

385772

P.- 46.258

Case 5/435 III

| | |
|--------------------|------|
| SECCION TECNICA | |
| CASTELLON I. P. C. | |
| CLASE 07 | A 61 |
| SUBCLASE D | K |

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-(5-NITRO-
-2-FURIL)-TIENO[3,2-D]PIRIMIDINAS"

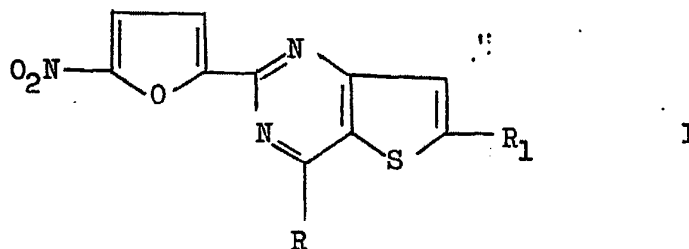
(Clase Internacional C07d)

385772



El invento concierne a nuevas 2-(5-nitro-2-furil)-tieno [3,2-d] pirimidinas de la fórmula general I

5



10

a sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, y a un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

15

En la fórmula I, los radicales R y R₁ tienen los siguientes significados:

20

R es un grupo amino libre o un grupo acilamino alifático inferior eventualmente sustituido por 1 ó 2 átomos de cloro, un grupo monoalcoholamino de cadena recta o ramificada con 1 hasta 5 átomos de carbono, el grupo alilamino, el grupo ciclohexilamino, que en el anillo está eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo, un grupo dialcoholamino con 1 hasta 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholamino de cadena recta o ramificada con 1 hasta 6 átomos de carbono y 1 hasta 5 grupos hidroxilo, que eventualmente puede estar sustituido en su átomo de nitrógeno por un radical alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y en su radical alcoholileno por un radical fenilo, un grupo di-(hidroxialcohol)-amino de cadena recta o ramificada con 1 hasta 5 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholamino o di-(alcoxialcohol)-amino con

30

3.12.70

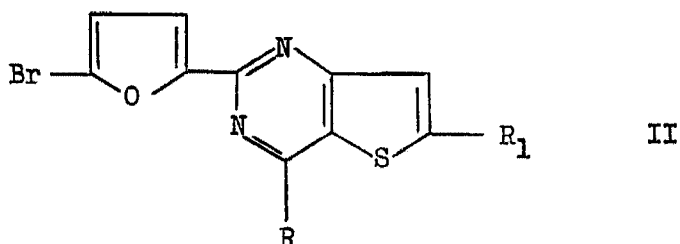
385772



1 hasta 2 átomos de carbono en el radical alcoxi y 1 hasta 3 átomos de carbono en el radical alcohileno, un grupo aminoalcoholamino libre o dialcoholado con 1 hasta 3 átomos de carbono en el radical alcohileno o alcoholo,
5 que eventualmente puede estar sustituido en el radical alcohileno por un grupo hidroxilo, un grupo N-acetilalcoholéndiamino con 2 ó 3 átomos de carbono en la porción alcohileno, un grupo anilino, cuyo núcleo está monosustituido eventualmente por un átomo de cloro o por un
10 grupo metoxi, metilo o hidroxilo, el grupo N-metilanilino, un grupo fenilalcoholamino con 1 hasta 2 átomos de carbono en el radical alcohileno, o un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, que contiene un átomo de nitrógeno y unido a través de este átomo de
15 nitrógeno con el anillo tieno[3,2-d]pirimidina, el cual puede estar interrumpido eventualmente también por un átomo de oxígeno o de azufre o por otro átomo de nitrógeno y/o puede estar sustituido por un radical alcoholo o un grupo hidroxilo y que, caso de que en el anillo esté contenido otro átomo de nitrógeno, puede estar sustituido
20 eventualmente en el otro átomo de nitrógeno por un grupo hidroxietilo, un grupo formilo o un grupo carboetoxi y que, caso de que en el anillo esté contenido un átomo de azufre, puede estar oxidado en éste; R₁ es un
25 átomo de hidrógeno o el grupo metilo.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de la siguiente manera:

Por reacción de un compuesto de la fórmula general II



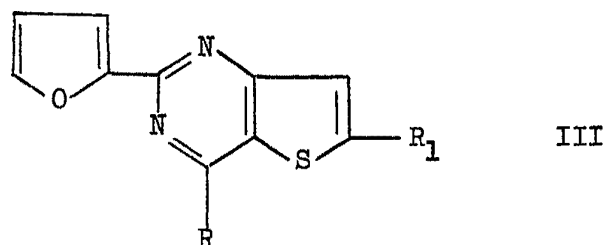
en la que los radicales R y R₁ son como se han definido arriba, con una sal del ácido nitroso en presencia de un disolvente polar.

5 Como sales del ácido nitroso se utilizan preferiblemente los nitritos de metal alcalino o alcalino-térreo; como disolventes polares entran en consideración por ejemplo ácidos orgánicos alifáticos, tales como ácido acético glacial, u otros disolventes polares, tales como dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Las reacciones
10 tienen lugar en general a temperaturas entre 0 y 120°C.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados mediante ácidos orgánicos o inorgánicos, según métodos de por sí usuales, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Como
15 ácidos entran en consideración, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico.

Los compuestos de partida de la fórmula
20 general II pueden ser preparados por acción de cantidades estequiométricas de bromo sobre compuestos de la fórmula general III

385772



La reacción tiene lugar preferiblemente en disolventes orgánicos y en presencia de agentes fijadores de halogenuro de hidrógeno a temperaturas entre 0 y 30°C.

5 Como disolvente orgánico puede ser utilizados tanto disolventes inertes tales como 1,2-dicloroetano como también disolventes polares tales como ácido acético glacial. Como agente fijador de halogenuro de hidrógeno puede utilizarse por ejemplo acetato de sodio anhidro.

10 Para la preparación de compuestos de partida de la fórmula general III pueden hacerse reaccionar ésteres de ácido furán-2-imino-carboxílico (A. Pinner, Chem. Ber. 25, 1416 [1892]) con ésteres de ácido 3-amino-tiofén-2-carboxílico para formar 2-(2-furil)-4-oxi-tieno [3,2-d]-pirimidinas, y transformar éstas a continuación
15 con agentes con efecto halogenante, por ejemplo con oxihalogenuros de fósforo, en las correspondientes 2-(2-furil)-4-halógeno-tieno [3,2-d]pirimidinas. A partir de los últimos compuestos se obtienen finalmente los compuestos de partida de la fórmula general III con una amina de la
20 fórmula general R-H, en la que R es como se ha definido más arriba.

Los compuestos de la fórmula general I

385772



poseen valiosas propiedades farmacológicas; son especialmente activos contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, además contra hongos y Trichomonadas, por ejemplo contra Trichomonas vaginalis.

5 Las investigaciones en cuanto a la actividad antibacteriana se llevaron a cabo de acuerdo con el ensayo de difusión en agar y según el ensayo de dilución en serie ayudándose de la metodología descrita por P. Klein en "Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag, 1957, páginas 53 hasta 76 y 87 hasta 109.

15 Especialmente bien como agentes antibacterianos, incluso en concentraciones menores de 3 γ /ml contra Staphylococcus aureus SG 511, menores de 2 γ /ml contra Streptococcus Aronson y menores de 25 γ /ml contra Escherichia coli actúan por ejemplo las siguientes sustancias:

4-metilamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno [3,2-d]pirimidina;

20 4-(2-hidroxi-etilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno [3,2-d]pirimidina;

4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno [3,2-d]pirimidina;

25 4-(2-hidroxipropilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno [3,2-d]pirimidina;

4-(bis-[2-hidroxietil]-amino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno [3,2-d]pirimidina;

4-([2-hidroxietil]-metil-amino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno [3,2-d]pirimidina;

30 4-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-2-(5-nitro-2-furil)-tieno

385772



5 $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

4-amino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

4-acetamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-6-metil-2-(5-nitro-2-furil)-

5 tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina.

Especialmente bien como trichomonadicida, incluso en concentraciones menores de 0,1 γ /ml, actúa la 4-(2-hidroxi-propilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina contra *Trichomonas vaginalis*.

10 De modo comparativamente intenso actúan por ejemplo también las siguientes sustancias:

4-(3-hidroxi-piperidino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

15 4- \lceil (2-hidroxi-etil)-metil-amino \rceil -2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

4-(4-hidroxi-piperidino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

4-(4-hidroxi-butilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

20 4-(3-dietilamino-2-hidroxi-propilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina;

4-dicloroacetamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina; y

25 2-(5-nitro-2-furil)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno $\lceil 3,2-d \rceil$ pirimidina.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:



Ejemplos de la preparación de las sustancias de partida

Ejemplo A:

5 2-(2-furil)-4-oxi-tieno[3,2-d]pirimidina.

36,8 g (0,2 moles) de éster etílico de ácido furán-2-iminocarboxílico y 33,0 g (0,21 moles) de éster metílico de ácido 3-aminotiofén-2-carboxílico son disueltos en 60 ml de xileno y son calentados a la temperatura de reflujo durante 15 horas. Se deja enfriar, se filtran con succión los cristales precipitados y se recristaliza en dimetilformamida.

P. de f. 260°C.

Rendimiento: 19,1 g (44% de la teoría)

15 $C_{10}H_6N_2O_2S$ (218,24)

Calc.: C 55,0 H 2,77 N 12,84

Enc.: 55,06 2,81 12,80

Ejemplo B:

20 4-cloro-2-(2-furil)tieno[3,2-d]pirimidina.

21,8 g (0,1 moles) de 2-(2-furil)-4-oxi-tieno[3,2-d]pirimidina y 100 ml de oxiclورو de fósforo son calentados a reflujo durante 1 hora, apareciendo solución transparente. El oxiclورو de fósforo en exceso es separado por destilación en vacío y el residuo es descompuesto en agua helada. Se filtra con succión la sustancia cristalina, se seca y se recristaliza en xileno.

P. de f. : 130°C

30 Rendimiento: 19,0 g (80% de la teoría)

385772



$C_{10}H_5ClN_2OS$ (236,70)

Calc. : C 50,75 H 2,13 N 11,82

Enc. : 50,87 2,19 11,93

5

Ejemplo C:

2-(2-furil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina

15,0 g (0,063 moles) de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina, 100 ml de etanol y 30 ml de morfolina son combinados a la temperatura ambiente. Bajo reacción exotérmica resulta una solución transparente, desde la que después de corto tiempo se separa un compuesto cristalino. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 1/2 hora más, es enfriada y es vertida en agua. Se filtra con succión el producto precipitado, se lava con agua y se recristaliza en etanol.

P. de f. 140°C.

Rendimiento: 15,0 g (83% de la teoría).

$C_{14}H_{13}N_3O_2S$ (287,34)

20 Calc.: C 58,50 H 4,56 N 14,63

Enc. : 58,63 4,64 14,50

De manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

25 a) 4-(2-acetilamino-etilamino)-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina

a partir de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y monoacetiletildiamina; p. de f. 204-205°C (en dioxano).

b) 2-(2-furil)-4-metilamino-tieno[3,2-d]pirimidina.

30 a partir de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina

385772

3.12.70



y metilamina; p. de f. 130-131°C (en acetato de etilo/
éter de petróleo).

c) 2-(2-furil)-4-(2-metoxi-etilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina.

5 a partir de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y 2-metoxietilamina; p. de f. : 117-118°C (en bencina)

d) 2-(2-furil)-4-(2-hidroxi-propilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina

10 a partir de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y 2-hidroxi-propilamina; p. de f.: 136-137°C (en acetato de etilo/éter de petróleo).

e) 2-(2-furil)-4-(2-hidroxi-etilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina.

15 a partir de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y 2-hidroxi-etilamina; p. de f.: 182-183°C (en acetato de etilo/éter de petróleo).

f) 4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

20 a partir de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y 2,3-dihidroxi-propilamina; p. de f. 119-121°C (en acetato de etilo).

g) 4-amino-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

25 a partir de 4-cloro-2-(2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y amoníaco. P. de f. : 224-225°C (en acetato de etilo).

Ejemplo D:

2-(5-bromo-2-furil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina.

385772

3-9 010



A una solución de 2,9 g (0,01 moles) de 2-(2-furil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina se añaden en primer lugar 1,2 g (0,015 moles) de acetato de sodio anhidro y luego, en el espacio de 1 hora, 1,6 g (0,001 moles) de bromo, disueltos en 20 ml de ácido acético glacial. En este caso se agita vigorosamente y se mantiene la temperatura a 20°C. A continuación se deja durante 30 minutos más a la misma temperatura.

La mezcla de reacción es mezclada con agua y es extraída tres veces con cloroformo. Se lavan con agua los extractos reunidos, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. El residuo remanente es purificado por cromatografía en columna (sorbente: gel de sílice para cromatografía en columna, 0,2-0,5 mm, firma Merck, agente eluyente: benceno/acetona (8:2)).

P. de f. : 145-146°C.

Rendimiento: 0,95 g (26% de la teoría)

$C_{14}H_{12}BrN_3O_2S$ (366,25)

20 Calc.: C 45,92 H 3,30 N 11,47

Enc. : 46,04 3,38 11,31

De manera análoga, se prepararon los siguientes compuestos:

25 a) 2-(5-bromo-2-furil)-4-metilamino-tieno[3,2-d]pirimidina.

a partir de 2-(2-furil)-4-metilamino-tieno[3,2-d]pirimidina y bromo; p. de f.: 144-146°C.

b) 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2-metoxi-etilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina.

30 a partir de 2-(2-furil)-4-(2-metoxi-etilamino)-tieno[3,2-



d) 7pirimidina y bromo; p. de f.: 135-136°C.

c) 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2-hidroxi-propil-amino)-tieno 3,2-d 7pirimidina

a partir de 2-(2-furil)-4-(2-hidroxi-propilamino)-tieno

5 3,2-d 7pirimidina y bromo; p. de f. 154-155°C.

d) 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2-hidroxi-etilami-no)-tieno 3,2-d 7pirimidina

a partir de 2-(2-furil)-4-(2-hidroxi-etilamino)-tieno 3,

2-d 7pirimidina y bromo; p. de f.: 178-179°C.

10 e) 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-tieno 3,2-d 7pirimidina

a partir de 2-(2-furil)-4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-

tieno 3,2-d 7pirimidina y bromo; p. de f. 148-150°C.

f) 4-amino-2-(5-bromo-2-furil)-tieno 3,2-
d 7pirimidina.

15

a partir de 4-amino-2-(2-furil)-tieno 3,2-d 7pirimidina

y bromo; p. de f.: 240°C (con descomposición).

Ejemplos de la preparación de los productos finales

20

Ejemplo 1.

4-morfolino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno 3,2-d 7pirimidina

A una solución de 1,8 g (0,005 moles) de 2-(5-bromo-2-furil)-4-morfolino-tieno 3,2-d 7pirimidina en 25 ml de

25

ácido acético glacial se añaden 1,05 g (0,015 moles) de

nitrito de sodio en pequeñas porciones. A continuación

se calienta a reflujo durante una hora. Se vierte la so-

lución transparente en agua, se filtra con succión el

producto precipitado, se lava posteriormente con agua, se

30

seca y se recristaliza en dimetil-formamida;

385772



P. de f. : 218-219°C.

Rendimiento: 1,25 g (75% de la teoría)

De manera análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 5 a) 4-metilamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno
3,2-d pirimidina
a partir de 2-(5-bromo-2-furil)-4-metilamino-tieno 3,2-d
d pirimidina y nitrito de sodio; p. de f.: 263-264°C
(en etanol/dimetilformamida).
- 10 b) 4-(2-metoxi-etilamino)-2-(5-nitro-2-fu-
ril)-tieno 3,2-d pirimidina
a partir de 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2-metoxi-etilamino)-
tieno 3,2-d pirimidina y nitrito de sodio; p. de f.
151-152°C (en metanol).
- 15 c) 4-(2-hidroxi-propilamino)-2-(5-nitro-2-
furil)-tieno 3,2-d pirimidina
a partir de 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2-hidroxi-propilamino)-
tieno 3,2-d pirimidina y nitrito de sodio. P de f.:
192-193°C. (en etanol).
- 20 d) 4-(2-hidroxi-etilamino)-2-(5-nitro-2-
furil)-tieno 3,2-d pirimidina
a partir de 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2-hidroxi-etilamino)-
tieno 3,2-d pirimidina y nitrito de sodio; p. de f. :
174-175°C (en etanol).
- 25 e) 4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-2-(5-nitro-
2-furil)-tieno 3,2-d pirimidina
a partir de 2-(5-bromo-2-furil)-4-(2,3-dihidroxi-propil-
amino)-tieno 3,2-d pirimidina y nitrito de sodio; p.
de f. : 179-180°C (en metanol).

385772



f) 4-amino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina

a partir de 4-amino-2-(5-bromo-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y nitrito de sodio; p. de f. : >300°C (en dimetilformamida).

5

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 16 de octubre de 1970, bajo el número P 20 50 814.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

25

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidinas de la fórmula general I

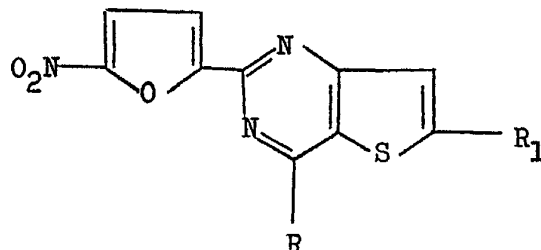
3.12.70

ME

385772



-9 DIC. 1973



I

en la que el radical R significa un grupo amino libre, o
 un grupo acilamino alifático inferior eventualmente sus-
 tituído por 1 ó 2 átomos de cloro, un grupo monoalcohol-
 amino de cadena recta o ramificada con 1 hasta 5 átomos
 5 de carbono, el grupo alilamino, el grupo ciclohexilamino,
 que en el anillo está sustituído eventualmente por un
 grupo hidroxilo, un grupo dialcoholamino con 1 hasta 4
 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholamino de cadena
 recta o ramificada con 1 hasta 6 átomos de carbono y 1
 10 hasta 5 grupos hidroxilo, que eventualmente puede estar
 sustituído en su átomo de nitrógeno por un radical alcohol-
 ilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y en su radical alcohol-
 ileno por un radical fenilo, un grupo di-(hidroxialcohol)-
 amino de cadena recta o ramificada con 1 hasta 5 átomos
 15 de carbono, un grupo alcoxialcoholamino o di-(alcoxial-
 cohil)-amino con 1 hasta 2 átomos de carbono en el radi-
 cal alcoxi y 1 hasta 3 átomos de carbono en el radical
 alcoholileno, un grupo aminoalcoholamino libre o dialcoholila-
 do con 1 hasta 3 átomos de carbono en el radical alcoholile-
 no o alcoholilo, que eventualmente puede estar sustituído
 20 en el radical alcoholileno por un grupo hidroxilo, un grupo
 N-acetilalcoholéndiamino con 2 ó 3 átomos de carbono en
 la porción alcoholileno, un grupo anilino, cuyo núcleo está

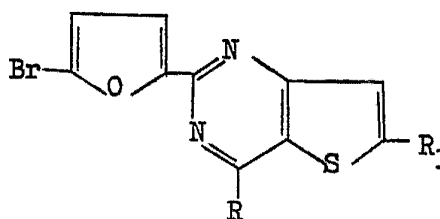
3.12.70

ME

- 15 -



monosustituído eventualmente por un átomo de cloro o un grupo metilo, metoxi o hidroxilo, el grupo N-metil-anilino, un grupo fenilalcoholamino con 1 hasta 2 átomos de carbono en el radical alcoholeno, o un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado que contiene un átomo de nitrógeno y que está unido a través de este átomo de hidrógeno con el anillo tieno [3,2-d]pirimidina, que eventualmente puede estar interrumpido además por un átomo de oxígeno o de azufre o por otro átomo de nitrógeno y/o puede estar sustituido por un radical alcoholilo o un grupo hidroxilo y el cual, caso de que en el anillo esté contenido otro átomo de nitrógeno, puede estar sustituido eventualmente en el otro átomo de nitrógeno por un grupo hidroxietilo, un grupo formilo o carboetoxi, y el cual, caso de que en el anillo esté contenido un átomo de azufre, puede estar oxidado en éste; y R_1 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

en la que los radicales R y R_1 están definidos como se indica arriba, con una sal del ácido nitroso en presencia de un disolvente polar a temperaturas entre 0 y 120°C, y en caso deseado se acilan a continuación los compuestos

385772

-9 DIC.



de la fórmula general I así obtenidos, en la que están contenidos grupos amino libres, y/o en caso deseado se transforman los compuestos así obtenidos, a continuación, mediante ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por
5 adición de ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de sal del ácido nitroso se utilizan nitritos de metal alcalino o alcalino-térreo y la reacción se lleva a cabo en ácido acético
10 glacial.

3.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidinas.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -9 DIC 1970

P.A.

ME

SAP#

3.12.70