



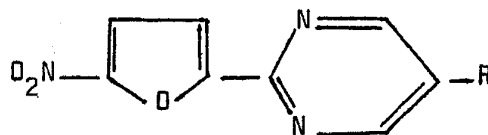
381433

SECCION	
CLASE	ACIO. 604
SUBCLASE	d

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROFURIL-
AMINOALCOXI-PIRIMIDINAS".

-----ooo000ooo-----

En la memoria de patente belga número 716.946 se
reivindican, entre otros, compuestos del tipo



5

en que R puede significar por ejemplo un radical alcoxi con 1
a 6 átomos de carbono. Estos compuestos son activos contra
bacterias y trichomonadas.

10

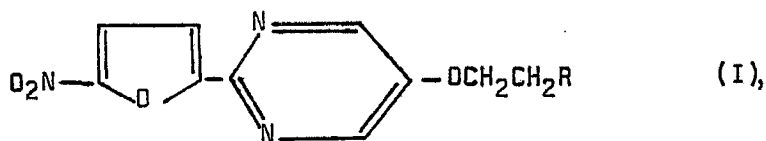
Se ha encontrado ahora que compuestos estructural-
mente similares son compuestos farmacéuticos más valiosos en

381433



comparación con los compuestos arriba citados, dado que junto con una actividad equivalente contra *Trichomonas vaginalis* se ven un buen efecto contra *Candida albicans*.

5 Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I



10 en que R significa un grupo dialcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono en cada grupo alcohol, un grupo pirrolidino, piperidino, hexametilénimino, piperazino o morfolino, que puede estar sustituido por grupos alcohol, hidroxilo, aciloxi, acilo, hidroxialcohol o aciloxialcohol en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcohol y/o acilo y las bases cíclicas
15 pueden estar unidas a través de un puente de grupo $(CH_2)_2$, así como sus sales con un ácido fisiológicamente compatible o las sales de los correspondientes compuestos de amonio cuaternario. Por ejemplo, en calidad de ácidos fisiológicamente compatibles se consideran: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico,
20 ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido nicotínico y ácido heptaglucónico.

La formación de sal puede tener lugar también transformando la amina terciaria, con un halogenuro de alcohol, sulfato de dialcohol o sulfonato de alcohol, en una sal cuater-
25

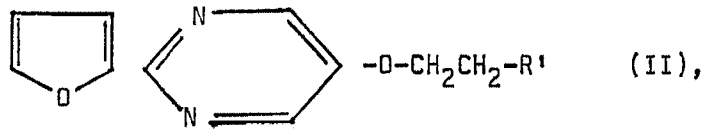
381433



naria.

La preparación de los nuevos compuestos tiene lugar nitrando compuestos de la fórmula general II

5

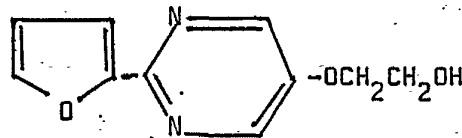


10

en que R' representa un grupo dialcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono en cada grupo alcoholo, un grupo pirrolidino, piperidino, hexametilénimino, piperazino o morfolino, que pueden estar sustituidos por grupos alcoholo, aciloxi, acilo, o aciloxialcoholo cada vez con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoholo y/o acilo, y las bases cíclicas pueden estar unidas a través de un puente de grupo $(CH_2)_2$, y a continuación transesterificando o saponificando grupos éster eventualmente presentes, y transformando eventualmente bases libres en sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles o las sales en las bases libres, o cuaternizando eventualmente bases libres.

15

La preparación del compuesto de partida tiene lugar transformando el compuesto



381433



que se prepara según el procedimiento descrito en la memoria de patente belga 716.946, en un éster susceptible de reaccionar, por ejemplo en el éster de ácido para-toluénsulfónico, o partiendo de la 2-(2-furil)-5-(2-cloro-etoxi)-pirimidina ya descrita en la citada memoria de patente belga. El éster de ácido paratoluensulfónico o el compuesto halogenado pueden ser convertidos por calentamiento con una amina secundaria en los compuestos de la fórmula general II.

Los compuestos de la fórmula general II pueden ser aislados en forma de las bases libres, o también, para la purificación, pueden ser transformados en sales bien cristalizables, tales como por ejemplo clorhidratos.

Para la subsiguiente nitración se acilan compuestos que contienen un grupo hidroxilo libre, haciéndolos reaccionar del modo y la manera usuales con un anhídrido de ácido o halogenuro de ácido.

La nitración de los compuestos de la fórmula general II tiene lugar introduciéndolos, en forma de la base libre, en forma de sales, o eventualmente en forma de derivados aciloxi, en una mezcla de reacción nitrante, tal como por ejemplo ácido nítrico/ácido sulfúrico o ácido nítrico/anhídrido de ácido acético. Los compuestos de la fórmula general I pueden ser aislados desde la mezcla de reacción nitrante en forma de base libre o de sulfato, las bases libres pueden ser convertidas además posteriormente por reacción con un ácido fisiológicamente compatible en la correspondiente sal. La estructura de los compuestos de acuerdo con el invento ha sido

381403



1970

establecida y comprobada por análisis elemental y mediciones físicas, tales como espectroscopia de I.R. o de R.M.N., o valoraciones.

5 Los nuevos compuestos son bien activos contra Trichomonas vaginalis, tal como se desprende de la Tabla I. Como sustancia comparativa se indica el Metronidazol que se encuentra en el comercio y un compuesto de la memoria de patente belga número 716.946. En el caso de los presentes compuestos, es especialmente importante el hecho de que junto al efecto
10 contra Trichomonas vaginalis existe un efecto comprobable contra Candida albicans, dado que en muchos casos las infecciones con Trichomonas vaginalis son infecciones mixtas con Candida Albicans. Un efecto adicional contra Candida albicans no existe en el caso de la sustancia comparativa Metronidazol.

15

TABLA I

Compuesto	MIC contra Trichomonas vaginalis (µg/ml) (en el ensayo de tubito)	MIC contra Candida Albicans (µg/ml) (en el ensayo de hojita)
20 Metronidazol	1,56	---
2-(5-nitro-2-furil)-5-n-butoxi-pirimidina (Memoria de patente belga 716.946).	1,56	---
25 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-pirrolidino-etoxi)-pirimidina	0,39	200
2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidina	0,39	100
2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-morfolino-etoxi)-pirimidina	0,78	100

30

La toxicidad de los compuestos es pequeña.

381433



Los compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento de la trichomoniasis, especialmente cuando existe una infección superpuesta con *Candida albicans*, lo cual ocurre en general. La administración puede tener lugar en las formas de aplicación farmacéuticamente usuales. Para la aplicación oral se consideran especialmente tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones y soluciones. Las tabletas contienen por ejemplo 0,1 hasta 0,5 g de sustancia activa y 0,1 hasta 5 g de una sustancia auxiliar farmacológicamente inerte. Como sustancias auxiliares se utilizan por ejemplo para tabletas: lactosa, almidón, talco, gelatina, estearato de magnesio, etc.

Para la administración local se consideran polvos para espolvorear, soluciones, suspensiones, aerosoles y tabletas vaginales, y para la administración parenteral se consideran soluciones o suspensiones acuosas y oleosas.

Las nuevas sustancias activas deben ser administradas en cantidades entre 0,1 y 2,0 g por paciente y por día.

EJEMPLO 1:

a) 2-(2-furil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidina.

10 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina son calentados en 50 ml de solución acuosa al 40% de dimetilamina y 10 ml de etanol durante 4 horas a 70-80°C. La amina en exceso y el etanol son separados por destilación, el residuo es mezclado con 50 ml de agua y es extraído por agitación con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es secada con K_2CO_3 y es concentrada por evaporación. Se obtienen

381433



6 g de 2-furil-5-(2-dimetilaminoetoxi)-pirimidina de punto de fusión 81-83°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidina.

5 6 g de 2-(2-furil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidina son disueltos bajo enfriamiento en 30 ml de ácido sulfúrico concentrado y a 5°C se añaden gota a gota 1,85 ml de ácido nítrico concentrado (D 1,48). Se agita durante 30 minutos, se vierte sobre hielo, se neutraliza la solución acuosa con solución concentrada de amoníaco, se separa por filtración el
10 producto insoluble y se recristaliza en etanol. Punto de fusión 147-148°C. Rendimiento: 2,7 g.

EJEMPLO 2:

a) 2-(2-furil)-5-(dietilamino-etoxi)-pirimidina.

15 7,85 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina y 10,42 g de dietilamina son calentados a 70-80°C durante 18 horas en 80 ml de etanol. El tratamiento tiene lugar análogamente al ejemplo 1a. Se obtienen 5,1 g de 2-furil-5-(2-dietilamino-etoxi)-pirimidina de punto de fusión 47-49°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-dietilamino-etoxi)-pirimidina.

20 La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 5,0 g de 2-(2-furil)-5-(2-dietilamino-etoxi)-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol y es secado en vacío a 70°C. Rendimiento: 2,4 g. Punto de fusión: 137-141°C.

25 EJEMPLO 3:

381453



370

a) 2-(2-furil)-5-(2-pirrolidino-etoxi)-pirimidina.

7,0 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina son calentados a 50°C en 20 ml de pirrolidina, a continuación son dejados reposar a la temperatura ambiente durante la noche. La pirrolidina en exceso es separada por destilación en vacío, el residuo es mezclado con agua y es extraído por agitación con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es secada, es concentrada por evaporación y el residuo es recristalizado en éter de petróleo/benceno 5:1 y es secado a 50°C en vacío. Rendimiento: 6,7 g de 2-(2-furil)-5-(2-pirrolidino-etoxi)-pirimidina de punto de fusión 91-92°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-pirrolidino-etoxi)-pirimidina

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 10,5 g de 2-(2-furil)-5-(2-pirrolidino-etoxi)-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol. Rendimiento: 5,0 g. Punto de fusión 132°C.

EJEMPLO 4:

2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-pirrolidino-etoxi)-pirimidin-sulfato.

2,59 g de 2-(2-furil)-5-(2-pirrolidino-etoxi)-pirimidina son disueltos en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y a 5°C se añaden gota a gota 0,8 ml de ácido nítrico concentrado (D = 1,48). Se sigue agitando durante 15 minutos más, se vierte sobre hielo y se satura con carbonato de potasio. El producto insoluble es separado por filtración y es recristalizado en etanol/metilglicol. Rendimiento: 2,2 g. Punto de fusión 165-167°C.

381433



EJEMPLO 5:

a) 2-(2-furil)-5-(2-piperidino-etoxi)-pirimidina.

10,0 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina son calentados a 70-80°C durante 4 horas en 30 ml de piperidina. La piperidina en exceso es separada por destilación en vacío, el residuo es mezclado con agua y es enfriado en baño de hielo. Los cristales son filtrados con succión, son disueltos en ácido clorhídrico diluido, son decolorados con carbón activo, son alcalinizados con amoníaco y son enfriados en baño de hielo. El producto cristalino es filtrado con succión, es lavado con agua y es secado en vacío a 60°C. Rendimiento: 8,1 g. Punto de fusión: 91-92°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-piperidino-etoxi)-pirimidina.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 8,1 g de 2-(2-furil)-5-(2-piperidino-etoxi)-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol y es secado en vacío a 80°C. Rendimiento: 3,4 g. Punto de fusión: 135-136°C.

EJEMPLO 6:

a) 2-(2-furil)-5-(2-hexametilénimino-etoxi)-pirimidina.

9 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina son calentados a 70°C durante 3 horas con 30 ml de hexametilénimina, a continuación son dejados reposar durante la noche. El tratamiento tiene lugar análogamente al Ejemplo 5a. Rendimiento: 6,9 g. Punto de fusión: 78-79°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-hexametilénimino-etoxi)-pirimidina.



381433

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 6,9 g de 2-(2-furil)-5-(2-hexametilénimino-etoxi)-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol. Punto de fusión: 134-136°C. Rendimiento: 3,2 g.

5

EJEMPLO 7:

2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-hexametilénimino-etoxi)-pirimidina sulfato.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 4 a partir de 6,9 g de 2-(2-furil)-5-(2-hexametilénimino-etoxi)-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol. Punto de fusión: 151-153°C. Rendimiento: 4,4 g.

10

EJEMPLO 8:

a) 2-(2-furil)-5-[2-(4-metilpiperidino)-etoxi]-pirimidina.

10 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina y 30 g de 4-metilpiperidina son calentados durante 3 horas a 70°C. El tratamiento tiene lugar análogamente al Ejemplo 5a. Rendimiento: 9,6 g. Punto de fusión 83-84°C.

15

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(4-metilpiperidino)-etoxi]-pirimidina.

20

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 9,6 g de 2-(2-furil)-5-[2-(4-metilpiperidino)-etoxi]-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol y es secado en vacío a 70°C. Rendimiento: 6,4 g. Punto de fusión: 144-145°C.



381433

EJEMPLO 9:

a) 2-(2-furil)-5-[2-(3-aza-biciclo [3.2.2] nonan-3-il)-etoxi]-pirimidina.

5 6,7 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina son disueltos en 50 ml de metilglicol, se añaden 11,2 g de 3-azabicyclo [3.2.2] nonano y se calienta la solución a 100°C durante 18 horas. El metilglicol es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con 80 ml de agua, es enfriado y el producto sólido es separado por fil-
10 tración. Este es disuelto en HCl diluido, es decolorado con carbón activo y es precipitado con amoníaco. El producto es separado por filtración, es secado en vacío a 60°C y es recristalizado en bencina/benceno 8:2.
Rendimiento: 6,5 g. Punto de fusión 109-112°C.

15 b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(3-aza-biciclo [3.2.2] nonan-3-il)-etoxi]-pirimidin-sulfato.

20 La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 4 a partir de 6,5 g de 2-(2-furil)-5-[2-(3-azabicyclo [3.2.2] nonan-3-il)-etoxi]-pirimidina. El producto es recristalizado en metanol/agua 15:1 y es secado en vacío a 80°C.

Rendimiento: 4,5 g . Punto de fusión 158-163°C.

381433



EJEMPLO 10:

2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(3-aza-biciclo [3.2.2] nonan-3-il)-etoxi]-pirimidina.

5 4,5 g de 2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(3-aza-biciclo [3.2.2] nonan-3-il)-etoxi]-pirimidin-sulfato son suspendidos en 300 ml de agua y son alcalinizados con amoníaco bajo agitación. El producto sólido es filtrado con succión, es lavado con agua, es recristalizado en 200 ml de etanol/metilglicol y es secado en vacío a 80°C.

10 Rendimiento: 2,7 g. Punto de fusión: 164°C.

EJEMPLO 11:

2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(3-aza-biciclo [3.2.2] nonan-3-il)-etoxi]-pirimidin-clorhidrato.

15 0,5 g de 2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(3-aza-biciclo [3.2.2] nonan-3-il)-etoxi] pirimidina son disueltos en caliente en 30 ml de etanol, se añade ácido clorhídrico etanólico en exceso y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es recristalizado en metanol.

20 Rendimiento: 0,35 g. Punto de fusión: 232°C (con descomposición).

381433



EJEMPLO 12

a) 2-(2-furil)-5-(2-morfolino-etoxi)-pirimidina.

10 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina y 30 g de morfolina son calentados a 70-80°C durante 5 horas. El tratamiento tiene lugar análogamente al Ejemplo 3a. El producto es recristalizado en benceno/éter de petróleo 2:3 y es secado en vacío a 50°C. Rendimiento: 9,3 g. Punto de fusión 94-95°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-morfolino-etoxi)-pirimidin-sulfato.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 4 a partir de 9,3 g de 2-(2-furil)-5-(2-morfolino-etoxi)-pirimidina. El producto es recristalizado en metanol/agua 9:1 y es secado en vacío a 70°C. Rendimiento: 6,8 g. Punto de fusión: 200-201°C.

15

EJEMPLO 13

a) 2-(2-furil)-5-(2-N-metilpiperazino-etoxi)-pirimidina.

9 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina y 20 g de N-metilpiperazina son calentados durante 3 horas a 70°C. El tratamiento tiene lugar análogamente al Ejemplo 3a. Rendimiento: 7,5 g. Punto de fusión: 76-80°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-N-metilpiperazino-etoxi)-pirimidina.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 7,3 g de 2-(2-furil)-5-(2-N-metilpiperazino-etoxi)-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol. Rendimiento: 2,5 g. Punto de fusión 144-145°C.

25

381433



1970

EJEMPLO 14

a) 2-(2-furil)-5- \int 2-(N-n-propil-piperazino)-etoxi \int -pirimidina.

6,72 g de 2-(2-furil)-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina son disueltos en 70 ml de metilglicol, y se añaden 11,4 g de N-n-propil-piperazina. Se calienta durante 10 horas a 100°C, a continuación se diluye con 50 ml de agua y se extrae por agitación con cloruro de metileno. La solución es secada con sulfato de sodio, es concentrada por evaporación y el residuo es recristalizado en bencina/benceno. Rendimiento: 5,0 g. Punto de fusión: 73-74°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5- \int 2-(N-n-propil-piperazino)-etoxi \int -pirimidina-diclorhidrato.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 2,0 g de 2-(2-furil)-5- \int 2-(N-n-propil-piperazino)-etoxi \int -pirimidina. El producto nitrato, después del secado, es disuelto en etanol, es mezclado con ácido clorhídrico etanólico y es concentrado por evaporación. El residuo es recristalizado en metanol y es secado en vacío a 60°C. Rendimiento: 0,6 g. Punto de fusión: 257°C (con descomposición).

EJEMPLO 15

a) 2-(2-furil)-5- \int 2-(N-hidroxiethylpiperazino)-etoxi \int -pirimidina.

2,2 g de 2-furil-5-(2-cloroetoxi)-pirimidina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 48 horas con 7,2 g de N-hidroxiethylpiperazina en 30 ml de etanol. El tratamiento tiene lugar análogamente al Ejemplo 1a. El producto es recr-

381433



talizado en tetracloruro de carbono y es secado en vacío a 60°C. Rendimiento: 2,5 g. Punto de fusión: 106-107°C.

b) 2-(2-furil)-5-[2-(N-acetoxietilpiperazino)-etoxi]-pirimidina.

5

2,5 g de 2-(2-furil)-5-[2-(N-hidroxi-etilpiperazino)-etoxi]-pirimidina son calentados sobre baño de vapor de agua durante

2 horas en 10 ml de anhídrido de ácido acético y algo de ácido sulfúrico concentrado. El anhídrido de ácido acético es

separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con agua, es saturado con NaHCO₃ y es extraído por agitación con

10

cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es secada con Na₂SO₄, es concentrada por evaporación y el residuo es

recristalizado en ciclohexano/tolueno 9:1. Rendimiento: 1,9 g. Punto de fusión: 60°C.

c) 2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(N-acetoxietilpiperazino)-etoxi]-pirimidin-diclorhidrato.

15

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 1,0 g de 2-(2-furil)-5-[2-(N-acetoxietilpiperazino)-etoxi]-pirimidina. El producto nitrato, después del secado,

es disuelto en isopropanol, es mezclado con ácido clorhídrico etéreo y es concentrado por evaporación. El residuo es recris-

20

talizado en metanol. Rendimiento: 0,6 g. Punto de fusión: 225°C (con descomposición).

EJEMPLO 16

a) 2-(2-furil)-5-(2-para-toluénsulfoniloxi-etoxi)-pirimidina.

25

10,3 g de 2-(2-furil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidina son disueltos en 100 ml de piridina y son agitados a la temperatura ambiente durante 1,5 horas con 9,53 g de cloruro de para-to-



luénsulfonilo, después son vertidos en 500 ml de agua helada, el producto sólido es separado por filtración, es lavado con agua, es secado en vacío a 60°C y es recrystalizado en tolueno. Rendimiento: 8,6 g. Punto de fusión 154-155,5°C.

5 b) 2-(2-furil)-5-(2-di-n-butilamino-etoxi)-pirimidin-clorhidrato.

2,08 g de 2-(2-furil)-5-(2-para-toluénsulfoniloxi-etoxi)-pirimidina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 20 horas con 2,33 g de di-n-butilamina en 60 ml de etanol.

10 Se concentra por evaporación totalmente, se recoge el residuo con cloruro de metileno y agua, se lava la solución en cloruro de metileno, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra por evaporación. La 2-(2-furil)-5-(2-di-n-butilamino-etoxi)-pirimidina bruta, no cristalizabile, es disuelta en isopropanol/éter y es mezclado con HCl etéreo. El 2-(2-furil)-5-(2-di-n-butilamino-etoxi)-pirimidina-clorhidrato es filtrado con succión, es recrystalizado en isopropanol y es secado en vacío a 70°C. Rendimiento: 0,9 g. Punto de fusión: 168-173°C.

15 c) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-di-n-butilamino-etoxi)-pirimidina.

20 La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 0,9 g de 2-(2-furil)-5-(2-di-n-butilamino-etoxi)-pirimidin-clorhidrato. El producto es recrystalizado en isopropanol/agua. Rendimiento: 0,4 g. Punto de fusión: 83-85°C.

EJEMPLO 17

25 a) 2-(2-furil)-5-(2-di-n-propilamino-etoxi)-pirimidin-clorhidrato

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 16b a par-

381433



- tir de 3,60 g de 2-(2-furil)-5-(2-para-toluénsulfoniloxi-etoxi)-pirimidina y 5,05 g de di-n-propilamina. El producto obtenido es recristalizado en isopropanol y es secado en vacío a 80°C. Rendimiento: 1,80 g. Punto de fusión: 190°C.
- 5 b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-di-n-propilamino-etoxi)-pirimidina. La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 1b a partir de 1,40 g de 2-(2-furil)-5-(2-di-n-propilamino-etoxi)-pirimidin-clorhidrato. El producto es recristalizado en etanol. Rendimiento: 0,63 g. Punto de fusión: 120-121°C.

10

EJEMPLO 18

- a) 2-(2-furil)-5-[2-(4-acetoxipiperidino)-etoxi]-7-pirimidina. 3,60 g de 2-(2-furil)-5-(2-para-toluénsulfoniloxi-etoxi)-pirimidina y 3,03 g de 4-hidroxipiperidina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 48 horas en 50 ml de etanol, el etanol es separado por destilación, el residuo es mezclado con agua y es extraído por agitación con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación. El residuo es disuelto en 20 ml de anhídrido acético, es mezclado con 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y es calentado durante 1 hora a 100°C. Después de enfriar, se añade algo de acetato de sodio, el anhídrido acético es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con agua y es extraído por agitación con cloruro de metileno.
- 15
- 20
- 25 La solución en cloruro de metileno es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación. El residuo es



recristalizado en tolueno-éter de petróleo 1:1, Rendimiento:

2,0 g. Punto de fusión 88-89°C.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5- \int 2-(4-acetoxipiperidino)-etoxi \int -pirimidina.

5 1,95 g de 2-(2-furil)-5- \int 2-(4-acetoxipiperidino)-etoxi \int -pirimidina son disueltos en 10 ml de anhídrido acético y se añaden 0,70 ml de ácido sulfúrico concentrado. A una temperatura de 5°C se añaden gota a gota 0,71 ml de ácido nítrico concentrado, se agita a continuación durante una hora más a esta temperatura, después se vierte sobre hielo y se neutraliza la solución
10 acuosa con lejía de sosa. El producto sólido es separado por filtración, es lavado con agua y es recristalizado en etanol. Rendimiento: 1,05 g, Punto de fusión: 122-123°C.

EJEMPLO 19

15 2-(5-nitro-2-furil)-5- \int 2-(4-hidroxipiperidino)-etoxi \int -pirimidina.

1,05 g de 2-(5-nitro-2-furil)-5- \int 2-(4-acetoxipiperidino)-etoxi \int -pirimidina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 1,5 horas en 20 ml de ácido clorhídrico diluido (al 20%), el ácido clorhídrico es separado por destilación, el residuo es
20 mezclado con 15 ml de agua y es alcalinizado débilmente con amoníaco. El producto sólido obtenido es separado por filtración y es recristalizado dos veces en etanol. Rendimiento: 0,42 g. Punto de fusión: 145-147°C.

EJEMPLO 20

25 a) 2-furil-5- \int 2-(2-acetoximetilpiperidino)-etoxi \int -pirimidina.



La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 18a a partir de 3,6 g de 2-(2-furil)-5-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-pirimidina y 0,34 g de 2-hidroximetil-piperidina. Al concentrar por evaporación la solución en cloruro de metileno, se obtiene un aceite el cual es tratado posteriormente tal como está.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(2-acetoximetilpiperidino)-etoxi]-pirimidina.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 18b a partir de 3,0 g de 2-furil-5-[2-(2-acetoximetilpiperidino)-etoxi]-pirimidina bruta. El producto es recristalizado en etanol. Rendimiento: 0,74 g. Punto de fusión 74,5-76°C.

EJEMPLO 21

2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(2-hidroximetilpiperidino)-etoxi]-pirimidina.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 19 a partir de 2,80 g de 2-(5-nitro-2-furil)-5-[2-(2-acetoximetilpiperidino)-etoxi]-pirimidina. El producto es recristalizado en etanol. Rendimiento: 1,35 g. Punto de fusión: 137-138°C.

EJEMPLO 22

a) 2-(2-furil)-5-[2-(2,2'-diacetoxidietilamino)-etoxi]-pirimidina.

3,6 g de 2-(2-furil)-5-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-pirimidina y 3,15 g de dietanolamina son hechos reaccionar



análogamente al Ejemplo 18a. El producto bruto oleoso es tratado posteriormente tal como está. Rendimiento: 3,0 g.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5- \int 2-(2,2'-dihidroxi-dietilamino)-etoxi \int -pirimidina.

5 3,0 g de 2-(2-furil)-5- \int 2-(2,2'-diacetoxi-dietilamino)-etoxi \int -pirimidina bruta son nitrados como en el Ejemplo 18b, el producto bruto oleoso es extraído con cloruro de metileno desde la solución acuosa, la solución en cloruro de metileno es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evapora-
10 ción. La 2-(5-nitro-2-furil)-5- \int 2-(2,2'-diacetoxi-dietilamino)-etoxi \int -pirimidina oleosa remanente es saponificada análogamente al Ejemplo 19. El producto es recristalizado en agua-metanol 9:1. Rendimiento: 0,40 g. Punto de fusión 135-139°C.

15 EJEMPLO 23

a) 2-(2-furil)-5- \int 2-(N-acetilpiperazino)-etoxi \int -pirimidina.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 16 b a partir de 2,08 g de 2-(2-furil)-5-(2-para-toluénsulfoniloxi-etoxi)-pirimidina y 3,84 g de N-acetilpiperazina. El producto
20 bruto, oleoso es tratado posteriormente tal como está.

b) 2-(5-nitro-2-furil)-5- \int 2-(N-acetilpiperazino)-etoxi \int -pirimidina.

La preparación tiene lugar análogamente al Ejemplo 18b a partir de 2,50 g de 2-(2-furil)-5- \int 2-(N-acetilpiperazino)-etoxi \int -pirimidina bruta. El producto es recristalizado en
25 isopropanol. Rendimiento: 1,18 g. Punto de fusión 156-158°C.



EJEMPLO 24

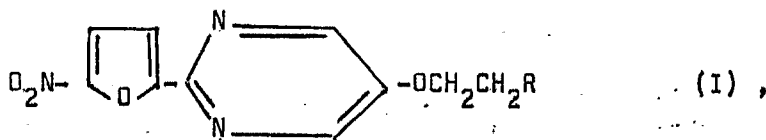
Yoduro de 2-[2-(5-nitro-2-furil)-5-pirimidiniloxi]-etil-trimetilamonio.

5 1,15 g de 2-(5-nitro-2-furil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 horas en 40 ml. de yoduro de metilo. Se concentra totalmente por evaporación y el residuo es recristalizado en metanol. Rendimiento: 0,31 g. Punto de fusión: 260°C (con descomposición).

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

10 1.- Procedimiento para la preparación de nitrofuril-aminoalcoxi-pirimidinas de la fórmula general I

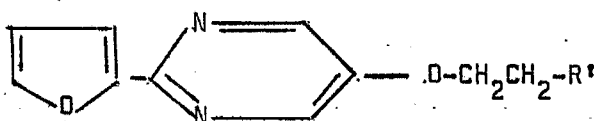


15 en que R representa un grupo dialcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono en cada grupo alcohol, un grupo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, piperazino o morfolino, que pueden estar sustituidos por grupos alcohol, hidroxilo, aciloxi, acilo, hidroxialcohol o aciloxialcohol en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcohol y/o acilo, y las bases cíclicas



pueden estar unidas a través de un puente de grupo $(CH_2)_2$, así como de sus sales con un ácido fisiológicamente compatibles o las sales de los correspondientes compuestos de amonio cuaternario, caracterizado porque se nitran compuestos de la fórmula general

5



en que R' representa un grupo dialcoholamino con 1 a 5 átomos de carbono en cada grupo alcoholo, un grupo pirrolidino, piperidino, hexametilénimino, piperazino o morfolino, que pueden estar sustituidos por grupos alcoholo, aciloxi, acilo o aciloxialcoholo en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoholo y/o acilo y las bases cíclicas pueden estar unidas a través de un puente de grupo $(CH_2)_2$, y se transesterifican y saponifican a continuación grupos éster eventualmente presentes y se transforman eventualmente bases libres en sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles o las sales en las bases libres, o se cuaternizan eventualmente bases libres.

10

15

20

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROFURIL-AMINOALCOXI-PIRIMIDINAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 JUL. 1970

CARLOS FERNANDEZ CANDELA
P.P.