (t)	66,7 (t)	63,6 (t)	24,3 25,9 54,9	157,9, 140,6, 129,2, 122,4, 114,7, 113,1	154,24 (s)	155,47 (s)	45,4 (t, PhCH ₂); 128,5, 128,7, 128,9 y 133,3 (Ph)
								³ J=3,5	³ J=3,0	
								154,13 (s)	155,64 (s)	
59b	Ph(CH ₂) ₂	41,9 (t)	27,6 (t)	67,0 (t)	63,5 (t)	24,3 25,9 54,5	158,2, 140,4, 129,3, 122,4, 114,9, 113,4	153,84 (s)	155,49 (s)	33,8 (t, PhCH ₂ CH ₂); 42,9 (t, PhCH ₂ CH ₂); 126,9, 128,7, 128,8 y 137,2 (Ph)
								154,37 (s)	155,77 (s)	
								158,1, 140,6, 129,3, 122,4, 114,7, 113,2	158,4, 139,6, 129,2, 121,5, 115,4, 113,3	
59e	c-C ₆ H ₁₁	42,0 (t)	27,5 (t)	66,7 (t)	63,7 (t)	24,4 25,7 54,5	158,1, 140,6, 129,3, 122,4, 114,7, 113,2	154,37 (s)	155,77 (s)	24,9 (C-γ), 25,9 (C-β), 29,8 (C-α) y 56,4 (C ipso)
								154,37 (s)	155,77 (s)	
								158,4, 139,6, 129,2, 121,5, 115,4, 113,3	158,4, 139,6, 129,2, 121,5, 115,4, 113,3	
59g^a	HO(CH ₂) ₂	39,5 (t)	27,2 (t)	64,8 (t)	61,8 (t)	23,3 24,7 53,3	158,4, 139,6, 129,2, 121,5, 115,4, 113,3	154,26 (s)	155,69 (s)	43,3 (t, NCH ₂), 57,4 (t, HOCH ₂)
								154,26 (s)	155,69 (s)	
								158,4, 139,5, 129,1, 121,2, 114,9, 112,9	158,4, 139,5, 129,1, 121,2, 114,9, 112,9	
59h^a	HO(CH ₂) ₃	39,9 (t)	27,1 (t)	64,9 (t)	62,4 (t)	23,7 25,2 53,7	158,4, 139,5, 129,1, 121,2, 114,9, 112,9	154,26 (s)	155,69 (s)	30,4 (t, CH ₂), 38,4 (t, NCH ₂), 57,9 (t, HOCH ₂)
								154,26 (s)	155,69 (s)	
								158,4, 139,5, 129,1, 121,2, 114,9, 112,9	158,4, 139,5, 129,1, 121,2, 114,9, 112,9	

^a espectro realizado en DMSO-d₆

7. APENDICE II

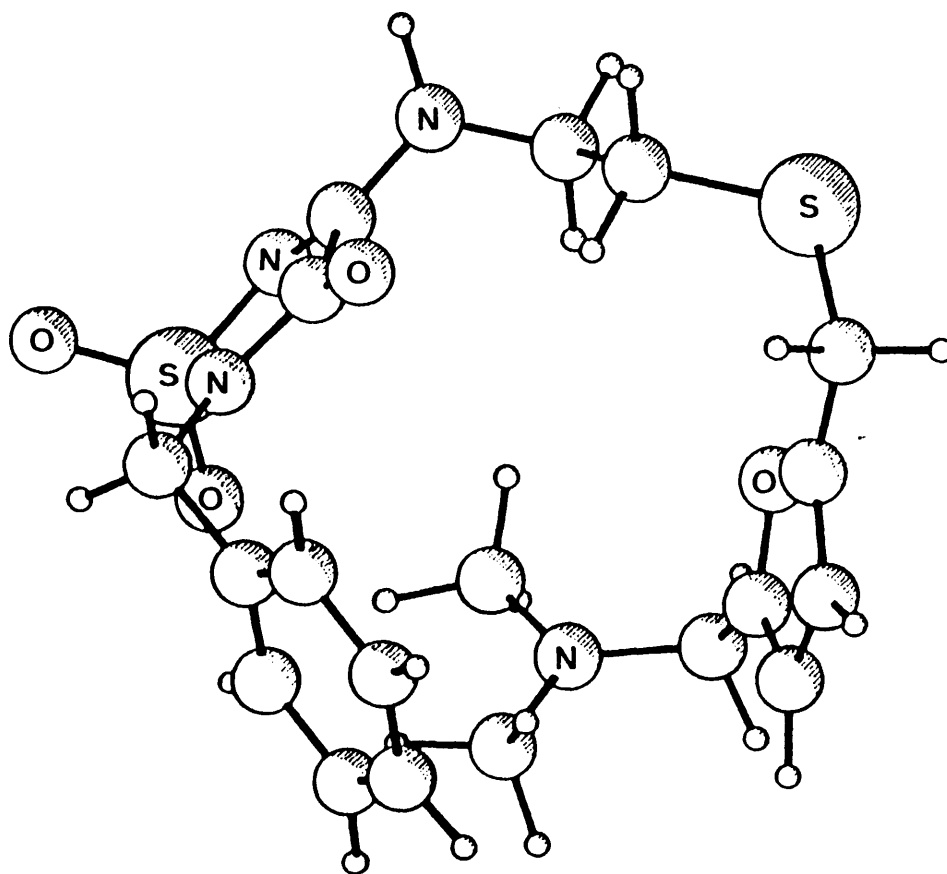


figura 14. Conformación I del compuesto 56a.

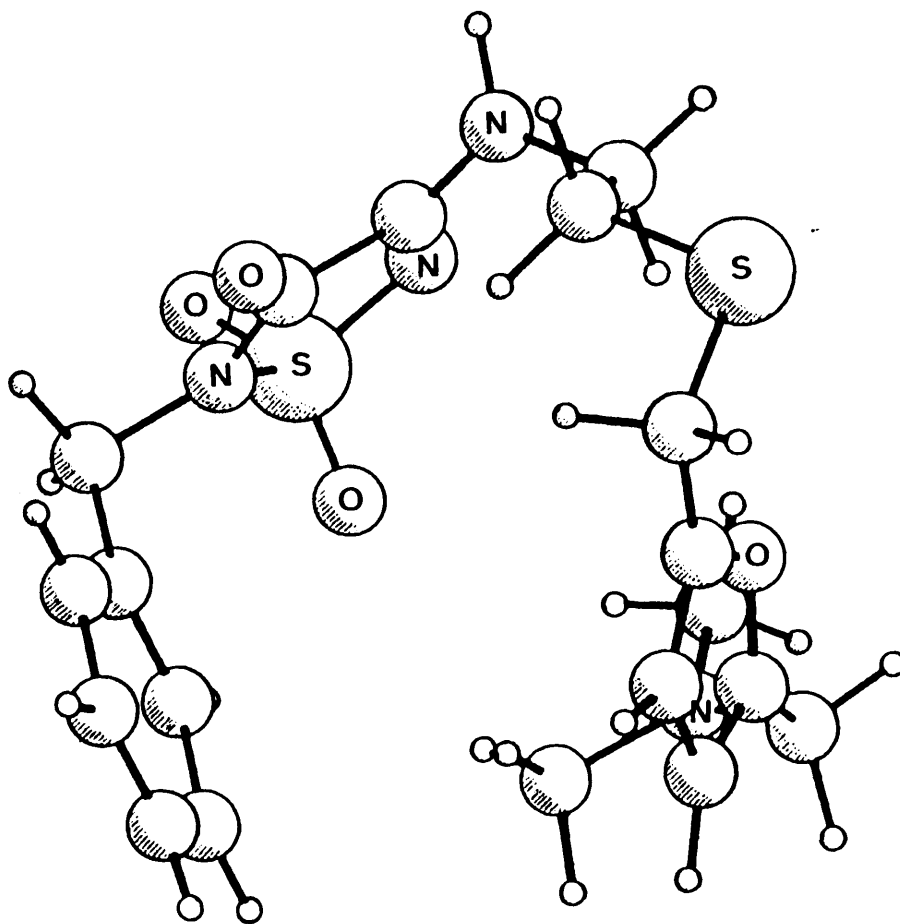


figura 15. Conformación II del compuesto 56a.

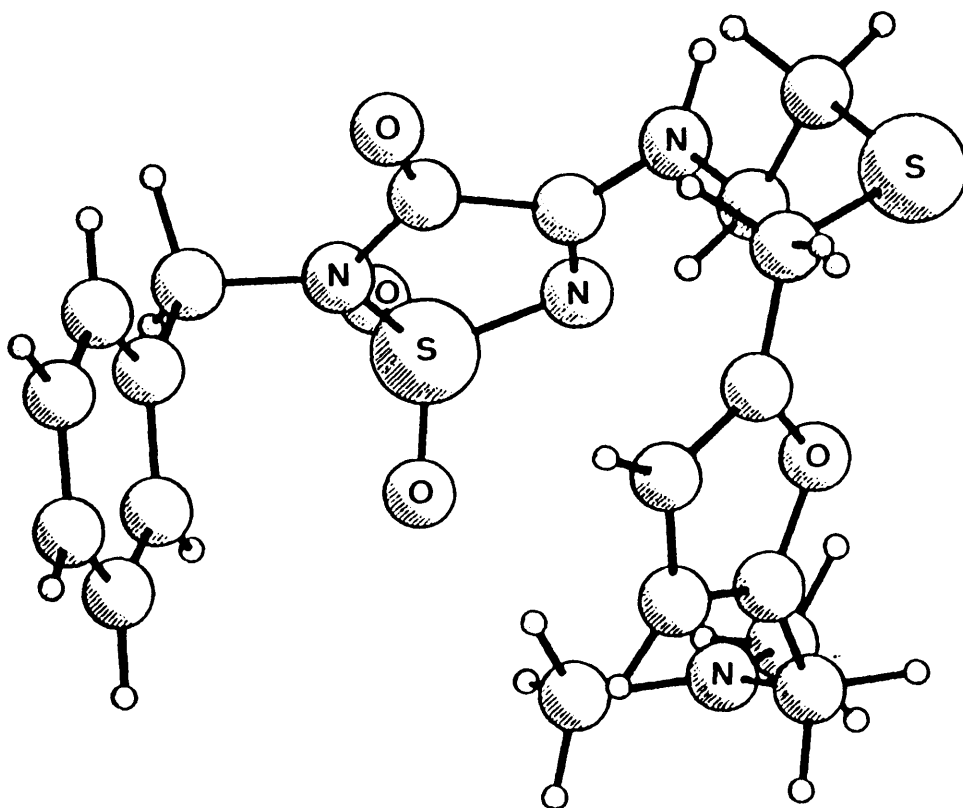


figura 16. Conformación III del compuesto 56a.

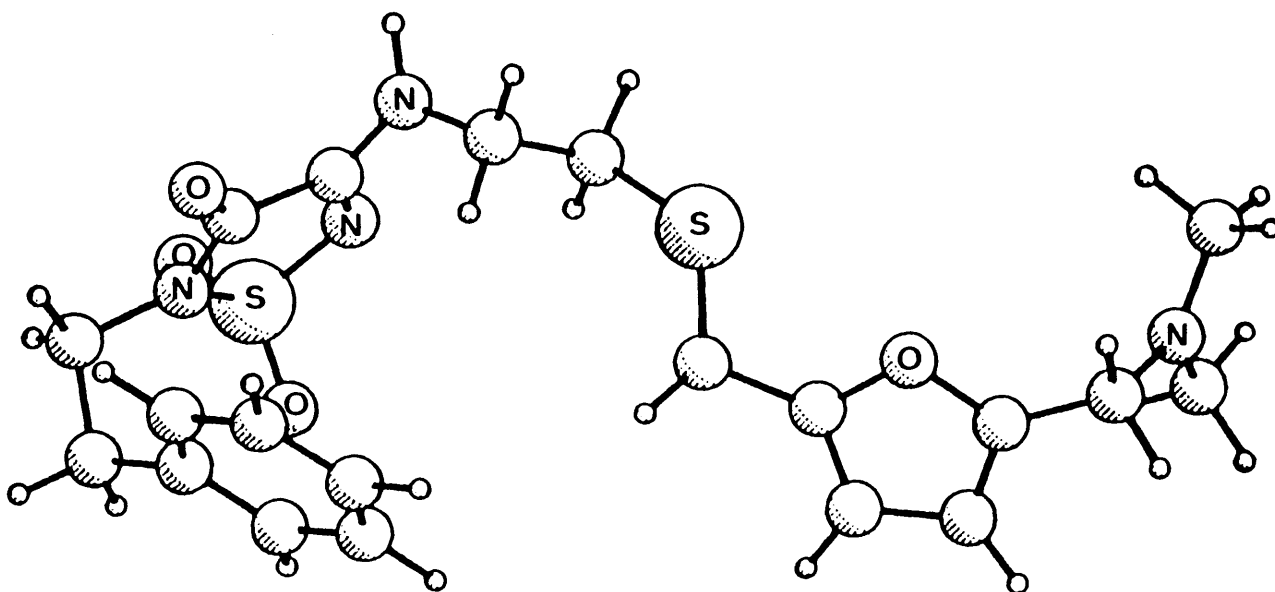


figura 17. Conformación IV del compuesto 56b.

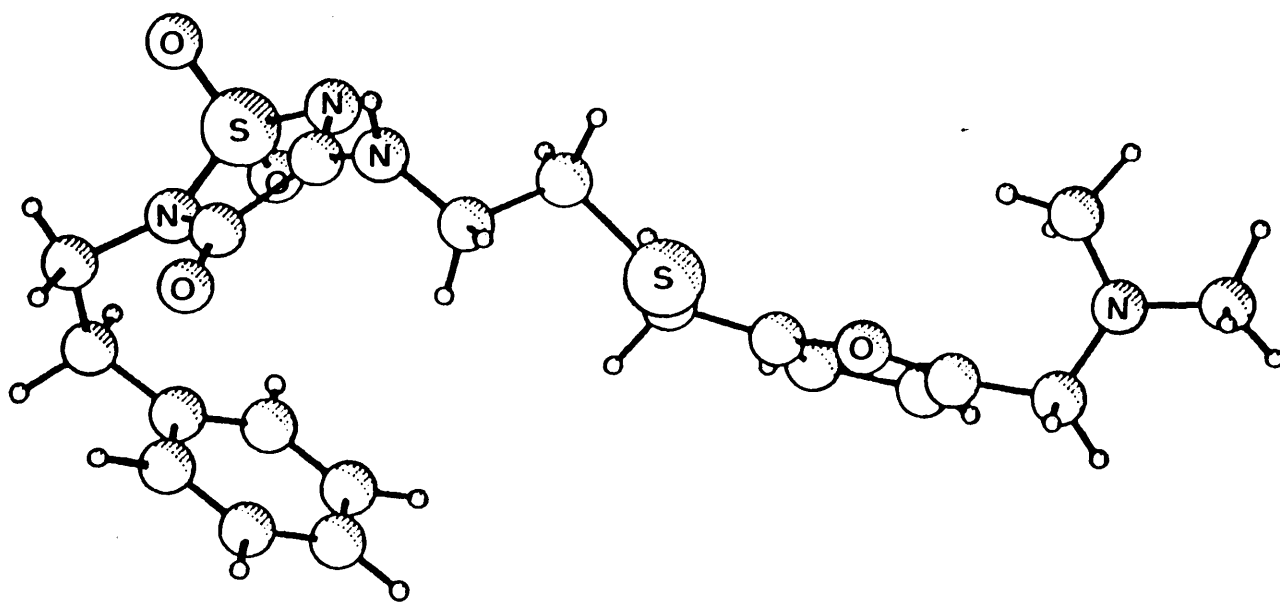


figura 18. Conformación V del compuesto 56b.

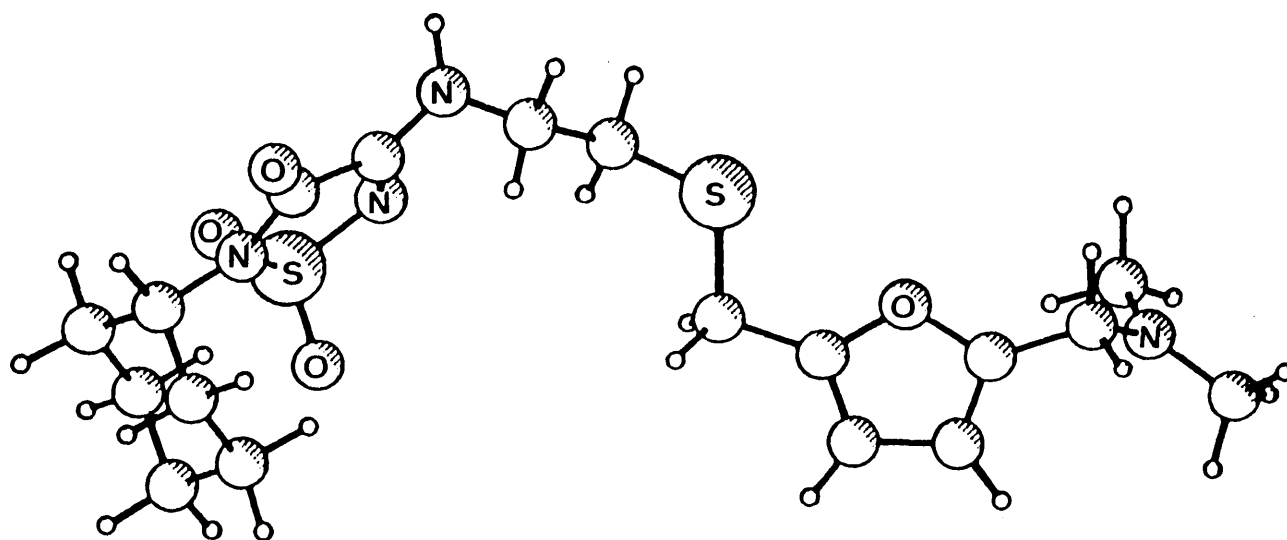


figura 19. Conformación VI del compuesto 56e.

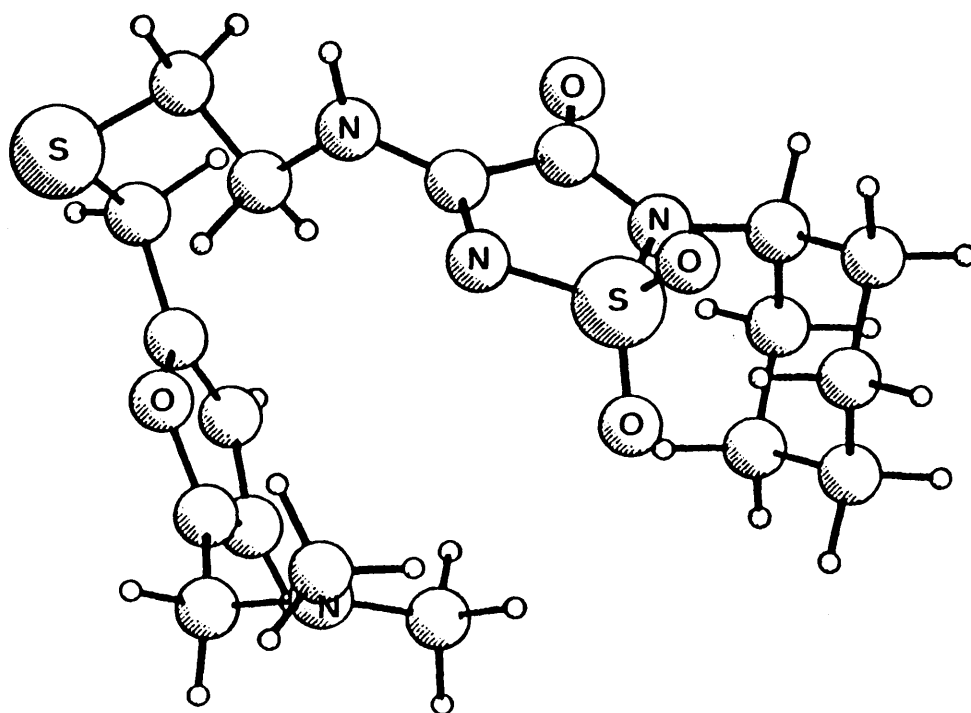


figura 20. Conformación VII del compuesto 56e.

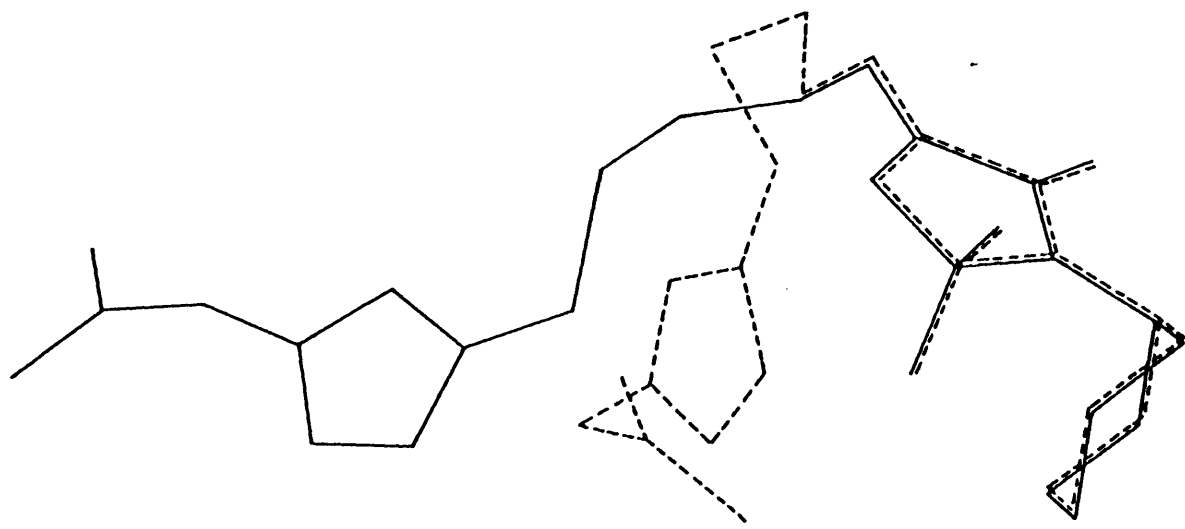


figura 21. Superposición ("fitting") de las conformaciones VI y VII del compuesto 56e.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- J. W. Black, W. A. M. Duncan, C. J. Durant, C. R. Ganellin y M. E. Parsons, *Nature (London)*, 236, 385 (1972)
- 2.- J. W. Black, G. J. Durant, J. C. Emmett y C. R. Ganellin, *Nature (London)*, 248, 65 (1974)
- 3.- R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin, M. E. Parsons y J. W. Black, *Brit. J. Pharmacol.*, 53, 435P (1975)
- 4.- R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin y M. E. Parsons, *J. Int. Med. Res.*, 3, 86 (1975)
- 5.- J. Bradshaw, R. T. Brittain, J. W. Clitherow, M. J. Daly, D. Jack, B. J. Price y R. Stables, *Brit. J. Pharmacol.*, 66, 464P (1979)
- 6.- a) M. Takeda, T. Takagi y H Maneo, *Jap. J. Pharmacol.*, supl. 31, 222P (1981)
b) M. Takeda, T. Takagi, Y. Yashima y H Maneo, *Arzneim. Forsch.*, 32, 734 (1982)
c) M. Takeda, T. Takagi y H Maneo, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 256, 49 (1982);
- 7.- A. A. Algieri, G. M. Luke, R. T. Standridge, M. Brown, R. A. Partyka y R. R. Crenshaw, *J. Med. Chem.*, 25, 210 (1982)
- 8.- W. C. Lumma, P. S. Anderson, J. J. Baldwin, W. A. Bolhofer, C. N. Habecker, J. M. Hirshfield, A. M. Pietruszkiewicz, W. C. Randall, M. L. Torchiana, F. S. Britcher, B. V. Clineschmidt, G. H. Denny, R. Hirschmann, J. M. Hoffman, B. T. Phillips y K. B. Streeter, *J. Med. Chem.*, 25, 207 (1982)
- 9.- V. J. Arán, P. Goya y C. Ochoa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 44, 81 (1988)
- 10.- M. J. Daly y B. J. Price en "Progress in Medicinal Chemistry", vol. 20, Eds. G. P. Ellis y G. B. West, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Nueva York, Oxford (1983), p. 337
- 11.- C. R. Ganellin y G. J. Durant, "Histamine H₂-receptor agonists and antagonists" en "Burger's Medicinal Chemistry", 4^a Ed., parte III, Ed. M. E. Wolf, J. Wiley & Sons, Nueva York (1981), p. 478
- 12.- D. Bovet y A. M. Staub, *C. R. Sciences Soc. Biol. Paris*, 124, 547 (1937)
- 13.- B. Folkow, K. Haeger y G. Kalshon, *Acta Physiol. Scand.*, 15, 264 (1948)
- 14.- A. S. F. Ash y H. O Schild, *Brit. J. Pharmacol.*, 27, 427 (1966)

- 15.- J. C. Schwartz, J. M. Arrang y M. Garbarg, *Nature (London)*, 302, 832 (1983); *Trends Pharmacol. Sci.*, 1, 24 (1986) (C.A., 104, 162021a, 1986)
- 16.- C. R. Ganellin en "Medicinal Chemistry. The role of Organic Chemistry in Drug Research", cap. 6, Eds. S. M. Roberts y B. J. Price, Academic Press, Londres (1985), p. 93
- 17.- J. A. Bristol y J. J. Kaminsky, *Annu. Rep. Med. Chem.*, 17, 89 (1982)
- 18.- C. F. Code, *N. Engl. J. Med.*, 296, 1459 (1977); *.ibid.*, 290, 738 (1974)
- 19.- C. R. Ganellin, *J. Med. Chem.*, 24, 913 (1981)
- 20.- R. L. Cavanagh, J. J. Usakewicz y J. P. Buyniski, *Fed. Proc.*, 39, 768 (1980); *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 224, 171 (1983)
- 21.- G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin y H. D. Prain, Pat. Brit., 1421792 (1976) (C.A., 82, 170943v, 1975)
- 22.- R. C. Blackemore, T. H. Brown, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, M. E. Parsons y A. C. Rasmussen, *Brit. J. Pharmacol.*, 70, 105P (1980)
- 23.- G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin y H. D. Prain, Pat. Belg. 814941 (1983) Pat. Alem. 2423813 (1975) (C.A., 82, 170943v, 1975)
- 24.- J. Bradshaw, M. E. Butcher, J. W. Clitherow, M. D. Dowle, R. Hayes, P. D. Budd, J. M. McKinnon y B. J. Price en "The Chemical Regulation of Biological Systems", publicación especial nº 42, Eds. A. M. Creighton y S. Turner, The Royal Society of Chemistry, Londres (1982), p. 45
- 25.- R. C. Blackemore, T. H. Brown, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, A. C. Rasmussen y D. A. Rawlings, *Brit. J. Pharmacol.*, 74, 200P (1981)
- 26.- A. Lavezzo, L. Manzoni, G. Aureggi, D. Nisato, A. Bianchetti y P. Carminatti, *Int. J. Tiss. Reac.*, 6, 155 (1984) (C.A., 101, 65793j, 1984)
- 27.- T. O. Yellin, S. H. Buck, D. J. Gilman, D. F. Jones y J. M. Wardleworth, *Pharmacologist*, 21, 266 (1979)
- 28.- T. M. Lin, D. C. Evans, M. W. Warrick, R. P. Pioch y R. R. Ruffalo, *Gastroenterol.*, 84, 1231 (1983); *Life Sciences*, 25, 2001 (1979)

- 29.- R. L. Cavanagh, J. J. Usakewicz y J. P. Buyniski, *Fed. Proc.*, **40**, 693 (1981)
- 30.- D. B. Norris, Gajtkowski, T. P. Wood y T. J. Rising, 13th Meeting of European Histamine Research Society, póster nº 17, Florencia (1984)
- 31.- I. Yanagisawa, Y. Hirata y Y. Ishii, *J. Med. Chem.*, **27**, 849 (1984); *ibid.*, **30**, 1787 (1987)
- 32.- K. Tanako, S. Sugiyama, H. Goto, S. Nakazawa y T. Ozawa, *Arzneim. Forsch.*, **38**, 364 (1988)
- 33.- R. T. Brittain, M. J. Daly, J. M. Humphray y R. Stables, *Brit. J. Pharmacol.*, **76**, 195P (1982)
- 34.- R. Stables, M. J. Daly y J. M. Humphray, *Agents and Actions*, **13**, 166 (1983)
- 35.- R. Stables y J. M. Humphray, 12th Meeting of European Histamine Research Society, comunicación nº 012, Brighton (1983)
- 36.- M. Tsurinatti, E. Matsukawa, K. Aoki y G. Setani, 57th Meeting of Japan Pharmacological Soc., comunicación nº 0-92, Kyoto (1984)
- 37.- T. Shibata, 104th Meeting Japan Pharmaceutical Soc., comunicación nº 29N1-25, Sendai (1984)
- 38.- M. L. Torchiana, R. G. Pendleton, P. G. Cook, C. A. Hansson, B. V. Clineschmidt, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **224**, 514 (1983)
- 39.- J. P. Buyniski, R. L. Cavanagh, A. W. Pircio, A. A. Algieri y R. R. Crenshaw en "Highlights in Receptor Chemistry", Eds. C. Melchiorre y M. Gianella, Elsevier Sciences Publishers, Amsterdam, Nueva York, Oxford (1984), p. 195
- 40.- S. T. Nielson, P. Dove, G. Palumbo, A. Sandor, C. Buonato, G. Schiesher, A. Santilli y D. Strike, *Fed. Proc.*, **43**, 1074 (1984)
- 41.- D. Gilman, D. F. Jones, K. Oldkam, J. M. Wardleworth y T. O. Yellin en "The Chemical Regulation of Biological Systems", publicación especial nº 42, The Royal Society of Chemistry, Eds. A. M. Creighton y S. Turner, Londres (1982), p. 58
- 42.- J. M. Hoffman, A. M. Pietruzskiewicz, C. N. Habecker, B. T. Phillips, W. A. Bolhofer, E. J. Cragoe, M. L. Torchiana, W. C. Lumma y J. J. Baldwin, *J. Med. Chem.*, **26**, 140 (1984)

- 43.- A. Donetti, E. Cereda, E. Bellora, A. Galazzi, C. Bazzano, P. Vanoni, P. Delsoldato, R. Micheletti, F. Pagani y A. Giachetti, *J. Med. Chem.*, **27**, 380 (1984)
- 44.- C. A. Lipinski, *J. Med. Chem.*, **26**, 1 (1982)
- 45.- G. J. Durant y C. R. Ganellin, Pat. Brit. 1431589 (1976), Pat. Alem. 2433625 (C.A., **82**, 156303e, 1975)
- 46.- G. J. Durant y C. R. Ganellin, Pat. Brit. 1493937 (1977) (C.A., **83**, 193324d, 1975)
- 47.- L. Borella, J. Russell, T. J. Rimele, D. Grimes, A. Failli y G. N. Mir, *Arzneim. Forsch.*, **38**, 366 (1988)
- 48.- a) G. C. Tesoro, Pat. EEUU 3512922 (1970) (C.A., **73**, 16157, 1970)
b) G. C. Tesoro, Pat. EEUU 3669977 (1972) (C.A., **77**, 90007, 1972)
- 49.- J. B. Wrigth, *J. Org. Chem.*, **29**, 1905 (1964)
- 50.- H. K. Vorreither y E. Ziegler, *Monasth. Chem.*, **96**, 216 (1965)
- 51.- G. Ege y E. Beisiegel, *Synthesis*, **22** (1974)
- 52.- R. Y. Wen, A. P. Komin, R. W. Street y M. Carmack, *J. Org. Chem.*, **40**, 2743 (1975)
- 53.- A. H. Cowley, S. K. Mehrotra y H. W. Roesky, *Inorg. Chem.*, **22**, 2095 (1983)
- 54.- A. M. Pietruzskiewicz, J. J. Baldwin, W. A. Bolhofer, J. M. Hoffman y W. C. Lumma, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 821 (1983)
- 55.- D. Bartholomew y I. T. Kay, *Tetrahedron Lett.*, 2827 (1979)
- 56.- J. Carson, Pat. EEUU 3177221 (1965) (C.A., **63**, 611, 1965)
- 57.- D. L. Foster, T. L. Gilchrist y C. W. Rees, *J. Chem. Soc.(C)*, 993 (1971)
- 58.- W. J. Spillane y T. J. Hanningan, *J. Chem. Res. Synop.*, 84 (1982)
- 59.- P. O. Burke, S. D. McDermott, T. J. Hanningan y W. J. Spillane, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1851 (1984)
- 60.- A. M. Paquin, *Angew. Chem.*, **60A**, 316 (1948)
- 61.- R. M. Acheson, M. G. Bite y J. E. G. Kemp, *J. Med. Chem.*, **24**, 1300 (1981)
- 62.- M. Preiss, *Chem. Ber.*, **111**, 1915 (1978)
- 63.- A. Ciaperoni, A. Vandi, G. Stea, G. B. Gechete y B. Minasso, *Chim. Ind. (Milán)*, **47**,

- 1200 (1965) (C.A., 64, 6645, 1966)
- 64.- K. Nara, H. Hiriyama y O. Manabe, Pat. Jap. 4666 (1967) (C.A., 67, 21919, 1967)
- 65.- K. Nara, O. Manabe y H. Hiriyama, *Yuki Gosei Kagaku Kokaishi*, 27, 980 (1969) (C.A., 72, 33131, 1970)
- 66.- E. W. Abel, R. P. Bush y F. J. Hopton, *Trans. Faraday Soc.*, 62, 3277 (1966)
- 67.- V. V. Dovlatyan y R. S. Mirzoyan, *Arm. Khim. Zh.*, 28, 412 (1975) (C.A., 83, 206174, 1975)
- 68.- G. Tuchtenhagen y K. Ruhlmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 711, 174 (1968)
- 70.- S. Karady, J. S. Amato, D. Dortmund y L. M. Weinstock, *Heterocycles*, 16, 1561 (1981)
- 71.- H. Disselkoetter, Pat. Alem. 1961864 (1971) (C.A., 75, 63795, 1971)
- 72.- V. J. Arán, A. G. Bielsa, J. R. Ruiz y M. Stud, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 643 (1986)
- 73.- a) G. M. Badger y J. W. Clark-Lewis en "Molecular Rearrangements", vol. 1, Ed. P. de Mayo, Interscience Publishers, Nueva York, Londres (1963), p. 632
b) H. C. Van der Plass en "Ring Transformation of Heterocycles", Ed. Academic Press, Londres, Nueva York (1973), p. 128
- 74.- V. J. Arán, J. R. Ruiz y M. Stud, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 955 (1987)
- 75.- H. Teufel, Pat. EEUU 2956997 (1960) (C.A., 55, 8446, 1961)
- 76.- P. Goya, R. Nieves y C. Ochoa, *Rev. Acad. Cienc. Exactas, Fis. Nat. (Madrid)*, 78, 373 (1984)
- 77.- C. Ochoa y M. Stud, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 221 (1978)
- 78.- V. M. Cherkasov y T. A. Dashevskaya, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)*, 36, 77 (1970) (C.A., 72, 132684x, 1970)
- 79.- H. A. Walter, Pat. EEUU 2454262 (1948) (C.A., 43, 2648, 1949)
- 80.- I. Alkorta, V. J. Arán, A. G. Bielsa y M. Stud, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1271 (1988)
- 81.- G. A. Pagani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2050 (1974)
- 82.- V. J. Arán, P. Goya, C. Ochoa, J. A. Paez, M. Stud, M. Contreras, J. Escario, M. I. Jimenez, E. A. Durán y C. Pueyo de la Cuesta, *II Farmaco, Ed. Sci.*, 41, 862 (1986)

- 83.- P. Goya y M. Stud, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 253 (1978)
- 84.- G. Garcia-Muñoz, C. Ochoa, M. Stud y W. Pfeleiderer, *J. Heterocycl. Chem.*, 14, 427 (1977)
- 85.- P. Goya, J. A. Paez, C. Ochoa, W. Pfeleiderer, L. Rodriguez, M. Montes de Oca y V. Darias, *Ann. Quim. C.*, 84, 89 (1988)
- 86.- P. Goya, C. Ochoa y J. A. Paez, *Chem. Scr.*, 26, 607 (1986)
- 87.- G. Garcia-Muñoz, R. Madroñero, C. Ochoa, M. Stud y W. Pfeleiderer, *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 793 (1976)
- 88.- P. Fernandez-Resa y M. Stud, *J. Heterocycl. Chem.*, 18, 27 (1981)
- 89.- P. Fernandez-Resa, P. Goya, R. Nieves, C. Ochoa y M. Stud, *Heterocycles*, 20, 2351 (1983)
- 90.- H. A. Walter, Pat. EEUU 2473042 (1949) (C.A., 43, 6674, 1949)
- 91.- P. Goya, C. Molina, C. Ochoa y M. Stud, *Heterocycles*, 16, 5 (1981)
- 92.- R. R. Crenshaw y A. A. Algieri, Pat. EEUU 4471122 (1984) (C.A., 102, 78888, 1985)
- 93.- J. J. Baldwin, W. A. Bolhofer, W. C. Lumma, J. S. Amato, S. Karady, L. M. Weinstock, Pat. Eur. 40696 A2 (1981) (C.A., 96, 122808x, 1982))
- 94.- F. C. Schaefer en "The Chemistry of Cyano Group", Ed. Z. Rapport ("The Chemistry of Functional Groups", Ed. S. Patai Series), Interscience Publishers, Londres, Nueva York, Sidney, Toronto (1970), p. 123, 239
- 95.- G. J. Janz, *Inorg. Synth.*, 5, 43 (1957)
- 96.- B. J. Price, J. W. Clitherow y J. Bradshaw, Pat. EEUU 4128658 (1978) (C.A., 88, 190580b, 1978)
- 97.- B. J. Price, J. Bradshaw, J. W. Clitherow y M. Martin-Smith, Pat. Alem. 2821410 (1978) (C.A., 90, 121258, 1979)
- 98.- E. W. Gill y H. R. Ing, *J. Chem. Soc.*, 4728 (1958)
- 99.- S. Karady, J. S. Amato, D. Dortmund, R. A. Reamer y L. M. Weinstock, *Heterocycles*, 16, 1565 (1981)

- 100.- R. Graf, *Chem. Ber.*, 92, 509 (1959)
- 101.- "Beilstein Handbuch der Organischen Chemie", 4th Ed., (Serie Básica y 1^{er} suplemento), vol. 24, nº de sistema 3614
- 102.- a) K. Hoffman en "Imidazole and its derivatives, Part 1" ("The Chemistry of Heterocyclic Compound Series"), Ed. A. Weissberger, Interscience Publishers, Nueva York (1953)
b) M. R. Grimmet, *Adv. Het. Chem.*, 12, 103 (1970); 27, 241 (1980)
c) M. R. Grimmet en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Eds. A. R. Katrizky y C. W. Rees, vol. 4, cap. 4.08, Pergamon Press, Oxford (1984)
- 103.- J. March en "Advanced Organic Chemistry", 3rd Ed., John Wiley and Sons Eds., Interscience Publishers, Nueva York, (1985), a) p. 290; b) p. 342; c) p. 218.
- 104.- J. W. Smith en "The Chemistry of the amino group" ("The Chemistry of Functional Groups", Ed. S. Patai), Interscience Publishers, Londres, Nueva York, Sidney, (1968), p. 174, 182.
- 105.- R. Appel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 14, 801 (1975)
- 106.- J. P. H. Verheyden y J. G. Moffat, *J. Org. Chem.*, 37, 2289 (1972)
- 107.- M. V. Bhatt y S. V. Kulkarni, *Synthesis*, 249 (1983)
- 108.- A. Brändström y U. Junggren, *Acta Chem. Scand.*, 23, 2203, 2204, 2536, 3585 (1969)
- 109.- J. Barluenga, L. Alonso-Cires, P. J. Campos y G. Asensio, *Synthesis*, 33 (1983)
- 110.- a) H. O. Kalinowski y H. Kessler en "Topics in Stereochemistry", vol. 7, Eds. N. L. Allinger y E. L. Eliel, Interscience Publishers, Nueva York (1973), p. 332
b) H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 9, 219 (1970)
- 111.- J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katrizky y P. Linda en "The Tautomerism of Heterocycles", supl. 1, Ed. Academic Press, Nueva York (1976), p. 6
- 112.- P. Goya, C. Ochoa, I. Rozas, A. Alemany y M. L. Jimeno, *Mag. Res.*, 24, 444 (1986)
- 113.- J. Elguero, M. L. Jimeno, R. Nieves, C. Ochoa y A. Alemany, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 859 (1988)
- 114.- P. Goya, M. L. Jimeno, C. Ochoa, I. Rozas y A. Alemany, *Spectr. Int. J.*, 6, 33 (1988)

- 115.- A. Bax y G. Morris, *J. Mag. Res.*, **42**, 501 (1981)
- 116.- C. S. Marvel y C. V. Sekera, *Org. Synth. Coll.*, vol. III, 366 (1955)
- 117.- J. Elguero, C. Ochoa, M. Stud, C. Esteban-Calderón, M. Martinez-Ripoll, J.-P. Fayet y M.-C. Vertut, *J. Org. Chem.*, **47**, 536 (1982)
- 118.- M. Takeda, T. Takagi y H. Maneo, *Scand. J. Gastroenteol.*, **17**, 78 (1982)
- 119.- R. G. Pendleton, M. L. Torchiana, C. Chung, A. W. Mangel, P. G. Cook, S. Wiese y B. V. Clineschmidt, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **266**, 4 (1983)
- 120.- H. Shay, S. A. Komarov, S. S. Feels, D. Meranze, M. Gruenstein y H. Sipler, *Gastroenterol.*, **4**, 43 (1945)
- 121.- O. Arunlakshana y H. O. Schild, *Brit. J. Pharmacol.*, **14**, 48 (1959)
- 122.- G. Doria, C. Passarotti, R. Sala, R. Magrini, P. Sberze, M. Tibolla, R. Ceserani y R. Castello, *Il Farmaco, Ed. Sci.*, **41**, 417 (1986)
- 123.- B. A. Duncan, *Biometrics*, **11**, 1 (1955)
- 124.- A. Somogyi, K. Kovacs y H. Selye, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 122 (1969)
- 125.- S. Bonfils, U. P. Hardovin y M. Bovrel, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **147**, 2016 (1953)
- 126.- A. A. M. Abdel-Galil y P. B. Marshall, *Brit. J. Pharmacol.*, **33**, 1 (1968)
- 127.- K. P. Bhargava, M. B. Gupta y K. K. Tangri, *Eur. J. Pharmacol.*, **22**, 191 (1973)
- 128.- W. C. Lumma, J. J. Baldwin, J. B. Bicking, W. A. Bolhofer, J. M. Hoffman, B. T. Phillips, C. M. Robb, M. L. Torchiana, H. B. Schlegel, G. M. Smith, J. M. Hirshfield, J. P. Snyder y J. P. Springer, *J. Med. Chem.*, **27**, 1047 (1984)
- 129.- C. R. Ganellin, *J. Med. Chem.*, **16**, 620 (1973)
- 130.- G. J. Durant, C. R. Ganellin y M. E. Parson, *J. Med. Chem.*, **18**, 905 (1975)
- 131.- R. C. Young, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, M. J. Graham, R. C. Mitchell, H. D. Prain y M. L. Roantree, *J. Med. Chem.*, **29**, 44 (1986)
- 132.- M. Tintelnot, *Arch. Pharm.*, **320**, 275 (1987)
- 133.- M. Tintelnot y H. D. Höltje, *J. Mol. Graphics*, **4**, 7 (1986)
- 134.- Y. G. Smeyers, A. Hernandez-Laguna, C. Muñoz-Caro y F. J. Romero-Sanchez, *J. Chim.*

- Phys.*, **84**, 633 (1987)
- 135.- G. M. Donné-Op den Kelder, E. E. E. Haaksma y H. Timmerman, *Quant. Struc-Act. Relat.*, **7**, 7 (1988)
- 136.- G. M. Donné-Op den Kelder, E. E. E. Haaksma, M. W. G. Van der Schaar, D. M. Veenstra y H. Timmerman, *Quant. Struc-Act. Relat.*, **7**, 60 (1988)
- 137.- L. B. Kier, *J. Med. Chem.*, **11**, 441 (1968)
- 138.- a) H. Weinstein, D. Chou, C. L. Johnson, S. Kang y J. P. Green, *Mol. Pharmacol.*, **12**, 738 (1976)
b) H. Weinstein, A. P. Mazureck, R. Osman y S. Topiol, *Mol. Pharmacol.*, **29**, 28 (1986)
- 139.- a) B. Kamenar, K. Prout y C. R. Ganellin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1734 (1973)
b) K. Prout, S. R. Critchley, C. R. Ganellin y R. C. Mitchell, *J. Chem. So. Perkin Trans. 2*, 68 (1977)
c) E. Hädicke, F. Frinckel y A. Franke, *Chem. Ber.*, **111**, 3222 (1978)
- 140.- R. C. Mitchell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 915 (1980)
- 141.- B. Kojic-Prodic y Z. Ruzic-Toros, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **B38**, 1837 (1982)
- 142.- a) G. Sorba, R. Fruttero, A. Gasco y M. Orsetti, *Eur. J. Med. Chem.*, **22**, 255 (1987)
b) *ibid*, *Arzneim.-Forsch.*, **39**, 1092 (1989)
c) A. Gasco y G. Sorba, Comunicación al 1^{er} Congreso conjunto Hispano-Italiano de Química Terapéutica, Granada, (1989)
- 143.- CHEM-X (Chemical Design Ltd., Oxford, Gran Bretaña)
VAX II/750 y Sigmex 6110, Madrid (1989)
- 144.- M. Martinez-Ripoll, F. H. Cano y C. Foces-Foces, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **C44**, 2224 (1982)
- 145.- J. Gasteiger y M. Marsili, *Tetrahedron*, **36**, 3219 (1980)
- 146.- S. Montherwell's, Computer Code PLUTO; University Chemical Laboratory, Cambridge, Gran Bretaña (1979)
- 147.- J. P. Tollenaere y P. A. J. Janssen en "Medicinal Research Reviews", vol. 8, N^o1, Eds.

John Wiley and Sons, Nueva York (1988), p. 1

- 148.- J. A. Pople y D. L. Beveridge en "Approximative Molecular Orbital Theory", Ed. McGraw-Hill, Nueva York (1970); CNINDO (QCPE 274)
- 149.- N. J. Doorehons en "Burger's Medicinal Chemistry", Ed. A. Burger Interscience Publishers Inc., Ed. 2ª, Nueva York (1968), p. 48
- 150.- C. Hansch y W. J. Dunn, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1 (1972)
- 151.- R. N. Smith, C. Hansch y M. M. Ames, *J. Pharm. Sci.*, 64, 599 (1975)
- 152.- S. H. Unger y G. H. Chiang, *J. Med. Chem.*, 24, 262 (1981)
- 153.- S. H. Unger, J. R. Cook y J. S. Hollemberg, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1374 (1978)
- 154.- J. K. Baker, D. O. Rauls y R. F. Borne, *J. Med. Chem.*, 22, 1301 (1979)
- 155.- G. Bauer en "Handbook of Preparative Inorganic Chemistry", parte I, 2ª edición., Ed. Academic Press, Nueva York (1963), p. 482
- 156.- CIBA Ltd., Pat. belga 640160 (1964) (C.A., 62, 16134f, 1965)
- 157.- T. L. Miller, G. L. Rowely y C. J. Steward, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2299 (1966)
- 158.- W. P. Utermohlen, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1505 (1945)
- 159.- J. W. Clitheow, J. Bradshaw, J. W. McFarlane, B. J. Price, M. Martin-Smith y D. B. Judd, Pat. Brit., 2023133 (1979) (C.A., 92, 181197, 1980)
- 160.- C. Scarpignato, R. Tramacere y L. Zappia, *Brit. J. Pharmacol.*, 92, 153 (1987).