

P.- 46,260

Case 5/435 V

385774

385774

15 DIGITS



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C.07 A.61
SUBCLASE D. K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad / ~~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)

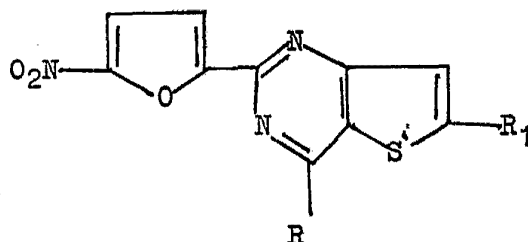
385774



15 DIC

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

5



I

10

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

En la fórmula I los radicales R y R<sub>1</sub> tienen los siguientes significados:

15

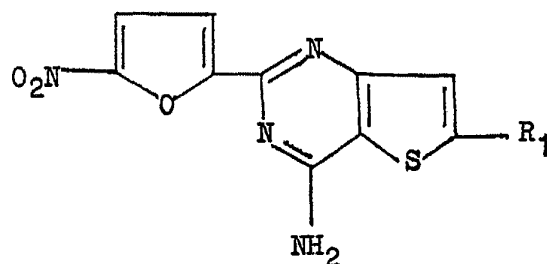
R es un grupo acilamino alifático inferior, eventualmente sustituido por uno o dos átomos de cloro; y R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o el grupo metilo.

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

20

Por acilación de un compuesto de la fórmula general II

25



II

30

en la que R<sub>1</sub> tiene los significados inicialmente citados. La acilación puede llevarse a cabo por ejemplo me-

5.12.70

385774

15 DIC.

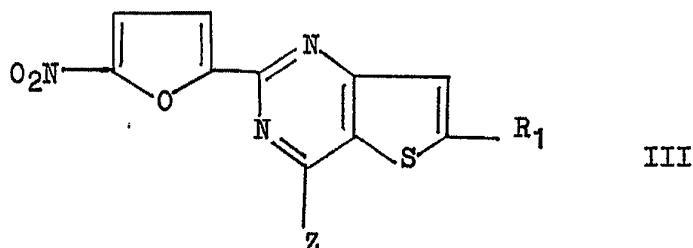


diante un cloruro de ácido o anhídrido de ácido a temperaturas hasta del punto de ebullición del agente de acilación utilizado.

5 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 ácidos entran en consideración por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico.

10 Los compuestos de partida de la fórmula II se obtienen por reacción de compuestos de la fórmula III

15



20

en la que Z significa un átomo de halógeno, con amoníaco.

25 Los compuestos de partida de la fórmula III, en la que Z es un átomo de halógeno, pueden ser preparados por reacción de ésteres de ácido 5-nitrofurán-2-iminocarboxílico (vease W.R. Sherman, A. v. Esch. J. med. Chem. 8, 25 [1965]) con ésteres de ácido 3-aminothiofén-2-carboxílico (véase memoria de patente alemana federal -- 1.055.007) y por subsiguiente halogenación de las 2-(5-nitro-2-furil)-4-oxi-tieno[3,2-d]pirimidinas resultan-

30



tes en este caso, por ejemplo con oxihalogenuros de fósforo, pentahalogenuros de fósforo y halogenuros de tío nilo.

5 Los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas; son activos especialmente contra bacterias gram-positivas y gram-negativas y además contra hongos y Trichomonadas, por ejemplo contra Trichomonas vaginalis.

10 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 antibacterianos incluso en concentraciones menores de 3  $\mu$ /ml contra Staphylococcus aureus SG 511, menores de 2  $\mu$ /ml contra Streptococcus Aronson y menores de 25  $\mu$ /ml contra Escherichia coli actúan por ejemplo las siguientes sustancias:

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

25 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,

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

30 4-(bis-[2-hidroxi-etil]-amino)-2-(5-nitro-2-furil)-tie

385774



15 Dic

no-3,2-d pirimidina,

4-(2-hidroxi-etil-metil-amino)-2-(5-nitro-2-furil)-  
tieno-3,2-d pirimidina,

5

4-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-2-(5-nitro-2-furil)-tie  
no-3,2-d pirimidina,

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

4-acetamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno-3,2-d pirimidi  
na

10

4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-6-metil-2-(5-nitro-2-fu  
ril)-tieno-3,2-d pirimidina

Especialmente bien como trichomonadicida, in  
cluso en concentraciones menores de 0,1  $\gamma$ /ml, actúa la  
4-(2-hidroxi-propilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno-3,2  
-d pirimidina contra *Trichomonas vaginalis*. De modo -  
comparativamente intenso, actúan por ejemplo también -  
las siguientes sustancias:

15

4-(3-hidroxi-piperidino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno-3,2  
-d pirimidina,

20

4-(2-hidroxi-etil)-metil-amino)-2-(5-nitro-2-furil)-  
tieno-3,2-d pirimidina,

4-(4-hidroxi-piperidino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno-3,2  
-d pirimidina,

4-(4-hidroxi-butilamino)-2-(5-nitro-2-furil)-tieno-3,2  
-d pirimidina,

25

4-(3-di-etilamino-2-hidroxi-propilamino)-2-(5-nitro-2-fu  
ril)-tieno-3,2-d pirimidina,

4-dicloroacetamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno-3,2-d pi  
rimidina, y

30

2-(5-nitro-2-furil)-4-(tiomorfolino-1-óxido)-tieno-3,2  
-d pirimidina.

385774



Los siguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento:

Ejemplos de la preparación de las sustancias de partida.

5

Ejemplo A

2-(5-nitro-2-furil)-4-oxi-tieno/3,2-d pirimidina

10

18,4 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 5-nitrofurán-2-iminocarboxílico y 17,3 g (0,11 moles) de éster metílico de ácido 3-aminotiofén-2-carboxílico son bien mezclados y son calentados durante 1 hora a 130°C. Después de corto tiempo comienza a separarse desde la masa fundida transparente una sustancia cristalina. Al final del tiempo de reacción se ha solidificado completamente el contenido del matraz.

15

El producto resultante es triturado con éter, es filtrado con succión y es recristalizado en dimetilformamida.

p. de f. : 300°C.

20

Rendimiento: 17,1 g (65% de la teoría)

$C_{10}H_5N_3O_4S$  (263,24)

Calc.: C 45,62 H 1,92 N 15,97

Enc.: 45,75 1,86 16,05

25

De la misma manera, se preparó el siguiente compuesto:

6-metil-2-(5-nitro-2-furil)-4-oxi-tieno/3,2-d pirimidina

30

a partir de éster etílico de ácido 5-nitrofurán-2-iminocarboxílico y éster metílico de ácido 3-amino-5-metil-tiofén-2-carboxílico. p. de f.: 300°C (en dimetilfor-

385774

9513.137



mamida).

Ejemplo B

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

5

26,3 g (0,1 moles) de 2-(5-nitro-2-furil)-4-oxi-tieno  
[3,2-d]pirimidina y 100 ml de oxiclорuro de fósforo  
son calentados a reflujo durante 3 horas. No aparece -  
ninguna disolución total. El oxiclорuro de fósforo en  
exceso es separado por destilación en vacío y el residuo  
es descompuesto en agua helada.

10

Después de la filtración con succión y del -  
secado, el compuesto es recristalizado en dioxano.

P. de f. : 249-250°C.

Rendimiento: 23,1 g (82% de la teoría)

15

$C_{10}H_{14}ClN_3O_3S$  (281,69)

Calc.: C 42,64 H 5,01 Cl 12,59

Enc.: 42,51 5,09 12,67

De la misma manera, se preparó el siguiente  
compuesto:

20

4-cloro-6-metil-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]piri-  
midina

a partir de 6-metil-2-(5-nitro-2-furil)-4-oxi-tieno[3,2-  
-d]pirimidina y oxiclорuro de fósforo. p. de f. 190-191  
°C (en dioxano).

25

Ejemplo C

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

30

A una suspensión calentada a 60°C de 2,8 g (0,01 moles)  
de 4-cloro-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina

385774



en 30 ml de dimetilsulfóxido se añade gota a gota en el espacio de 1 hora una solución de 0,5 g (0,03 moles) de amoníaco en 10 ml de etanol. La mezcla de reacción es mantenida a esta temperatura durante una hora más.

5 A continuación se enfría y se vierte en 50 ml de cloruro de metileno. Se filtra con succión el producto sólido, se lava a fondo con agua, se seca y se recristaliza en dimetilformamida.

P. de f.: 300°C

10 Rendimiento: 2,0 g (76% de la teoría)

$C_{10}H_6N_4O_3S$  (262,26)

Calc.: C 45,81 H 2,31 N 21,37

Enc.: 45,70 2,38 21,25

15 Ejemplos de la preparación de los productos finales.

Ejemplo 1

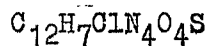
4-cloroacetamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina

20 Una suspensión de 4,0 g (0,015 moles) de 4-amino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina en 40 ml de cloruro de cloroacetilo es calentada a reflujo durante 6 horas bajo vigorosa agitación. En este caso no aparece ninguna disolución. La mezcla de reacción es enfriada, el producto sólido es filtrado con succión y es bien lavado con cloroformo y posteriormente con agua. Después del secado, la sustancia es recristalizada en metil-etil-cetona.

25 p. de f. : 206-209°C (con descomposición)

30 Rendimiento: 2,5 g (49% de la teoría)

385774



Calc.: C 42,55 H 2,09 N 16,54

Enc.: 42,70 2,15 16,45

De la misma manera, se prepararon los siguientes compuestos:

5

a) 4-acetamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

a partir de 4-amino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y cloruro de acetilo. P. de f. : 259-260°C.

10

- (en acetona)

b) 4-dicloroacetamino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina

a partir de 4-amino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y cloruro de dicloroacetilo. p. de f.: 241-242°C (con descomposición) (en etanol dimetilsulfóxido).

15

c) 2-(5-nitro-2-furil)-4-propionilamino-tieno[3,2-d]pirimidina

a partir de 4-amino-2-(5-nitro-2-furil)-tieno[3,2-d]pirimidina y cloruro de propionilo; p. de f.: 217-219°C (en etanol).

20

La presente 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.

25

30

5.12.70



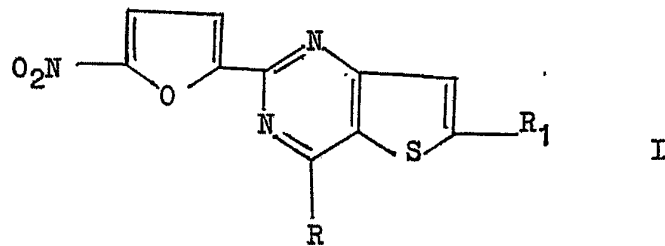
5

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

10

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

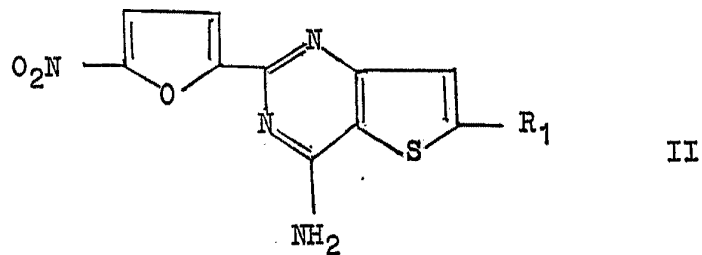
15



20

en la que el radical R significa un grupo acilamino alifático inferior eventualmente sustituido por 1 ó 2 átomos de cloro y R<sub>1</sub> 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 acila un compuesto de la fórmula general II

25



30

5.12.70

*amc*

385774

15 DIC. 1970



en la que  $R_1$  es como se ha definido inicialmente, y en caso deseado se transforman los compuestos así obtenidos, a continuación, mediante ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la acilación se utilizan cloruros de ácido o anhídridos de ácido.

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

10

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

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

Madrid,

15 DIC. 1970

15

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Por favor

*mce*