

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de... con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11	NUMERO	461.334
12	FECHA DE PRESENTACION	3.8.77

A1

PATENTE DE INVENCION

461.334

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
32465/76	4. 8.76	Gran Bretaña
50685/76	6.12.76	" "
20187/77	13. 5.77	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

44 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOALQUILFURANOS

71 SOLICITANTE (S)
ALLEN & HANBURYS LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Three Colts Lane, Bethnal Green, LONDON E2 6LA Gran Bretaña

72 INVENTOR (ES)
Harry John Price, John Watson Clitheroe y John Bradshaw, británicos.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR QUALITY

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de amino-
alquilfurano con acción selectiva sobre los receptores de
histamina, a procedimientos para su preparación y a composi-
5 ciones farmacéuticas que los contienen, así como a su empleo
en terapéutica.

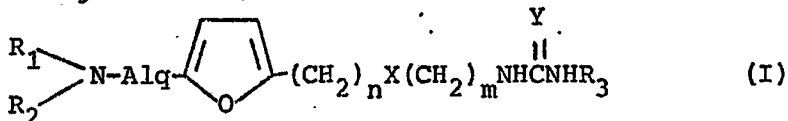
 Ash y Schild (Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1966, 27,
427) y Black y colaboradores (Nature 1972, 236, 385), han
propuesto una subdivisión de los receptores de histamina
(H-receptores) en dos grupos denominados H₁ y H₂-receptores.
10 La estimulación del músculo liso bronquial y gastrointesti-
nal es mediada a través de los receptores H₁ y estos efectos
pueden ser evitados por los antagonistas convencionales de
la histamina, tales como la mepiramina. La estimulación de
15 la secreción de ácido gástrico y del ritmo cardiaco es media-
da por los receptores H₂; estos efectos no son modificados
por la mepiramina pero son impedidos o abolidos por los anta-
gonistas H₂ como la metiamida. La histamina estimula a los
receptores H₁ y H₂.

 Hemos encontrado que ciertos nuevos derivados de ami-
20 noalquilfurano son antagonistas H₂ selectivos, es decir, pre-
sentan inhibición de la secreción de ácidos gástricos cuando
ésta es estimulada a través de receptores H₂ de histamina
(Ash y Schild, loc. cit.). Su capacidad para impedir la se-
25 creción de jugo gástrico cuando es estimulada a través de
receptores H₂ de histamina puede ser puesta de manifiesto en
el estómago de la rata perfundido, utilizando el método des-
crito por Ghosh y Schild (Brit. J. Pharmacol. 1958, 13, 54),
30 modificado como se describe más adelante y en perros conscien-
tes equipados de bolsas Heidenhain, utilizando el mismo méto-
do que Black y colaboradores (Nature 1972, 236, 385). Los com

1 puestos de esta invención no modifican las contracciones
inducidas por la histamina del músculo liso gastrointesti-
nal aislado.

5 Los compuestos con actividad bloqueadora H₂ de la
histamina pueden ser utilizados en el tratamiento de las
condiciones donde se ha producido una hipersecreción de
ácidos gástricos, v.g. en las úlceras gástricas y pépticas
y en el tratamiento de las condiciones alérgicas donde la
histamina es un mediador conocido. Pueden ser utilizados,
10 solos o en combinación con otros ingredientes activos, en
el tratamiento de los estados alérgicos e inflamatorios co-
mo la urticaria.

Por lo tanto, la invención proporciona compuestos
de fórmula general (I):



y sales fisiológicamente aceptables, N-óxidos e hidratos
de los mismos, donde

20 R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan
hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior,
aralquilo o alquilo inferior interrumpido por
un átomo de oxígeno o un grupo -N-, donde R₄ representa
 $\begin{array}{c} | \\ R_4 \end{array}$

25 hidrógeno o alquilo inferior o bien R₁ y R₂, junto con
el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden for-
mar un anillo heterocíclico que puede contener otros he-
teroátomos seleccionados entre O y -N-;

30 R₃ es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alco-
xialquilo;

1

X es $-\text{CH}_2-$, O o S;

Y representa =S, =O, =NR₅ o =CHR₆;

Alq representa una cadena alquilénica lineal o ramificada,
de 1 a 6 átomos de carbono;

5

R₅ es H, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, alquilsulfo-
nilo o arilsulfonilo;

R₆ representa nitro, arilsulfonilo o alquilsulfonilo;

m es un número entero de 2 a 4 y

n es 1 o 2 o cuando X = S o $-\text{CH}_2-$, n es 0, 1 o 2.

10

El término "inferior" cuando se aplica a los grupos
alquilo significa que el grupo contiene preferiblemente de
1 a 8 átomos de carbono y cuando se aplica a los grupos alque-
nilo significa que el grupo contiene preferiblemente de 3 a 6
átomos de carbono. El término "arilo" como grupo o parte de
un grupo significa preferiblemente fenilo o fenilo sustitui-
do, por ejemplo con alquilo, alcoxi o halógeno.

15

Los compuestos de esta invención tienen la ventaja de
que se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de
partida fácilmente accesibles.

20

Todos los compuestos de fórmula (I) pueden presentar
tautomerismo y se pretende que la fórmula cubra todos tautó-
meros. Cuando Alq representa un grupo alquileno de cadena ra-
mificada, puede haber isómeros ópticos y se pretende que la
fórmula cubra todos los diastereoisómeros y enantiómeros
ópticos.

25

En una clase preferida de compuestos de esta inven-
ción, los siguientes grupos tienen los significados indicados:

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo,
fenilalquilo, dialquilaminoalquilo o, junto con el átomo
de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico saturado de

30

1 5 o 6 miembros, v.g. morfolino, piperidino, pirrolidino y N-alquilpiperazino;

Alq representa una cadena alquilénica lineal de 1 a 4 átomos de carbono;

5 Y es =S, =O, =CHNO₂ o =NR₅, donde R₅ es hidrógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, alquilsulfonilo o bencenosulfonilo;

X, m, n y R₃ tienen el significado dado anteriormente.

10 En una clase especialmente preferida de compuestos de esta invención, los siguientes grupos tienen los significados indicados:

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o fenetilo o junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de pirrolidina;

15 Alq representa una cadena alquilénica de 1 a 3 átomos de carbono;

Y es =S, =CHNO₂ o =NR₅, donde R₅ es nitro, ciano, metilsulfonilo o bencenosulfonilo;

20 R₃ representa hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, propenilo o alcóxialquilo de 3 átomos de carbono;

n + m es 3 o 4 y

X es el definido anteriormente.

25 En otra clase preferida de compuestos de acuerdo con la invención, los siguientes grupos tienen los significados indicados:

R₁ y R₂ representan independientemente H, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenetilo o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de pirrolidina;

30 Alq representa un grupo alquileno de 1 a 3 átomos de carbono;

Y es =S, =CHNO₂ o =NR₅, donde R₅ es nitro, ciano, metilsulfo

1 nilo o bencenosulfonilo;

X es S o $-\text{CH}_2-$;

R_3 es hidrógeno, metilo o metoxietilo;

n es 1 y m es 2 o 3.

5

En otra clase especialmente preferida de compuestos de acuerdo con la invención, los siguientes grupos tienen los significados indicados:

R_1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R_2 es metilo o etilo;

10.

Alg representa un grupo metileno;

Y es $=\text{NCN}$, $=\text{NNO}_2$ o $=\text{CHNO}_2$;

R_3 es hidrógeno o metilo;

X es S o $-\text{CH}_2-$;

n es 1 y m es 2.

15

Son compuestos específicos especialmente preferidos los siguientes:

N-{2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metiltiourea

20

N-ciano-N'-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N''-metilguanidina

N{2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

N-ciano-N'-{2- {{{5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N''-metilguanidina

25

N-{2- {{{5-(dietilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

N-{2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-(2-metoxietil)-2-nitro-1,1-etenodiamina

30

N-{2- {{{5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

1 N- {3- {5- (dimetilamino)metil-2-furanil} tio} propil} -N'-metil-
2-nitro-1,1-etenodiamina

N- {2-{{{ 5- (etilmetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} etil}-
N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

5 N- {2-{{{ 5- (dimetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} etil} -N'-
nitroguanidina

N- {2- {{{5- (dimetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} etil} -N'-
metanosul fonil-N"-metilguanidina

10 N- {4- {5- (dimetilamino)metil-2-furanil} butil} -N'-metil tio-
urea

N-bencenosul fonil-N'- {2- {{{5- (dimetilamino)metil-2-furanil}
metil} tio} etil} -N"-metilguanidina

N- {5- {5- (dimetilamino)metil-2-furanil} pentil} -N'-metil-2-
nitro-1,1-etenodiamina

15 N-ciano-N'- {5- {5- (dimetilamino)metil-2-furanil} pentil} -N'-
metilguanidina

N- {4- {5- (dimetilamino)metil-2-furanil} butil} -N'-metil-2-ni-
tro-1,1-etenodiamina

20 N-ciano-N'- {4- {5- (dimetilamino)metil-2-furanil} butil} -N"-
metilguanidina

N- {2-{{{ 5- {3- {dimetilamino} propil}-2-furanil} metil} tio} etil}-
N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

N- {2-{{{ 5- {2- (dimetilamino) etil} amino} metil-2-furanil} metil}
tio} etil} -N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina.

25 Los compuestos de esta invención forman fácilmente sales
fisiológicamente aceptables. Estas sales incluyen las forma-
das con ácidos orgánicos e inorgánicos como hidrocloruros, hi-
drobomuros y sulfatos. Son sales de ácidos orgánicos especial-
mente útiles las formadas con ácidos monocarboxílicos o dicar-
30 xílicos alifáticos. Son ejemplos de estas sales los acetatos.

1 maleatos y fumaratos. Los compuestos también pueden formar hidratos. Como se ha indicado, los compuestos de la invención también incluyen los N-óxidos, donde R_1 y R_2 son ambos distintos de hidrógeno.

5 Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía oral, tópica o parenteral o por supositorios, de las cuales la vía preferida es la oral. Pueden ser empleados en forma de la base o como sal fisiológicamente aceptable. En general irán asociados a un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéutica.

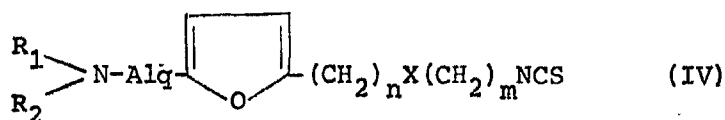
10 Los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con otros ingredientes activos, v.g. antihistamínicos convencionales si es necesario. Para administración oral, la composición farmacéutica puede encontrarse convenientemente en forma de cápsulas o tabletas, que pueden ser tabletas de liberación lenta. La composición también puede adoptar la forma de grageas o puede encontrarse en forma de jarabe. Las preparaciones tópicas adecuadas son unguentos, lociones, cremas, polvos y pulverizaciones.

15 Una dosis diaria conveniente por vía oral sería del orden de 100 mg a 1,2 g al día, en forma de dosis unitarias conteniendo de 20 a 200 mg por dosis. Un régimen conveniente en el caso de una tableta de liberación lenta sería dos o tres veces al día.

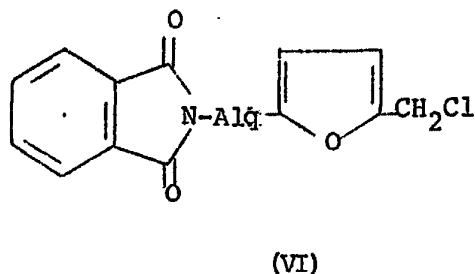
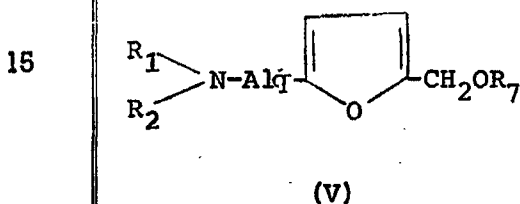
20 La administración parenteral puede realizarse por inyección a intervalos o como infusión continua. Las soluciones para inyección pueden contener de 10 a 100 mg/ml de ingrediente activo.

30 Para aplicación tópica puede utilizarse una pulve-

1 disulfuro de carbono y después se hace reaccionar con un
éster clorofórmico, v.g. cloroformiato de etilo, para for-
mar un isotiocianato (IV) que después se hace reaccionar con
una amina R_3NH_2 , preferiblemente en un alcohol como disol-
5 vente, v.g. etanol.

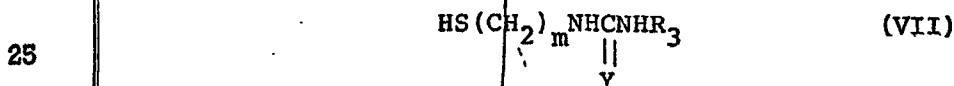


10 En otro procedimiento, pueden prepararse compuestos
donde X es azufre y n es 1 y cuando R_1 y R_2 son ambos hidró-
geno Y es distinto de $=CHNO_2$, a partir de un material de par-
tida de fórmulas (V) o (VI):



(R_7 puede ser hidrógeno o un grupo acilo como acetilo o p-
nitrobenzoílo).

20 Si R_1 y R_2 en los productos son ambos hidrógeno,
pueden estar protegidos en un compuesto de fórmula (V), por
ejemplo en forma de grupo ftalimido. Los compuestos anterior-
es pueden reaccionar con un tiol de fórmula (VII):

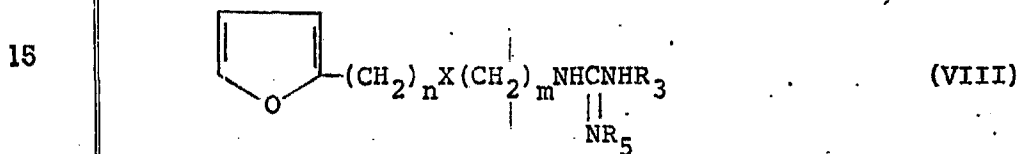


25 con la desprotección subsiguiente cuando sea apropiado. Cuan-
do se emplea el compuesto de fórmula (V), la reacción se lle-
va a cabo preferiblemente a $0^\circ C$ en ácido clorhídrico concen-
30 trado. Cuando se emplea un compuesto de fórmula (VI), la reac-
ción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente en un

1 disolvente orgánico, v.g. dimetilformamida. El compuesto
clorometílico (VI) puede ser preparado a partir del correspon-
diente alcohol utilizando, por ejemplo, cloruro de tionilo
o ácido clorhídrico concentrado.

5 Los productos donde Y es un grupo NCN pueden ser
preparados a partir de los compuestos de fórmula I donde Y
es azufre, calentando estos últimos compuestos con una ciana-
mida de un metal pesado, por ejemplo de plata, plomo, cadmio
o mercurio, preferiblemente en solución acuosa.

10 Los compuestos de la invención donde Y es =NR₅ y
Alq es un grupo metileno o una cadena alquilénica ramifica-
da, también pueden ser preparados a partir de los compuestos
de fórmula (VIII):



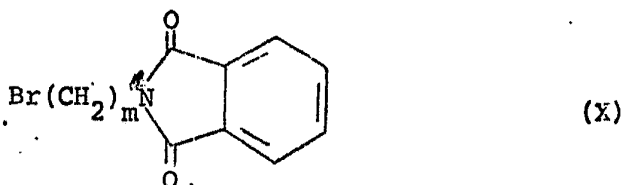
20 mediante una reacción de Mannich, utilizando un aldehído -
apropiado y una amina secundaria o una sal de una amina -
primaria o una amina secundaria. Por ejemplo, el grupo
(CH₃)₂NCH₂- puede ser introducido empleando dimetilamina y
formaldehído. El procedimiento puede llevarse a cabo hacien-
do reaccionar la sal amínica con formaldehído acuoso y el
compuesto de fórmula (VIII) o sometiendo a reflujo la sal
amínica con paraformaldehído y el compuesto de fórmula (VIII).

25 En la discusión anterior de los procedimientos ade-
cuados para la producción de los compuestos de esta invención,
se ha hecho referencia a las aminas primarias de fórmula II.
Estas aminas son compuestos nuevos y la invención incluye di-
chos compuestos. Estos intermediarios pueden prepararse por
30 diversos procedimientos que se describen más adelante.

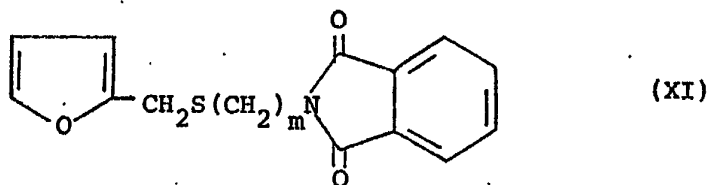
1 Las aminas de fórmula (II) donde X es S y n es 1
pueden ser preparadas a partir del furfuriltiol de fórmula
(IX):



por reacción con una ω -bromoalquilftalimida (X):



El grupo $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \text{N-Alq}$ puede ser introducido en el com-
puesto resultante de fórmula (XI):

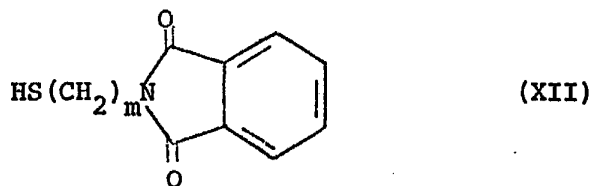


por ejemplo mediante una reacción de Mannich.

20 Separando el grupo protector por ejemplo por reac-
ción con hidrato de hidrazina, se obtiene una amina de fór-
mula (II).

25 En otro procedimiento alternativo para obtener las
aminas de fórmula (II) donde X es S y n es 1, puede utilizar-
se cloruro de 2-furfurilo como material de partida. La reac-
ción entre el cloruro de furfurilo y un ω -aminoalquiltiol don-
de el grupo amino está protegido, por ejemplo en forma de
ftalimida (XII):

1

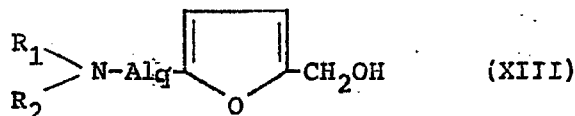


5

da lugar a la formación de un intermediario de fórmula (XI). Este se trata como se ha descrito antes para dar una amina de fórmula (II).

10

Otro procedimiento para obtener las aminas (II) donde X es S y n es 1 utiliza un material de partida de fórmula (XIII):



15

Este compuesto puede ser tratado en condiciones ácidas, con un ω -aminoalquiltiol, donde el grupo amino puede estar protegido si se desea. Alternativamente, el compuesto de fórmula (XIII) puede ser convertido en el correspondiente acetato antes de la reacción, en condiciones básicas, con el ω -aminoalquiltiol.

20

Las aminas primarias de fórmula (II) (excepto aquellas donde X = S y n = 0) pueden ser preparadas por reacción de furano con butil-litio, para producir un derivado de litio (XIV):

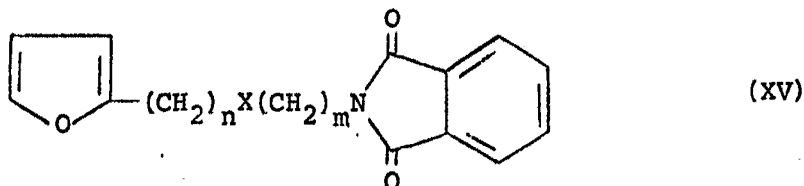
25



30

que después se hace reaccionar consecutivamente con (i) un α,ω -dihalo-compuesto, $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{Hal}$ (donde Hal es cloro, bromo o yodo) y (ii) ftalimida potásica. El producto de la reacción de fórmula (XV):

1



5

se somete después, por ejemplo, a una reacción de Mannich y se desprotege por reacción con hidrato de hidrazina, por ejemplo.

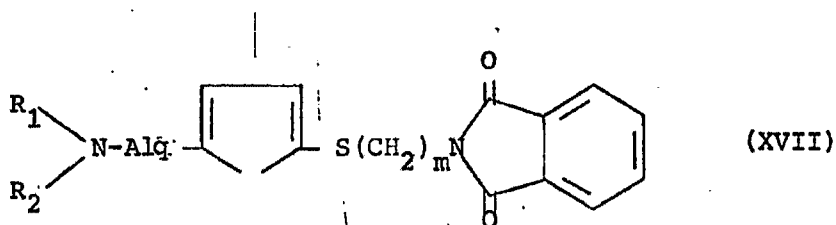
Los intermediarios donde X es S y n es 0 pueden prepararse a partir de un furano de fórmula (XVI):

10



donde ni R_1 ni R_2 son hidrógeno, por reacción con litio y azufre elemental, seguido de reacción con una ω -bromoalquilftalimida (X). El producto resultante de fórmula (XVII):

15



20

puede hacerse reaccionar después con hidrato de hidrazina para separar el grupo protector.

La producción de un intermediario donde X es un átomo de oxígeno y n es 1 implica la reacción de un alcohol de fórmula (XIII), en un disolvente como dimetilformamida, con un compuesto $\text{Hal}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, donde Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, en presencia de una base, especialmente t-butóxido potásico.

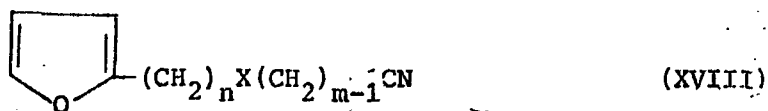
25

Los intermediarios de fórmula II donde m es 2 y X es S u O también pueden ser preparados empleando etilenimina. Este compuesto se hace reaccionar con un compuesto de fórmu-

30

1 la XIII o con el tiol isostérico.

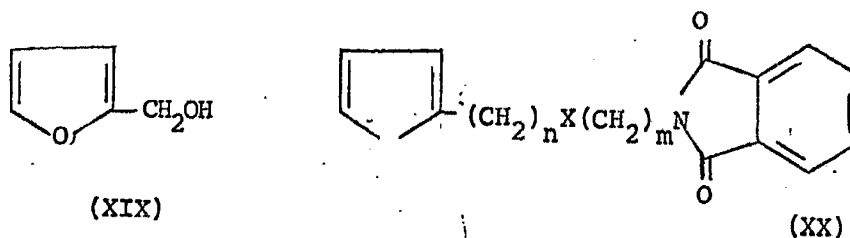
Las aminas de fórmula II también pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVIII):



donde n, m y X tienen los significados dados anteriormente.

Se lleva a cabo una reacción de Mannich sobre este compuesto nitrílico, seguida de reducción con hidruro de litio y aluminio, para dar un compuesto de fórmula II.

10 Cuando se utiliza la reacción de Mannich, el grupo $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \text{N-Alq}$ puede ser introducido en cualquier etapa conveniente pero la reacción se lleva a cabo preferiblemente sobre compuestos de fórmula (XIX) o (XX):

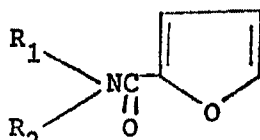


20 La reacción de Mannich, empleando un aldehído y una amina apropiados, se utiliza para preparar compuestos donde Alq representa un grupo metileno o un grupo alquileo de cadena ramificada. Cuando Alq representa metileno, se emplea formaldehído.

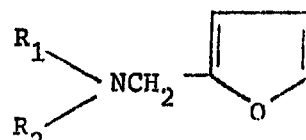
25 Otro procedimiento alternativo para la obtención de compuestos donde Alq es metileno utiliza ácido furan-2-carboxílico como material de partida. Este se hace reaccionar con una amina de fórmula R_1R_2NH para dar una amida de fórmula (XXI) que después se reduce, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio para dar un compuesto de fórmula (XXII):

30

1



(XXI)



(XXII)

5

Para convertir un compuesto de fórmula (XXII) en un compuesto de fórmula (XIII), el grupo hidroximetilo puede ser introducido empleando formaldehído y ácido acético.

Si R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, el grupo amino se protege durante la hidroximetilación en forma de ftalimida. Posteriormente se desprotege empleando hidrato de hidrazina.

10

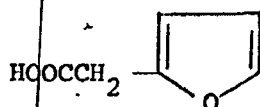
Alternativamente, cuando ni R_1 ni R_2 son hidrógeno, la hidroximetilación puede realizarse empleando butil-litio, seguido de formaldehído.

15

Cuando Alq es un grupo alquileo de cadena lineal que contiene 2 o más átomos de carbono, son aplicables los dos métodos siguientes.

Un método conveniente utilizado para los derivados etilénicos, análogo al anterior para los derivados metilénicos, utiliza el ácido carboxílico (XXIII):

20



(XXIII)

en lugar del ácido furan-2-carboxílico.

25

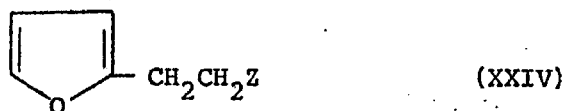
Cuando la cadena alquilénica, Alq, contiene más de 2 átomos de carbono, el derivado de litio de fórmula (XIV) puede tratarse consecutivamente con (i) un dihaloalcano de fórmula Hal-Alq-Hal, donde Hal es cloro, bromo o yodo y (ii) una amina R_1R_2NH para dar un compuesto de fórmula (XVI) donde Alq contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

30

1 Cuando R_1 y R_2 son hidrógeno, la ftalimida potásica sustituye a la amina R_1R_2NH en las dos reacciones anteriores. El producto de ambas reacciones es hidroximetilado como se ha descrito antes, seguido de desprotección cuando
5 sea apropiado, para dar un compuesto de fórmula (XIII).

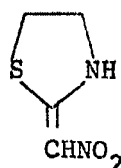
Si se desea obtener los compuestos donde R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno, los compuestos amínicos libres pueden ser convertidos en grupos amínicos sustituidos adecuados, por ejemplo empleando formaldehído y ácido fórmico por el procedimiento de Eschweiler-Clarke, para dar los
10 compuestos dimetilamino pero es preferible utilizar la amina sustituida en la etapa apropiada de la reacción.

Las aminas de fórmula (II) donde n es 2 pueden prepararse utilizando como material de partida un compuesto de fórmula (XXIV):
15



20 donde Z es un grupo saliente, v.g. tosiloxi, mesiloxi o bromo. Este compuesto se hace reaccionar con un ω -ftalindi-
doalquiltiol de fórmula (XII). El compuesto resultante se somete después a una reacción de Mannich y posteriormente se desprotege para obtener la amina deseada de fórmula II.

25 En la producción de los compuestos de la invención puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula V con un
tiol de fórmula VII, donde Y puede ser, entre otros, $=CHNO_2$. Los compuestos de fórmula (VII) donde Y es $=CHNO_2$ y m es 2
30 pueden prepararse a partir de una tiazolidina intermedia de fórmula:



(XXV)

1
5
por reacción con una amina R₃NH₂. La tiazolidina (XXV) puede prepararse a partir de cisteamina y un compuesto bis-metiltio (XXVI):



(XXVI)

10
Los tioles de fórmula (VII) donde Y es =CHNO₂ y m es 2 son compuestos nuevos y la invención se extiende también, por lo tanto, a dichos compuestos y a los procedimientos descritos para su preparación.

15
Para que la invención sea comprendida mejor, se introducen los ejemplos siguientes a título solamente ilustrativo. Antes de los ejemplos se incluyen las Preparaciones 1 a 4 que describen la producción de los materiales de partida. Los Ejemplos A a L ilustran la preparación de aminas de fórmula II e intermediarios similares y los Ejemplos 1 a 32 ilustran la preparación de compuestos de fórmula I. El Ejemplo 33 ilustra una composición farmacéutica.

20
PREPARACION 1

(a) 5-(Metilamino)metil-2-furanmetanol

25
30
Se agita a 0-3° durante 3 horas una mezcla de 49 g de 2-furanmetanol, 51,5 g de hidrocioruro de metilamina y 50 ml de una solución de formaldehido al 36 % y después se deja en reposo durante 16 horas. Se agrega un exceso de carbonato sódico y la suspensión se extrae con acetato de etilo. Después de separar el disolvente, se destila el residuo para dar 36,2 g de 5-(metilamino)metil-2-furanmetanol, p.e. 111-

1 113° (0,2 mm).

De forma similar se preparan, a partir de 2-furanmetanol y el correspondiente hidrocloreuro de amina, los compuestos siguientes:

5 (b) 5- {(2-feniletíl)amino}metil-2-furanmetanol. Aceite, Rf 0,45 (sílice/acetona). RMN (CCl₄): 7,29, s ancho (4H), 6,8 s (2H), 6,40 s (2H), 5,62 s (2H), 4,0 s ancho (2H), 2,87 s (5H).

10 (c) 5- {(1-metiletíl)amino}metil-2-furanmetanol. Aceite, Rf 0,55 (sílice/metanol).

Análisis para C₉H₁₅NO₂:

Encontrado: C, 63,35; H, 8,78; N, 8,09

Calculado : C, 63,88; H, 8,94; N, 8,28 %

15 (d) 5-(etilmetilamino)metil-2-furanmetanol. Rf 0,32 (sílice/acetona). RMN (CDCl₃): 8,93 t (3H), 7,80 s (3H), 7,55 q (2H), 6,50 s (2H), 6,33 s ancho (1H), 5,47 s (2H), 3,80 m (2H).

20 (e) bis-maleato de 5- {(2-(dimetilamino)etil)amino}metil-2-furanmetanol, p.f. 119-121°C

PREPARACION 2

5-{2-(N,N-dimetilamino)etil}-2-furanmetanol

25 Se calientan a 70° durante 5 horas, 9,8 g de N,N-dimetil-2-furanmetanamina, 17,5 g de formaldehído acuoso al 30 % y 18 ml de ácido acético glacial. Se enfría la mezcla de reacción, se basifica con hidróxido sódico y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se destilan para dar un aceite, p.e. 90-100°C (0,5 mm). Encontrado: C, 64,0; H, 8,9; N, 8,0. C₉H₁₅NO₂ requiere: C, 63,9; H, 8,9; N, 8,2 %.

30

1

PREPARACION 3

2-{1-(4-Bromobutil)}furano

5

Se añaden 375 ml de n-butil-litio 1,6M en hexano a una solución de 40,8 g de furano en 375 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla se agita a 40° durante 3 horas. Después se añaden 129,6 g de 1,4-dibromobutano a -30° y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Por destilación del extracto se obtiene un líquido incoloro transparente, p.e. 60-62°, 0,5 mm Hg.

10

N,N-Dimetil-4-(2-furanil)butanamina

15

Se añaden 56 g de dimetilamina a una solución de 82 g de 2-{1-(4-bromobutil)}furano en 500 ml de tolueno. La solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 días y después se acidula con ácido clorhídrico. Se separa la capa ácida, se lava con éter, se basifica con hidróxido sódico y se extrae con éter. El extracto etéreo se destila para dar un aceite incoloro transparente, p.e. 55-58°, 0,8 mm Hg. El hidrocloreuro funde a 133-136°. Encontrado: C, 59,01; H, 9,02; N, 6,87. Calculado para $C_{10}H_{17}NO.HCl$: C, 58,96; H, 8,91; N, 6,88 %.

20

5-[4-(Dimetilamino)butil]-2-furanmetanol

25

(a) Se añaden 125 ml de n-butil-litio 1,6M en n-hexano a una solución enfriada con hielo de 33,4 g de N,N-dimetil-4-(2-furanil)butanamina en 125 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después se añaden 6,0 g de paraformaldehido y la mezcla se agita durante una hora más. La reacción se apaga con agua y se extrae con cloroformo. Se destilan los extractos orgánicos para dar un aceite incoloro transparente, p.e. 100-105°, 0,1 mm Hg,

30

1 p.f. 26-28,5°. Encontrado: C, 67,09; H, 10,01; N, 7,06. Cal-
culado para $C_{11}H_{19}NO_2$: C, 66,97; H, 9,71; N, 7,10 %.

De forma similar se preparan:

5 (b) 5- {3- (dimetilamino)propil}-2-furanmetanol, p.e. 166°/0,08
mm Hg, p.f. \sim 24°. Encontrado: C, 64,66; H, 9,36; N, 7,39.

Calculado para $C_{10}H_{17}NO_2 \cdot 1/5H_2O$: C, 64,28; H, 9,39; N, 7,50 %.

PREPARACION 4

Etanoato de {5-{4-{N,N'-dimetilamino}butil}-2-furanil}metilo

10 Se agita a la temperatura ambiente, durante 24 horas,
una mezcla de 4,9 g de 5-{4-(dimetilamino)butil}-2-furanometa-
nol, 25 g de anhídrido acético y 10 g de acetato sódico fun-
dido y pulverizado en 25 ml de benceno. La mezcla de reacción
se diluye con 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo.
15 Se destilan los extractos combinados para dar un aceite inco-
loro transparente, p.e. 100°, 0,5 mm Hg. Encontrado: C, 65,62;
H, 9,03; N, 5,95. Calculado para $C_{13}H_{21}NO_3$: C, 65,24; H, 8,85;
N, 5,85 %.

EJEMPLO A

20 (a) 2- {{{5- (Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina

25 Se añaden gota a gota 15,5 g de 5-(dimetilamino)metil-
2-furanmetanol a una solución agitada y enfriada con hielo
de 11,36 g de hidrocloreuro de cisteamina en 40 ml de ácido clor-
hídrico concentrado. Después de permanecer en reposo a 0° du-
rante 18 horas, se agrega un exceso de carbonato sódico anhidro
y el sólido resultante se extrae con éter dietílico. Por separa-
ción del disolvente seguida de destilación del residuo se obtie-
nen 11,6 g de 2- {{{5- (dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}
etanamina, p.e. 104-106° (0,1 mm). Picrato, p.f. 142-144°.

30 De forma similar se preparan, a partir de los correspon-
dientes furanmetanoles e hidrocloreuro de cisteamina, los siguien

1

tes compuestos:

(b) 2-{{{ 5-(metilamino)metil-2-furanil} metil} tio}etanamina, monopicrato p.f. 116-118°

5

(c) 2- {{{5- {(1-metiletil)amino}metil-2-furanil} metil} tio} etanamina, aceite, Rf 0,4 (sílice/metanol: 0,880N amoniacoco 79:1)

(d) 2- {{{5-(dietilaminometil)-2-furanil} metil} tio}etanamina, p.e. 134-135° (1 mm)

10

(e) 2- {{{5-(1-piperidinil)metil-2-furanil} metil} tio}etanamina, aceite, Rf 0,37 (sílice/metanol: 0,880N amoniaco 79:1)

(f) dihidrocloruro de 2-{{{ 5-(aminometil)-2-furanil} metil} tio}etanamina, p.f. 222-224° (desc.)

15

(g) N-{5-{{{ (2-aminoetil) tio}metil}-2-furanil} metil} bencenoetanamina. Aceite, Rf 0,33 (sílice/metanol: 0,880N amoniaco 79:1)

(h) 2- {{{5-{2-(dimetilamino)etil}-2-furanil} metil} tio} etanamina, p.e. 150-155° (0,04 mm)

20

(i) 2- {{{5- {3-(dimetilamino)propil}-2-furanil} metil} tio} etanamina, p.e. 150° (0,05 mm)

(j) 2- {{{ 5-(etilmetilamino)metil-2-furanil} metil} tio}etanamina, Rf 0,34 (sílice/metanol: 0,880N amoniaco 79:1)

(k) 2- {{{5- {(2-dimetilaminoetil)amino}metil-2-furanil} metil} tio} etanamina, trimaleato p.f. 132-135°

25

(l) 2- {{{5-(1-pirrolidino)metil-2-furanil} metil} tio} etanamina, bisoxalato p.f. 136,5-138,5°.

EJEMPLO B

2- {{{5-{4-(Dimetilamino)butil}-2-furanil} metil} tio} etanamina

30

Se añaden 4,5 g de hidrocloreuro de cisteamina a una solución enfriada de 8,98 g de t-butóxido potásico en 125 ml

1 de dimetilformamida seca. La mezcla se agita durante 20 minu-
tos y se añaden 9,6 g de etanoato de {5-{4-(dimetilamino)bu-
til}-2-furanil}metilo. La mezcla de reacción se calienta a
5 90° durante 4 horas, se vierte en una mezcla de agua de
hielo y se extrae con cloroformo. Por destilación del extrac-
to orgánico se obtiene un aceite amarillo que, después de
cromatografiado en columna de sílice, empleando metanol/amo-
niaco 0,880N (9:1) como eluyente y destilando, forma un acei-
te incoloro, p.e. 140°/0,05 mm Hg. Encontrado: C, 60,81; H,
10 9,86; N, 10,44. Calculado para C₁₃H₂₄N₂OS: C, 60,91; H, 9,44;
N, 10,93 %.

EJEMPLO C

2-{{2-(2-Furanil)etil}tio}etil-1H-isoindol-1,3(2H)diona

15 Se añaden poco a poco 0,155 g de hidruro sódico al 80 %
a una solución de 1,03 g de 2-ftalimido-etanotiol en dimetil-
formamida seca a 0°. Al cabo de 20 minutos, se añade gota a
gota una solución de 1,33 g de 4-metilbencenosulfonato de
2-furanoetanol en dimetilformamida seca y la solución se agita du-
rante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla se vierte
20 en agua de hielo y se aislan 1,3 g de 2-{{2-(2-furanil)etil}
tio}etil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en forma de sólido blanco
p.f. 53-55° .

EJEMPLO D

25 (a) 2-{2-{{(2-Furanil)metil}tio}etil}-1H-isoindol-1,3-(2H)-
diona

30 Se añaden poco a poco 1,58 g de hidruro sódico al 80 %
a una solución de 6 g de furfurilmercaptano en 50 ml de di-
metilformamida seca. Al cabo de 30 minutos se agrega una so-
lución de 16,71 g de 2-bromoetilftalimida en 65 ml de dime-
tilformamida seca y la solución se calienta a 110° durante

1 2 días. Después de separar los disolventes, el residuo se lava
5 con agua y se extrae con acetato de etilo. Se combinan los
extractos en acetato de etilo, se separa el disolvente y el
residuo se recristaliza en ciclohexano para dar 2-{2-[(2-
furanil)metil]tio}etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, p.f. 62-
63° (7,8 g).

De forma similar se preparan, a partir de ω -bromoal-
quiltalimida y furfurilmercaptano, los siguientes compuestos:

10 (b) 2-{3-[(2-furanil)metil]tio}propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona. RMN (CDCl₃): 7,7-8,3 m (2H), 7,2-7,7 m (2H),
6,29 s (2H), 6,23 t (2H), 3,7 m(2H), 2,7 m (1H), 2,4
m (4H).

15 (c) 2-{4-[(2-furanil)metil]tio}butil}-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona. RMN(CDCl₃): 8-8,5 m (4H), 7,49 t (2H), 6,33 m
(4H), 3,7 m (2H), 2,7 m (1H), 2,3 m (4H).

EJEMPLO E

(a) 2-{2-[(5-(Dimetilamino)metil-2-furanil)metil]tio}etil}-
1H-isoindol-1,3(2H)-diona

20 Se calienta en un baño de vapor, durante 9 horas, una
mezcla de 10 g de 2-{2-[(2-furanil)metil]tio}etil}-1H-iso-
indol-1,3(2H)-diona, 3,1 g de cloruro de dimetilamonio y 3 ml
de una solución de formaldehído al 36 % en 50 ml de ácido
acético. Se enfría la solución y se separa el disolvente a
25 vacío. El residuo se basifica con hidróxido sódico 5N y se
extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se trata con
carbón activo, se seca y evapora para dar un aceite que se
purifica por cromatografía en columna (sílice/etanol: aceta-
30 to de etilo 1:1). (5,7 g), Rf 0,4. RMN(CDCl₃/DMSO): 7,71 s
(6H), 7,22 t (2H), 6,52 s (2H), 6,2 s (2H), 6,1 t (2H), 3,8 m
(2H), 2,2 m (4H).

1 De forma similar se preparan, a partir de 2-{ω-{{(2-furanil)metil}tio}alquil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, las correspondientes aminas y formaldehido, los siguientes compuestos:

5 (b) 2-{2-{{5-{{(1-pirrolidinil)metil}-2-furanil}metil}tio}etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. RMN (CDCl₃): 8-8,4 m (4H), 7-7,6 m (6H), 6-6,5 m (6H), 3,7-4,0 m (2H), 2-2,4 m (4H)

10 (c) 2-{3-{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. Rf 0,45 (sílice/metanol)

15 (d) 2-{4-{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}butil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. Rf 0,26 (sílice/metanol). RMN (CDCl₃): 8,85 m (4H), 7,7 s (6H), 7,42 t (2H), 6,52 s (2H), 6,29 m (4H), 3,9 m (2H), 2-2,4 m (4H)

20 (e) 2-{2-{{5-{{(4-metil-1-piperazinil)metil}-2-furanil}metil}tio}etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. RMN (CDCl₃): 7,75 s (3H), 7,52 s (8H), 7-7,5 m (2H), 6,5 s (2H), 6-6,3 m (4H), 3,85 m (2H), 2-2,4 m (4H)

25 (f) 2-{2-{{5-{{(4-morfolinil)metil}-2-furanil}metil}tio}etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. RMN (CDCl₃): 7,54 m (4H), 7,24 m (2H), 6,50 s (2H), 6,22 m (8H), 3,8 m (2H), 2,0-2,4 m (4H)

EJEMPLO F

25 2-{2-{{2-{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}etil}tio}etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

30 Se calienta a reflujo en etanol una mezcla de 0,5 g de 2-{{2-(2-furanil)etil}tio}etil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, 0,27 g de hidrocloreuro de dimetilamina y 0,102 g de paraformaldehido. Al cabo de 5 horas, se añaden 0,27 g más de hidro

1 cloruro de dimetilamina y 0,102 g de paraformaldehído y se
continúa calentando durante 16 horas más. Se separa el disol-
vente, se basifica el residuo y se extrae con acetato de
5 etilo para dar un aceite que, después de cromatografía en
columna (sílice/metanol) da 0,43 g de 2-{{2-{{2-{{5-(dimetil-
amino)metil-2-furanil}etil}tio}etil}}-1H-isoindol-1,3(2H)-
diona en forma de aceite amarillo pálido. Análisis: Encontra-
do: C, 61,48; H, 6,13; N, 7,63. $C_{19}H_{22}N_2O_3S \cdot 3/4H_2O$ requiere:
10 C, 61,35; H, 6,37; N, 7,53 %.

EJEMPLO G

2-{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metoxi}etanamina

Vía (i)

15 A una solución de 6,2 g de 5-(dimetilamino)metil-2-fu-
ranmetanol y 2,82 g de etilenimina en tetrahidrofurano seco
se añade una solución de 11,6 g de ácido metanosulfónico en
40 ml de tetrahidrofurano. Se evapora la solución y el re-
siduo oleoso se calienta a 98-100° durante 10 minutos. Al
cabo de 18 horas, se añaden 60 ml de hidróxido sódico 5N y
20 la solución se evapora a sequedad. Se añade sulfato sódico
anhidro y 150 ml de acetato de etilo y al cabo de 2 horas se
filtra la suspensión, se trata con carbón activo decolorante
y se evapora. El aceite resultante se cromatografía sobre
sílice, primero con metanol-amoniaco 0,88N 79:1, desprecian-
do el eluato y segundo con metanol-amoniaco 0,88N 19:1. Este
25 eluato se evapora para dar un aceite del que se obtiene el
bis-oxalato de 2-{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metoxi}
etanamina (de etanol) (0,2 g, p.f. 125-128°).

Vía (ii)

30 Una solución de 6,25 g de hidrocloreuro de 2-cloroetil-
amina en dimetilformamida seca se añade gota a gota a una so-

1 lución enfriada y agitada de 8,96 g de t-butoxido potásico
y 12,4 g de 5-(dimetilamino)metil-2-furanmetanol en el mis-
mo disolvente. Al cabo de 2 horas se separa el disolvente y
el residuo se basifica y se extrae con acetato de etilo.
5 Después de separar el disolvente, el residuo se trata en
etanol con ácido oxálico etanólico. La sal cristalina se
recristaliza en etanol para dar 3,05 g de bis-oxalato de 2-
{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metoxi}etanamina, p.f.
130-133°.

10 De forma similar se prepara por la Vía (ii) el siguien-
te compuesto:

(b) bis-oxalato de 2-{{5-(metilamino)metil-2-furan}metoxi}
etanamina, p.f. 162-164°.

EJEMPLO H

15 (a) 2-{4-(2-Furanil)butil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se agita a la temperatura ambiente una mezcla de
406 mg de 2-{1-(4-bromobutil)}furano y 370 mg de ftalimida
potásica en dimetilformamida seca, durante la noche. Se vier-
te la solución en agua de hielo y el sólido blanco resultan-
te se filtra, se seca y se recristaliza en cloroformo/éter
de petróleo (p.e. 60-80°) para dar 430 mg de microcristales
blancos de 2-{4-(2-furanil)butil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
p.f. 61-63°.

25 De forma similar se prepara:

(b) 2-{5-(2-furanil)pentil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, p.f.
54-56°.

EJEMPLO I

30 (a) 2-{4-{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}butil}-1H-isoindol-
1,3(2H)-diona

En 100 ml de etanol absoluto se calientan a reflujo

1 5,38 g de 2-{4-(2-furanil)butil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
1,2 g de paraformaldehido y 3,26 g de hidrocioruro de dime-
tilamina. Al cabo de 6 horas, se añaden otros 0,6 g de pa-
5 raformaldehido y 1,6 g de hidrocioruro de dimetilamina y se
continúa calentando durante 20 horas más. Se separa el di-
solvente, el residuo se basifica fuertemente con hidróxido
sódico 5N, se extrae con acetato de etilo y se evapora la
capa orgánica. El producto crudo se purifica por cromatogra-
10 fía en columna para dar 3,25 g de un aceite ambarino, Rf 0,4
sílice/metanol. RMN (CDCl₃): 8-8,6 m (4H), 7,75 s (6H), 7,3
m (2H), 6,55 s (2H), 6,3 m (2H), 4,0 m (2H), 1,9-2,4 m (4H).

De forma similar se prepara:

15 (b) 2- [5-{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}pentil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. Cromatografía en capa fina: Rf 0,4 sílice/metanol. RMN: 8,0-8,8 m (6H), 7,70 m (6H), 7,37 t (2H), 6,52 s (2H), 6,30 t (2H), 4,0 m (2H), 2,2 m (4H).

EJEMPLO J

5-(Dimetilamino)metil-2-furanpropanamina

20 Se calientan a reflujo durante 24 horas 1,21 g de
furanpropionitrilo, 1,62 g de hidrocioruro de dimetilamina
y 0,7 g de paraformaldehido en 20 ml de etanol. Se separan
los disolventes y el residuo se basifica a pH 12 y se extrae
con acetato de etilo. Después de separar los disolventes, el
25 aceite residual se purifica por cromatografía en columna
(sílice/metanol) y se aíslan 0,6 g de 5-(dimetilamino)metil-
2-furanpropionitrilo, Rf 0,55 (sílice/metanol).

30 Se añaden gota a gota y agitando 6,0g del nitrilo en
40 ml de éter seco a 2,0 g de hidruo de litio y aluminio en
éter a 0°. Por adición de agua, seguida de separación de los
disolventes, se obtiene, después de cromatografiar en columna,

1 3,33 g de 5-(dimetilamino)metil-2-furanpropanamina en forma de aceite pálido. RMN (CDCl₃): 8,2 m (2H), 7,6 s ancho (2H), 7,75 s (6H), 7,30 m (4H), 6,60 s (2H), 4,0 m (2H).

EJEMPLO K

5 2-{3-[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]tio]propil}}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

10 Se añaden poco 1,9 g de azufre a una solución de 7,5 g del derivado de litio de N,N-dimetilfuranmetanamina a -40°. La mezcla se agita a -10° durante 20 minutos y se añaden 16 g de 2-(3-brómopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. La mezcla se deja a 0° durante la noche, se separa el disolvente a vacío y el residuo en acetato de etilo se filtra y se extrae con ácido sulfúrico 2N. Se basifica la capa acuosa, se extrae de nuevo con acetato de etilo y se seca la fase orgánica. Por separación del disolvente se obtiene un sólido cristalino que recristaliza en etanol (carbón activo) para dar 7,59 g de 2-{3-[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]tio]propil}}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, p.f. 64-65°.

EJEMPLO L

20 (a) 4-{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}butanamina

25 Se calientan a reflujo en etanol, durante 6 horas, 2,9 g de 2-{[4-(5-dimetilamino)metil-2-furanil]butil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 0,55 ml de hidrato de hidrazina. Se separa el disolvente y el residuo cristalino se disuelve en solución 5N de hidróxido sódico. Este se extrae con acetato de etilo y se separa el disolvente para dar 1,68 g del producto en forma de aceite amarillo móvil. Cromatografía en capa fina: sílice/metanol, mancha única a Rf 0,15. RMN (CDCl₃): 8,0-8,8 m (4H), 7,7 s (6H), 7,6 s ancho (2H), 7,3 m (4H), 6,58 s (2H), 4,0 m (2H).

30

1 De forma similar, se preparan a partir de la correspon
diente ftalimida:

5 (b) 5-{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}pentanamina, RMN (CDCl₃):
8,0-8,8 m (6H), 7,75 s (6H), 7,0-7,6 m (4H), 6,60 s (2H),
4,0 m (2H).

(c) 5-{{(3-aminopropil)tio}metil}-N,N-dimetilfuran-2-metana-
mina. RMN (CDCl₃): 8-8,5 m (2H), 7,75 s (6H), 7,42 t (2H),
7,25 m (2H), 6,58 s (2H), 6,3 s (2H), 3,88 s (2H).

EJEMPLO 1

10 (a) N-{2-{{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-
N'-metiltiourea

15 Se calientan a reflujo en etanol, durante 30 horas,
5,3 g de 2-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}
etil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 0,85 g de hidrato de hidra-
zina. Por evaporación del disolvente se obtiene la sal de
ftalhidrazida de 2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}
tio}etanamina.

20 Se suspende 1 g de esta sal en acetonitrilo y se aña-
den 0,21 g de isotiocianato de metilo. La suspensión se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 5 horas y a 60° duran-
te 2 horas, se filtra y se evapora para dar un aceite que se
purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol). Se
aislan 0,3 g de N-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}me-
til}tio}etil}-N'-metiltiourea en forma de aceite pálido.
25 Análisis: Encontrado: C, 49,68; H, 7,52; N, 14,22. C₁₂H₂₁N₃OS₂
requiere: C, 50,14; H, 7,37; N, 14,62 %.

De forma similar se preparan:

30 (b) N-metil-N'-{2-{{{5-(1-pirrolidinil)metil-2-furanil}metil}
tio}etil}tiourea. Análisis: Encontrado: C, 52,33; H, 7,12; N,
13,17. C₁₄H₂₃N₃OS₂.1/2H₂O requiere; C, 52,14; H, 7,50; N,

1

13,03 %.

(c) N-{4-{{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}butil}-N'-metiltiourea. Análisis: Encontrado: C, 51,69; H, 8,53; N, 12,83. $C_{14}H_{25}N_3OS_2$ requiere: C, 51,82; H, 8,08; N, 12,95 %.

5

(d) N-{3-{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}tio}propil}-N'-metiltiourea. Análisis: Encontrado: C, 49,71; H, 7,33; N, 14,35. $C_{12}H_{21}N_3OS_2$ requiere: C, 50,10; H, 7,30; N, 14,68 %.

10

(e) N-Metil-N'-(2-{{5-(4-morfolinil)metil}-2-furanil}metil}tio}etil}tiourea. Análisis: Encontrado: C, 51,26; H, 7,08; N, 12,51. $C_{14}H_{23}N_3O_2S_2$ requiere: C, 51,03; H, 7,04; N, 12,75 %.

15

(f) N-Metil-N'-(2-{{5-{{4-metil-piperazinil}metil}-2-furanil}metil}tio}etil}tiourea. Análisis: Encontrado: C, 50,93; H, 7,74; N, 15,82. $C_{15}H_{26}N_4OS_2$ requiere: C, 51,25; H, 8,03; N, 15,94 %.

20

(g) N-(2-{{2-{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}etil}tio}etil}-N'-metiltiourea. Análisis: Encontrado: C, 50,19; H, 7,20; N, 13,18. $C_{13}H_{23}N_3O_2 \cdot 0.1/2H_2O$ requiere: C, 50,32; H, 7,74; N, 13,54 %.

EJEMPLO 2

(a) N-{5-{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}pentil}-N'-metiltiourea

25

Se agitan en acetonitrilo a la temperatura ambiente, durante 24 horas, 0,5 g de 5-{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}pentanamina y 0,25 g de isotiocianato de metilo. Se separa el disolvente y el producto se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol) para dar, después de triturar con éter, N-{5-(5-(dimetilamino)metil-2-furanil}pentil}-N'-metiltiourea en forma de cristales blanquecinos, p.f. 66-69°.

30

1 De forma similar, a partir de la correspondiente amina
e isotiocianato de metilo, se preparan:

5 (b) N- {3- {{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} pro-
pil}-N'-metiltiourea. Análisis: Encontrado: C, 51,38; H,
7,93; N, 13,41. $C_{13}H_{23}N_2OS_2$ requiere: C, 51,79; H, 7,69;
N, 13,94 %.

10 (c) N- {4- {5-(Dimetilamino)metil-2-furanil} butil} -N'-metil-
tiourea. RMN $\tau(CDCl_3)$: 8-8,6 m (4H), 7,72 s (6H), 7,35 t
(2H), 6,98 d (3H), 6,2-6,8 m (4H), 4,0 d (2H), 3-3,8 m (2H).

15 (d) N- {2- {5-(Dimetilamino)metil-2-furanil} metoxi} etil} -N'-
metiltiourea. Análisis: Encontrado: C, 51,91; H, 8,14; N,
14,98. $C_{12}H_{21}N_3O_2S \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 51,40; H, 7,91; N,
14,99 %.

EJEMPLO 3

20 (a) N- {2- {{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} etil} -
N'-(2-metoxietil)tiourea

25 Se mantiene en reposo durante la noche 1,17 g de 1-(iso-
tiocianato)-2-metoxietano y 2,14 g de 2- {{{5-(dimetilamino)
metil-2-furanil} metil} tio} etanamina en acetonitrilo. Se sepa-
ra el disolvente y el aceite residual se cromatografía (síli-
ce/metanol) para dar N- {2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}
metil} tio} etil} -N'-(2-metoxietil)tiourea como aceite pálido,
Rf. 0,45. Análisis: Encontrado: C, 50,64; H, 7,51; N, 12,58.
 $C_{14}H_{25}N_3O_2S_2$ requiere: C, 50,75; H, 7,55; N, 12,69 %.

De forma similar, a partir del correspondiente isotio-
cianato y 2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} eta-
namina, se preparan:

30 (b) N- {2- {{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} etil} -
N'-(2-propenil)tiourea. Encontrado: C, 52,68; H, 7,58; N,
13,16. $C_{14}H_{23}N_3OS_2 \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 52,14, H, 7,50, N,

1

13,03 %.

5

(c) N-{2-{{{ 5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N-(1-metiletil)tiourea. Encontrado: C, 51,84; H, 7,88; N, 13,00. $C_{14}H_{25}N_3OS_2 \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 51,90; H, 8,09; N, 12,97 %.

EJEMPLO 4

N-{2-{{{ 5-(Metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metilurea

10

15

20

A una solución agitada de 1,5 g de 2-{{{ 5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina en 24 ml de acetonitrilo se agrega gota a gota una solución de 0,45 g de isocianato de metilo en 15 ml de acetonitrilo. Al cabo de 30 minutos se evapora la solución a sequedad para dar un aceite que se cromatografía en columna, primero sobre sílice/metanol: amoniacco 0,88N 79:1 y después sobre alúmina/metanol, para dar 0,25 g de un aceite constituido por N-[2-{{{ 5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil]-N'-metilurea. Encontrado: C, 51,00; H, 7,38; N, 15,91. $C_{11}H_{19}N_3O_2S$ requiere: C, 51,33; H, 7,44; N, 16,33.

EJEMPLO 5

(a) N-{2-{{{ 5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metilurea

25

30

Se añaden 0,33 g de isocianato de metilo a una suspensión de 2 g del complejo de ftalhidrazida de 2-{{{ 5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina en 50 ml de acetonitrilo. Al cabo de 2 horas se filtra la solución y el filtrado se evapora para dar un aceite que se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol) dando N-{2-{{{ 5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metilurea. Encontrado: C, 52,38; H, 7,61; N, 15,25. $C_{12}H_{21}N_3O_2S \cdot 1/4H_2O$ re-

1 quiere: C, 52,24; H, 7,76; N, 15,32 %.

De forma similar se preparan:

(b) N-metil-N'-(2- {{{5-(1-pirrolidinil)metil-2-furanil}metil}tio}etil]urea. Encontrado: C, 54,70; H, 7,33; N, 14,07.

5 $C_{14}H_{23}N_3O_2S \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 54,87; H, 7,89; N, 13,71 %.

EJEMPLO 6

(a) N-{2- {{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil} - N'-(1-metiletil)urea

10 Se disuelven 2,14 g de 2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y 0,89 g de isocianato de isopropilo en acetonitrilo y se deja en reposo durante la noche. Se separan los disolventes y el residuo se recristaliza en metanol/éter para dar 2,8 g de N-{2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil-N'-(1-metiletil)urea en forma de
15 cristales, p.f. 65-67°.

De forma similar se prepara:

(b) N-{3- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}propil} N'-metilurea, p.f. 69-69,5°.

EJEMPLO 7

20 N-{2- {{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}urea

25 Se calienta en un baño de vapor, durante 8 horas, una solución de 2,8 g de dihidrocloruro de 2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y 3,75 g de cianato potásico en 50 ml de agua. Se agrega un exceso de carbonato sódico sólido y el material orgánico se extrae continuamente con éter dietílico. Se evaporan los extractos y el residuo, después de cromatografiar en columna, da 1,28 g de N-{2- {{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}urea en forma de sólido céreo. Encontrado: C, 48,22; H, 7,50; N, 15,61.

30 $C_{11}H_{19}N_3O_2S \cdot H_2O$ requiere: C, 48,00; H, 7,63; N, 15,27 %.

1

EJEMPLO 8

N-{2-{{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-nitroguanidina

5

Se calienta a 40° durante 5 minutos una solución de 2,14 g de 2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y 1,5 g de S-metil-N-nitroisotiourea en 10 ml de etanol. Se filtra el precipitado resultante y se recristaliza en acetato de etilo y éter de petróleo, p.e. 80-100°, para dar N-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-nitroguanidina, p.f. 103-104°.

10

EJEMPLO 9

(a) N-Ciano-N'-(2-{{{5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil)-N"-metilguanidina

15

Se calienta en un baño de vapor, durante 6,5 horas, una mezcla de 2,0 g de 2-{{{5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y 1,25 g de éster metílico de ácido N-ciano-N'-metilcarbamimidotioico. Se aplica vacío a intervalos regulares para separar el metanotiol. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna, Rf 0,65 (sílice/metanol:amoníaco 79:1) para dar 1,05 g de N-ciano-N'-(2-{{{5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil)-N"-metilguanidina, p.f. 81-85°.

20

25

De forma similar, a partir de la correspondiente amina y éster metílico de ácido N-ciano-N'-metilcarbamimidotioico, se preparan:

30

(b) N-ciano-N'-(2-{{{5-(1-metiletil)amino}metil-2-furanil}metil}tio}etil)-N"-metilguanidina. Encontrado: C, 54,73; H, 7,82; N, 22,31. C₁₄H₂₃N₅OS requiere: C, 54,34; H, 7,49; N, 22,64 %.

(c) N-ciano-N'-(2-{{{5-(dietilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil)-N"-metilguanidina.

1 tio)etil}-N"-metilguanidina. Encontrado: C, 53,54; H, 7,82;
N, 20,65. $C_{15}H_{25}N_5OS.3/4H_2O$ requiere: C, 53,46; H, 7,70;
N, 20,78 %.

5 (d) N-ciano-N'-(2-{{{ 5-(1-pirrolidinil)metil-2-furanil} me-
til}tio)etil}-N"-metilguanidina. Encontrado: C, 53,97; H,
6,87; N, 21,06. $C_{15}H_{23}N_5OS.3/4H_2O$ requiere: C, 53,79; H,
7,37; N, 20,91 %.

10 (e) N-ciano-N'-(3-{{{ 5-(dimetilamino)metil-2-furanil} metil}
tio)propil}-N"-metilguanidina. Encontrado: C, 52,86; H, 7,49;
N, 20,64. $C_{14}H_{23}N_5OS.1/2H_2O$ requiere: C, 52,80; H, 7,59;
N, 21,20 %.

EJEMPLO 10

N-Ciano-N'-(2-{{{ 5-(dimetilamino)metil-2-furanil} metil}tio)
etil}-N"-metilguanidina

15 A una suspensión agitada de 20,7 g de carbonato potásico
en una solución de 10,7 g de 2-{{{5-(dimetilamino)metil-
2-furanil}metil}tio)etanamina y 7,1 g de éster metílico de
ácido N-ciano-N'-metilcarbamidotioico en 107 ml de aceto-
nitrilo a 70° se añade una solución de 0,35 g de nitrato de
20 plata en 20 ml de acetonitrilo, durante una hora. Se agita
la mezcla durante 16 horas, se filtra el sólido y el filtra-
do se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 250 ml
de acetato de etilo. Se lavan 10,5 ml de esta solución con
25 6 ml de agua y la capa de acetato de etilo se evapora para
dar un sólido que cristaliza en acetato de isopropilo (1,75
ml) dando 0,35 g de N"-ciano-N'-(2-{{{ 5-(dimetilaminometil)-2-
furanil}metil}tio)etil}-N'-metilguanidina, p.f. 79-81,5°.

30 A otra porción (225 ml) se añade una solución de 9,09 g
de ácido sebácico en 30 ml de etanol y la solución se filtra para dar
13,74 g del sebacato, p.f. 92,5-94°. Encontrado: C, 54,91;

1 H, 7,94; N, 14,02. $C_{13}H_{21}N_5O_5 \cdot C_{10}H_{18}O_4$ requiere: C, 55,51;
H, 7,90; N, 14,07 %.

EJEMPLO 11

5 Ester metílico de ácido N-ciano-N'-(2-metoxietil)carbami-
midotioico

10 Se añaden 4,2 g de cianamida en polvo a una solución
agitada de 2,3 g de sodio en etanol absoluto. Al cabo de
30 minutos se agrega a la solución enfriada una solución de
11,7 g de isotiocianato de metoxietilo en metanol absoluto.
Después de una hora más a la temperatura ambiente, se añaden
12,66 g de sulfato de dimetilo a lo largo de 30 minutos y
se agita la mezcla durante la noche. Se separa el disolvente
y el sólido residual se lava bien con agua para dar 12,37 g
de éster metílico de ácido N-ciano-N'-2-(metoxietil)carbami-
15 midotioico en forma de sólido cristalino blanco, p.f. 94,5-
95,5°.

De forma similar se prepara el éster metílico del
ácido N-ciano-N'-(2-propenil)carbamidotioico, p.f. 109-
110°.

20 (a) N-ciano-N'-(2-{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}
tio}etil)-N''-(2-metoxietil)guanidina

25 Se calienta en un baño de vapor durante 6,5 horas una
mezcla de 2,14 g de 2-{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}me-
til}tio}etanamina y 1,73 g de éster metílico de ácido N-cia-
no-N'-(2-metoxietil)carbamidotioico. Se aplica vacío ocasio-
nalmente para separar el metanotiol. El producto crudo se pu-
rifica por cromatografía (gel de sílice/metanol) para dar
30 1,4 g de N-ciano-N'-(2-{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}me-
til}tio}etil)-N''-(2-metoxietil)guanidina. Encontrado: C, 50,51;
H, 7,20; N, 19,41. $C_{15}H_{25}N_5O_2 \cdot S \cdot H_2O$ requiere: C, 50,42; H, 7,50;

1 N, 19,60 %.

De forma similar, a partir de 2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y el correspondiente éster metílico de ácido N-alkuil-N'-cianocarbamimidotioico, se preparan:

5 (b) N-ciano-N'-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N''-(2-propenil)guanidina. Encontrado: C, 53,33; H, 7,01; N, 20,70. $C_{15}H_{23}N_5OS \cdot H_2O$ requiere: C, 53,09; H, 7,37; N, 20,64 %.

10 (c) N-ciano-N'-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N''-(1-metiletil)guanidina. Encontrado: C, 52,97; H, 7,70; N, 20,57. $C_{15}H_{25}N_5OS \cdot H_2O$ requiere: C, 52,78; H, 7,91; N, 20,52 %.

15 EJEMPLO 12

(a) N-{2-{{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metilguanidina

Se calienta en un baño de vapor durante 3 horas una mezcla de 2,14 g de 2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y yoduro de N,S-dimetilisotiouronio. El residuo en metanol se eluye de una resina cambiadora de ion Amberlyst A26 para dar 1,5 g de N-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metilguanidina en forma de aceite ambarino. Encontrado: C, 50,92; H, 8,23; N, 19,90.

25 $C_{12}H_{22}N_4OS \cdot 3/4H_2O$ requiere: C, 50,76; H, 8,34; N, 19,74 %.

De forma similar se preparan:

(b) N-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N',N''-dimetilguanidina. RMN ($CDCl_3$): 7,75 s (6H), 6,8-7,3 m (8H), 6,5 m (4H), 6,22 s (2H), 3,80 m (2H), 2,0-3,5 s ancho (2H).

30

1

EJEMPLO 13

N-Metil-1-metiltio-2-nitroetanamina

5

10

15

20

25

30

Una solución de metilamina en etanol/dicloruro de etileno (112,5 ml de metilamina etanólica al 33 % en 0,8 litros de dicloruro de etileno; 0,94 moles) se agrega a lo largo de 5,5 horas a 70° a una solución agitada de 99,9 g (0,6 moles) de 1,1-bis-metiltio-2-nitroetano en 1,5 litros de dicloruro de etileno. La solución se calienta a ebullición y se destilan 0,7 litros de disolvente. La solución enfriada se lava con 0,25 litros de ácido clorhídrico 2N y después con 0,25 litros de salmuera. Se separa el disolvente y el residuo se cristaliza en 0,5 litros de acetato de isopropilo, tratando la solución caliente con 10,0 g de carbón activo. Se obtienen 35,0 g de producto en forma de prismas amarillos, p.f. 114°.

Hydrocloruro de N-(2-{{5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio)etil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se agita a 50° durante 2 horas una solución de 10 g (0,05 moles) de 2-{{5-(metilamino)metil-2-furanil}metil}tio)etanamina y 7,4 g de N-metil-1-metiltio-2-nitroetanoamina en 25 ml de agua. Se añaden 350 ml de acetona y se separa el disolvente por destilación a la presión atmosférica hasta que se han recogido 275 ml de destilado. Se añaden 27,5 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 2M al residuo y la solución se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Se recogen 11,0 g de producto, p.f. 161°, que se recristaliza en etanol para dar 10,1 g de un sólido microcristalino incoloro, p.f. 162°. Encontrado: C, 42,6; H, 6,3; N, 16,4. $C_{12}H_{20}N_4O_3S.HCl$ requiere: C, 42,8; H, 6,2; N, 16,6 %.

EJEMPLO 14

(a) N-{2-[[[5-(Metilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se calienta a 100-120° durante 30 minutos, a la presión de la trompa de agua, una mezcla de 0,9 g de 2-[[[5-(metilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etanamina y N-metil-1-metiltio-2-nitro-etenoamina. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol:amoníaco 0,88N) para dar 0,65 g de N-{2-[[[5-(metilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina que se cristaliza en acetonitrilo, p.f. 106-108°.

De forma similar se preparan:

(b) N-{2-[[[5-[(1-metiletil)amino]metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 49,75; H, 7,21; N, 16,36. $C_{14}H_{24}N_4O_3S \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 49,83; H, 7,47; N, 16,60 %.

(c) N-metil-2-nitro-N'-(2-[[[5-[(2-feniletil)amino]metil]-2-furanil]metil]tio]etil)-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 57,19; H, 6,53; N, 13,83. $C_{19}H_{26}N_4O_3S \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 57,12; H, 6,81; N, 14,02 %.

(d) N-metil-2-nitro-N'-(2-[[[5-[(1-piperidinil)metil]-2-furanil]metil]tio]etil)-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 53,36; H, 7,51; N, 14,23. $C_{16}H_{26}N_4O_3S \cdot 1/4H_2O$ requiere: C, 53,33; H, 7,44; N, 15,61 %.

(e) N-{2-[[[5-{2-(dimetilamino)etil}-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina, p.f. 95,5-96°.

(f) N-{2-[[[5-{3-(dimetilamino)propil}-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. RMN τ ($CDCl_3$): 8,1-7,1 m (6H), 7,65 s (6H), 7,1 s (3H), 6,5 m (2H), 6,28 s (2H), 4,0 m (2H), 3,38 s (1H).

1

(g) N-{ 2- {{{5-[4- {dimetilamino} butil]-2-furanil}metil} tio} etil}-N-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Sólido céreo. Encontrado: C, 53,90; H, 7,95; N, 15,64. $C_{16}H_{28}N_4O_3S$ requiere: C, 53,91; H, 7,92; N, 15,72 %.

5

(h) N-{2-{{{5-(etilmetilamino)metil-2-furanil}metil}tio} etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. RMN τ ($CDCl_3$): 8,90 t (3H), 7,76 s (3H), 6,8-7,5 m (7H), 6,5 s ancho (2H), 6,42 s (2H), 6,25 s (2H), 3,77 s (2H), 3,35 s (1H).

10

(i) N-{2-{{{5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. RMN τ ($CDCl_3$): 7,79 s (6H), 7-7,6 m (10 H), 6,6 m (2H), 6,26 s (2H), 6,22 s (2H), 3,85 m (2H), 3,37 s (1H), 2-3,2 s ancho (1H), 0,8-0,2 s ancho (1H)

15

(j) N-{2-{5-(dimetilamino)metil-2-furanilmetoxi}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina, p.f. 110-112°

EJEMPLO 15

N-{2-{{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

20

Se agitan y calientan a 45-50° 230 g de N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenoamina en 400 ml de agua. Se añaden gota a gota a lo largo de 4 horas 321 g de 2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y la solución resultante se agita durante 3,5 horas más. Después la solución se calienta a reflujo durante media hora, se enfría a 70° y se añaden 2 litros de 4-metilpentan-2-ona. Se separa el agua por destilación azeotrópica a presión reducida (260 torr) y la solución resultante se trata con 10 g de carbón activo a 50°. Se filtra la solución y se enfría a 10°. Se separan por filtración y se secan 380 g de N-{2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina,

25

30

1 p.f. 69-70°.

EJEMPLO 16

N-Metil-2-nitro-N'-{2-[[[5-((1-pirrolidinil)metil]-2-furanil)metil]tio]etil}-1,1-etenodiamina

5 Se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 2,1 g del bis-oxalato de 2-[[[5-(1-pirrolidino)metil-2-furanil]metil]tio]etanamina, 1,12 g de hidróxido potásico y 0,9 g de N-metil-(1-metiltio)-2-nitrosetonamina en 9 ml de agua. Se separa el agua por evaporación a presión reducida y el residuo se extrae con acetato de etilo en presencia de un exceso de carbonato sódico anhidro. Por 10 evaporación del disolvente se obtiene un residuo que se cristaliza en acetato de isopropilo en forma de sólido cristalino blanco (0,9 g), p.f. 79-82°. Encontrado: C, 52,78; H, 7,05; N, 16,57. $C_{15}H_{24}N_4O_3S$ requiere: C, 52,92; H, 7,11; N, 16,46 %.

EJEMPLO 17

N-{2-[[[5-(Metilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metilurea

20 A una solución agitada de 2,0 g de N-{2-mercaptoetil}-N'-metilurea en ácido clorhídrico concentrado a 0° se añade gota a gota una solución de 2,0 g de 5-(metilamino)metil-2-furanmetanol en 3 ml de agua. Al cabo de 24 horas se añaden 25 100 ml de acetato de etilo y un exceso de carbonato sódico anhidro. Se filtra la suspensión, se evapora el filtrado a sequedad y el residuo oleoso se cromatografía en columna (sílice/metanol:amoníaco 0,88N 79:1). El eluato se evapora a sequedad para dar un aceite idéntico al producto del Ejemplo 4 (0,42 g). 30

EJEMPLO 18

N-Ciano-N'-{2-[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio}etil}-N"-metilguanidina

A una solución agitada de 1 g de N-ciano-N'-(2-mercaptoetil)-N"-metilguanidina en ácido clorhídrico concentrado a 0° se añaden 0,98 g de 5-(dimetilamino)-2-furanmetanol, gota a gota a lo largo de 10 minutos. Al cabo de 3 horas a la temperatura ambiente, se neutraliza la solución con un exceso de carbonato sódico anhidro y el sólido resultante se extrae con acetato de etilo. Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite que, después de cromatografiado en columna, da un producto idéntico al compuesto del Ejemplo 10.

EJEMPLO 19

N-{2-[[5-(Aminometil)-2-furanilmetil]tio}etil}-N"-ciano-N'-metilguanidina

2-(5-Clorometil-2-furanilmetil)-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona

Se disuelven 10 g de 2-(5-hidroximetil-2-furanilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 15 ml de cloruro de tionilo calentando suavemente. Se evapora la solución a sequedad y el residuo sólido se evapora de nuevo con una mezcla 1:1 de ciclohexano-benceno. Se suspende el residuo en éter, se filtra la suspensión, se lava con éter y se seca para dar 10,1 g de 2-(5-clorometil-2-furanilmetil)-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona, p.f. 119-122° (desc.). Encontrado: C, 61,32; H, 3,71; N, 5,00. $C_{14}H_{10}ClNO_4$ requiere: C, 60,99; H, 3,66; N, 5,08 %.

N"-Ciano-N-{2-[[5-[(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)metil]-2-furanil]tio}etil}-N'-metilguanidina

A una solución agitada de 1,0 g de N"-ciano-N-(2-mercaptoetil)-N'-metilguanidina y 0,152 g de hidruro sódico en

1 4 ml de dimetilformamida seca a la temperatura ambiente se
añade lentamente una solución de 1,74 g de 2-(5-clorometil-
2-furanilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 8 ml de dime-
5 tilformamida seca. Después de agitar durante 2 horas, la
solución se evapora a sequedad y el residuo oleoso se sus-
pende en una mezcla de 25 ml de acetato de etilo y 20 ml de
agua. Se filtra el residuo sólido y se cristaliza en meta-
nol para dar 1,4 g del compuesto del título, p.f. 179-182°.
10 N-{2-[[5-(Aminometil)-2-furanilmetil]tio]etil}-N"-ciano-N'-
metilguanidina

Se calienta a reflujo durante 4 horas una suspensión
de 4,45 g de N"-ciano-N-{2-[[5-[(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-
15 il)metil]-2-furanilmetil]tio]etil}-N'-metilguanidina y 0,6 g
de hidrato de hidrazina en 35 ml de metanol. La suspensión
se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en 15 ml de
agua a 0° y se neutraliza con ácido clorhídrico 5N. Se fil-
tra la suspensión, se agrega un exceso de carbonato sódico
anhidro y se evapora la solución a sequedad. El residuo se
mezcla con sulfato sódico anhidro y la masa sólida se extrae
20 con etanol. Por evaporación del extracto se obtiene un semi-
sólido que se mezcla con sulfato sódico anhidro y se extrae
con acetato de etilo para dar 2,12 g de un aceite que se cro-
matografía en columna (sílice/metanol:amoníaco 0,88N 79:1).
Por evaporación del eluato adecuado se obtiene un aceite que
25 solidifica lentamente para dar el compuesto del título (1,88g),
p.f. 80-82°. Encontrado: C, 49,57; H, 6,66; N, 25,93.
 $C_{11}H_{17}N_5OS$ requiere: C, 49,41; H, 6,41; N, 26,20 %.

EJEMPLO 20

30 N-{2-[[[5-(Dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-
metil-2-nitro-1,1-etanodiamina

1

2-Nitroetilentiazolidina

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 11,36 g de hidrocloreuro de cisteamina, 5,61 g de hidróxido potásico y 16,52 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno en 30 ml de agua y 100 ml de etanol. Se evapora la suspensión a sequedad y el residuo se suspende en agua, se filtra y se cristaliza en metanol para dar 9,2 g de 2-nitroetilentiazolidina, p.f. 141-142°. Encontrado: C, 32,91; H, 4,13; N, 19,10. $C_4H_6N_2O_2S$ requiere: C, 32,87; H, 4,14; N, 19,17 %.

5

10

N-(2-Mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se mantiene a la temperatura ambiente durante 65 horas una solución de 5 g de 2-nitroetilentiazolidina en 40 ml de una solución de metilamina al 33 % en etanol. El sólido que se separa se filtra, se lava con etanol y se seca para dar 4,98 g de N-(2-mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1'-etenodiamina, p.f. 174-175°, punto de descomposición 209-211°. Encontrado: C, 34,05; H, 5,87; N, 23,85. $C_5H_{11}N_3O_2S$ requiere C, 33,88; H, 6,26; N, 23,71 %.

15

20

N-{2-[[5-(Dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se añaden gota a gota 354 mg de N-(2-mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina en 2 ml de ácido clorhídrico concentrado a 428 mg de 5-(dimetilamino)metil-2-furanmetanol a 0°. Después de permanecer a 0° durante 7 días, la mezcla de reacción se diluye con 3 ml de agua, se añade un exceso de carbonato potásico y el sólido se extrae con 50 ml de acetato de etilo.

25

30

Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía preparativa para dar el compuesto del título (100 mg) como en el Ejemplo 15.

EJEMPLO 21

N-{ 2-{{{ 5-(Dimetilamino)metil-2-furanil} metil} tio} etil}-N'-
metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se disuelven 125 mg de N,N-dimetil-2-furanmetanamina en 1 ml de ácido acético glacial y se añaden 30 mg de paraformaldehído. Se agrega gota a gota una solución de 354 mg de N-(2-mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina en 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y 1 ml de ácido acético glacial y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 5 días. La solución se diluye con 30 ml de agua, se satura con carbonato potásico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se purifican por cromatografía en capa preparativa para dar 89 mg del compuesto del título como en el Ejemplo 15.

EJEMPLO 22

N-Ciano-N'-(2-{{{ 5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil} tio}
etil)-N"-metilguanidina

Ester metílico de ácido N-ciano-N'-(2-{{{ 5-(dimetilamino)me-
til-2-furanil}metil} tio}etil}carbamidotioico

Se añaden 1,07 g de 2-{{{ 5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil} tio}etanamina a una solución de 0,73 g de éster dimetílico de ácido N-cianoimidocarbamidotioico en éter y se agita durante la noche. El sólido cristalino que se forma se filtra, se lava con éter y se seca para dar 1,14 g de éster metílico de ácido N-ciano-N'-(2-{{{ 5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil} tio}etil}carbamidotioico, p.f. 78-79°. N-Ciano-N'-(2-{{{ 5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil} tio}etil)-N"-metilguanidina

Se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas una solución de 1,06 g del éster metílico del ácido N'-ciano-N-

1 2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}carbamimidotioico en 10 ml de metilamina al 33 % en etanol. La
solución se evapora a sequedad y el residuo oleoso se cris-
5 taliza en acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 80-100°)
para dar el compuesto del título, p.f. 77-80°.

EJEMPLO 23

N-Ciano-N'-(2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}
etil}-N"-heptilguanidina

10 Se calienta en un baño de aceite durante 12 horas a
100° una mezcla de 1,15 g de heptilamina y 3,12 g de ácido
N-ciano-N'-(2-{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}
etil}carbamimidotioico. El producto se cromatografía (sílice/
15 metanol) para dar 2,31 g de hidrato de N-ciano-N'-(2-{{{5-
dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil}-N"-heptilguani-
dina, Rf 0,49. Encontrado: C, 56,99; H, 8,32; N, 17,53.
C₁₉H₃₃N₅OS.H₂O requiere: C, 57,43; H, 8,81; N, 17,63 %.

EJEMPLO 24

N-(2-{{{5-(Dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etil)-N'-
metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

20 Se calientan a reflujo durante 14 horas 4,25 g de 2-
{{{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}metil}tio}etanamina y
3,3 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno en 50 ml de acetoni-
trilo. Se separa el disolvente y el residuo se disuelve en
25 50 ml de metilamina al 36 % en metanol y la solución se ca-
lienta a reflujo durante 8 horas. Se separan los disolventes
y el residuo en metanol se trata con carbón activo. Por fil-
tración y evaporación del disolvente se obtienen 5,0 g del
compuesto del título como en el Ejemplo 15.

30

EJEMPLO 25

1 (a) N-{2-[[[5-(Dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-

N'-(2-metoxietil)-2-nitro-1,1-etenodiamina

5 Se calientan a reflujo durante 8 horas 2,14 g de
2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etanamina y
1,65 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno en acetonitrilo.
Se separan los disolventes y se añade una solución etanólica
10 ca de 0,75 g de 2-metoxietilamina. Después de calentar a re-
flujo durante 8 horas más, se obtiene un aceite por separa-
ción de los disolventes. Este aceite se purifica por cromatografía
15 en columna para dar 1,0 g de N-{2-[[[5-(dimetilami-
no)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-(2-metoxietil)-2-ni-
tro-1,1-etenodiamina. RMN τ (CDCl₃): 7,73 s (6H), 7-7,5 m
(2H), 6,2-7 m (11H), 6,23 s (2H), 3,81 s (2H), 3,42 s (1H).

De forma similar se preparan:

(b) N-{2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-
2-nitro-1,1-etenodiamina, p.f. 100-101°.

EJEMPLO 26

20 (a) N-{4-[5-(Dimetilamino)metil-2-furanil]butil}-N'-metil-
2-nitro-1,1-etenodiamina

25 Se calientan a reflujo durante 22 horas 0,7 g de 4-
{5-(dimetilamino)metil-2-furanil}butanamina y 0,6 g de 1,1-
bis(tiometil)-2-nitroeteno en 12 ml de acetonitrilo. Se se-
para el disolvente y el residuo se calienta a reflujo duran-
te 2 horas en metilamina al 33 % en etanol. Se separan los
disolventes y el residuo se purifica por cromatografía en
columna (sílice/metanol) para dar 310 mg de N-{4-[5-(dimetil-
amino)metil-2-furanil]butil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiami-
30 na. Encontrado: C, 55,54; H, 8,23; N, 17,75. C₁₄H₂₄N₄O₃.1/2H₂O
requiere: C, 55,26; H, 8,22; N, 18,42 %.

1

De forma similar se preparan:

5

(b) N-{5-[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]pentil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 56,76; H, 8,36; N, 17,37. $C_{15}H_{26}N_4O_3 \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 56,43; H, 8,46; N, 17,55 %.

10

(c) N-{3-[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]tio]propil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 49,36; H, 7,19; N, 17,45. $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ requiere: C, 49,66; H, 7,05; N, 17,84 %.

(d) N-{3-[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]propil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 55,09; H, 7,84. $C_{13}H_{22}N_4O_3$ requiere: C, 55,31; H, 7,72 %.

15

(e) N-{2-[[5-(diethylamino)metil-2-furanil]metil]tio}etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 51,38; H, 7,44; N, 15,66. $C_{15}H_{26}N_4O_3S \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 51,26; H, 7,74; N, 15,94 %.

20

(f) N-{3-[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio}propil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Encontrado: C, 49,57; H, 7,20; N, 15,59. $C_{14}H_{24}N_4O_3S \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 49,86; H, 7,47; N, 16,61 %.

EJEMPLO 27

25

(a) N-Ciano-N'-[4-[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]butil]-N''-metilguanidina

30

Se agitan en etanol a la temperatura ambiente, durante 3 horas, 0,4 g de 4-[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]butanamina y 0,3 g del éster dimetílico del ácido N-cianoimidocarbamoditioico. Se añade después una solución de metilamina al 33 % en etanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Se separa el disolvente a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol) para dar el producto del título en forma de aceite amarillo pálido.

1 RMN τ (CDCl₃): 8-8,5 s ancho (4H), 7,77 s (6H), 6,61-7,5 m (9H), 4,0 m (2H), 2,8-3,7 m (2H).

De forma similar se preparan:

5 (b) N-ciano-N'-{5-[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]pentil}-N'-metilguanidina. RMN τ (CDCl₃): 8,0-8,7 s ancho (6H), 7,68 s (6H), 7,32 t (2H), 7,10 d (3H), 6,7 q (2H), 6,48 s (2H), 3,8-4,3 m (4H).

EJEMPLO 28

10 (a) N-{2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metanosulfonil-N"-metilguanidina

15 Se agitan 1,9 g de éster dimetilico del ácido metanosulfoniliminoditiocarbámico y 2,14 g de 2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etanamina en etanol a la temperatura ambiente, durante 3 horas. Se añaden 20 ml de metilamina al 33 % en etanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. El producto se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol) para dar 2,7 g de N-{2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metanosulfonil-N"-metilguanidina en forma de aceite pálido. Encontrado: 20 C, 43,54; H, 7,05; N, 15,48. C₁₃H₂₄N₄O₃S₂·1/2H₂O requiere: C, 43,70; H, 7,00; N, 15,69 %.

De forma similar se prepara:

25 (b) N-bencenosulfonil-N'-{2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N"-metilguanidina. Encontrado: C, 50,30; H, 6,25; N, 12,93. C₁₈H₂₆N₄O₃S·H₂O requiere: C, 50,47; H, 6,54; N, 13,08 %.

30

1

EJEMPLO 29

Hidrocloruro de N-{2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil] metil]tio]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

5

Se disuelven 50 g (0,16 moles) de N-{2-[[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina en 200 ml de esencia metilada industrial de 74° p.o., conteniendo 0,16 equivalentes de cloruro de hidrógeno. Se añaden lentamente 200 ml de acetato de etilo a la solución. El hidrocloruro cristaliza y se separa por filtración, se lava con una mezcla de 50 ml de esencia metilada industrial 74° p.o. y 50 ml de acetato de etilo y se seca a 50°. Se obtienen 50 g de producto en forma de sólido blanquecino, p. f.

10

133-134°

15

EJEMPLO 30

Composiciones farmacéuticas

(a) <u>Tabletas orales de 50 mg</u>	<u>Para 10.000 tabletas</u>
Ingrediente activo	500 g
Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,17 kg
Almidón Sta-Rx 1550*	300 g
Estearato magnésico Farmacopea Británica	30 g

20

La droga se tamiza a través de un tamiz de 250µm y después los cuatro polvos se mezclan íntimamente en una mezcladora y se comprimen entre troqueles de 8,5 mm de diámetro en una máquina de comprimidos.

25

* Una forma de almidón directamente compresible, suministrada por A.E. Staley Mfg. Co. (London) Limited, Orpington, Kent

30

1 (b) Inyección para administración intravenosa (200 mg en 2 ml)

	<u>% en peso</u>
Ingrediente activo	10,0 g
Agua para inyección, Farmacopea Británica,	
5 hasta	100,0
Acido clorhídrico diluído, Farmacopea Británica, hasta	pH 5,0

10 El ingrediente activo se disuelve con agitación en el agua para inyección, añadiendo el ácido lentamente hasta un pH de 5,0. Se hace pasar nitrógeno a través de la solución y después se clarifica por filtración a través de una membrana filtrante con un tamaño de poro de 135 μ m. Se introduce en ampollas de vidrio de 2 ml (2,2 ml en cada una) y se cierran herméticamente las ampollas en atmósfera de nitrógeno.

15 Las ampollas se esterilizan en un autoclave a 121° durante 30 minutos.

(c) Tabletas orales de liberación prolongada de 150 mg

Para 10.000 tabletas

Ingrediente activo	1,50 kg
20 Cutina HR**	0,40 kg
Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,060 kg
Estearato magnésico, Farmacopea Británica	40 g

25 El ingrediente activo, la lactosa anhidra y la mayoría de la Cutina HR se mezclan íntimamente y después la mezcla se humedece con una solución al 10 % del resto de la Cutina HR en esencia metilada industrial p.ó. 74. La masa humedecida se granula a través de un tamiz de 1,2 mm de apertura y se seca a 50°C en un secadero de lecho fluidificado.

1 Después los gránulos se pasan por un tamiz de 0,85 mm de
apertura, se mezclan con el estearato magnésico y se compri-
men hasta una dureza de 10 kg como mínimo (aparato Schleuni-
ger) en una máquina de comprimidos con troqueles de 12,5 mm
5 de diámetro.

** Cutina HR es una calidad de aceite de castor hidrogenado
microfino, suministrado por Sipon Products Limited, Londres.

(d) Jarabe oral

% en peso

Ingrediente activo 2,0

10 Ácido clorhídrico diluido, Farmacopea
Británica, cantidad necesaria

Solución en sorbitol, Farmacopea Bri-
tánica, hasta 60 en volumen

Arena, cantidad necesaria

Agua destilada hasta 100

15 La droga se disuelve en parte del agua con agitación

por adición gradual de ácido clorhídrico hasta que el pH
desciende a 5,0. Se añade la solución de sorbitol, el aroma y
el resto del agua y se ajusta de nuevo el pH a 5,0. El jara-
be se clarifica por filtración a través de guatas celulósi-
cas filtrantes adecuadas.

20

(e) Cápsulas orales de 50 mg

Para 10.000 cápsulas

Ingrediente activo 500 g

Sta-Rx 1500* 1770 g

25 Estearato magnésico, Farmacopea Bri-
tánica 20 mg

La droga se tamiza a través de un tamiz de 250 µm
de apertura y después de mezcla con los otros polvos. El pol-
vo se introduce en cápsulas de gelatina dura del n° 3 en
una máquina llenadora adecuada.

30

1	(f) <u>Ungüento</u>	<u>% en peso</u>
	Ingrediente activo	2,0
	Parafina blanda blanca, Farmacopea Británica, hasta	100

5 La droga se pasa por un tamiz de 150 μ m de apertura y después se mezcla uniformemente con la parafina blanda blanca en una mezcladora de alto grado de cizallamiento.

10	(g) <u>Crema</u>	<u>% en peso</u>
	Ingrediente activo	2,0
	Ungüento emulsionante Cetomacrogol Farmacopea Británica	30,0
	Clorocresol	0,1
	Agua destilada hasta	100

15 La droga se pasa por un tamiz de 150 μ m de apertura y después se mezcla íntimamente con el ungüento emulsionante Cetomacrogol a 65°C. Se disuelve el clorocresol en el agua a 65°C y esta solución se mezcla después con la mezcla oleosa de droga y la emulsión resultante se agita continuamente mientras se enfría para formar una crema.

20 El ingrediente activo es un compuesto de acuerdo con la invención. Son ejemplos particulares los compuestos del Ejemplo 10 y el Ejemplo 15. También pueden utilizarse otros compuestos de esta invención.

25 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la secreción de ácidos gástricos inducida por la histamina. Esto se ha demostrado en ratas utilizando una modificación del procedimiento descrito por M.N. Ghosh y H.O. Schild en el British Journal of Pharmacology 1958, vol. 13, pág. 54.

30 Unas ratas hembra con un peso de unos 150 g se mantienen en ayunas durante la noche y se les administra sacaro-

1 sa al 8 % en solución salina normal en lugar de agua de bebida.

5 Se anestesian las ratas mediante una sola inyección intraperitoneal de una solución al 25 % en peso/volumen de uretano (0,5 ml/100 g) y se canulan la tráquea y la vena yugular.

10 Se realiza una infusión en la línea central de la pared del abdomen para exponer el estómago, que se separa del hígado y del bazo cortando el tejido conector. Se realiza una pequeña apertura en la región fúndica del estómago y éste se lava con una solución de dextrosa al 5 %. Se canula el esófago con un tubo de goma y después se cortan por encima de la cánula el esófago y el vago.

15 Después se realiza una pequeña apertura en la región pilórica del estómago. A continuación se coloca una gran cánula perspex en el estómago a través de la apertura de la región fúndica, de manera que el extremo de entrada de la cánula sale del estómago a través de la apertura situada en la región pilórica. La cánula tiene la forma adecuada para reducir el volumen efectivo del estómago y formar un flujo turbulento del fluido perfundido sobre la superficie de las mucosas. Después se inserta una cánula de drenaje a través de la apertura de la región fúndica del estómago. Ambas cánulas se atan mediante ligaduras alrededor del estómago, colocadas de forma que se eviten los vasos sanguíneos principales. Se realizan unas heridas planas en la pared del cuerpo y se pasan cánulas a través de ellas. El estómago se perfunde a través de las cánulas del esófago y del píloro con una solución de dextrosa al 5 % a 39°C, a un caudal de 1,5 ml/minuto para cada cánula. El efluente se pasa sobre un electrodo de pH de microflujo y se registra mediante un pH-metro y un registra-

20

25

30

1 dor de lecho plano.

5 La producción basal de ácido secretado del estómago se determina midiendo el pH del efluente perfundido y después se induce una secreción mayor de ácido mediante una infusión intravenosa continua de una dosis submáxima de histamina; esto produce una meseta estable de secreción de ácido y se determina el pH del efluente perfundido cuando se llega a este estado.

10 Después se administra el compuesto de ensayo a la rata mediante inyección intravenosa y se observa la variación de secreción de ácidos "gástricos" midiendo la variación del pH del efluente perfundido.

15 A partir de la variación de pH del efluente perfundido se calcula la diferencia de secreciones de ácido entre la producción basal y la meseta estimulada por la histamina, como concentración de ion hidrógeno en moles/litro. También se calcula la reducción de la secreción de ácido causada por la administración del compuesto de ensayo, en forma de variación de concentración de ion hidrógeno en moles/litro a partir de la diferencia de los valores de pH del efluente perfundido. El porcentaje de reducción de secreción de ácidos causada por la administración del compuesto de ensayo puede calcularse después a partir de las dos cifras obtenidas.

25 Se determinan los valores de las DE_{50} para inhibir la secreción de ácidos por administración de una dosis del compuesto de ensayo a una rata y repitiendo esta dosis por lo menos en 4 ratas para cada uno de los tres o más niveles de dosis. Los resultados obtenidos se utilizan después para calcular el valor de la DE_{50} por el método normalizado de los

30

1 mínimos cuadrados, como se utiliza para cualquier línea de respuesta a la dosis.

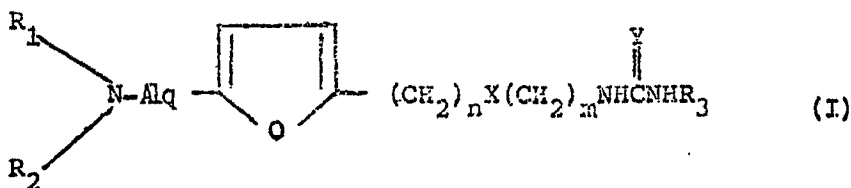
Utilizando el procedimiento anterior, se obtuvieron los siguientes valores de la DE₅₀:

5	Compuesto del Ejemplo núm.	DE ₅₀ , mg/kg
	2 (c)	1,5
	8	0,65
	9 (a)	2,30
10	10	1,39
	14 (a)	0,23
	14 (f)	0,8
	14 (h)	0,48
	15	0,18
15	25 (a)	4,82
	26 (a)	0,55

Es resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de aminoalquilfuranos de fórmula general (I).



25 y sales fisiológicamente aceptables del mismo y N-óxidos e hidratos, en los que R₁ y R₂ que puede ser igual o diferente representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, aralquilo ó alquilo inferior interrumpido por un átomo de oxígeno o un grupo -N-, en el que R₄ repre-

30



1 senta hidrógeno o alquilo inferior o R_1 y R_2 pueden formar
conjuntamente con el átomo de hidrógeno al cual están uni-
dos, un anillo heterocíclico que puede contener otros hete-
roátomos seleccionados de O y $\begin{matrix} \text{N} \\ || \\ \text{R}_4 \end{matrix}$;

5 R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o al-
coxialquilo;

X es $-\text{CH}_2-$ O ó S;

Y representa $-\text{NR}_5$ ó $-\text{CHR}_6$;

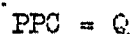
10 Alq representa una cadena alquilénica lineal o ramificada
de 1 a 6 átomos de carbono;

R_5 es H, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, alquilsulfo-
nilo, o arilsulfonilo;

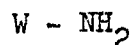
R_6 representa nitro, arilsulfonilo o alquilsulfonilo;

15 m es un número entero de 2 a 4; y

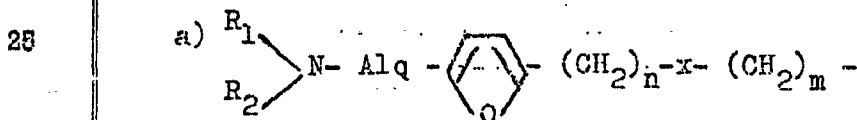
n es 1 ó 2; cuando X = S, o X- CH_2 , n es cero, 1 ó 2; cuyo
procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de -
fórmula:



20 donde Q representa un grupo CHR_6 ó NR_5 con un compuesto A
que es una amina de fórmula:



donde W es un radical;

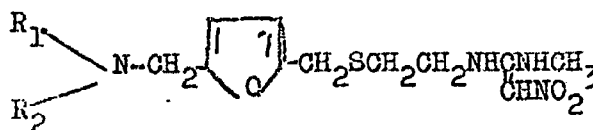


donde los diferentes simbolos tienen los significados dados
anteriormente;

30 b) R_3 , siendo R_3 el definido anteriormente, y posterior-

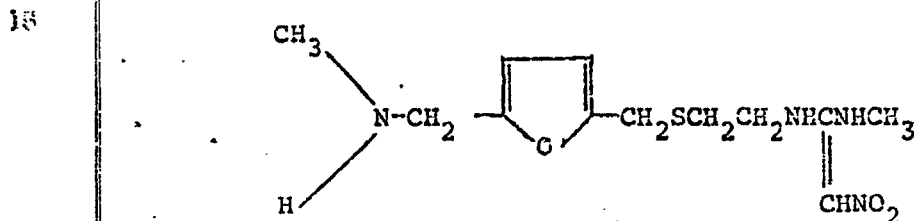
1 mente, con un compuesto B que es la alternativa no usada -
para A y, si se desea, aislar el producto final como una -
sal fisiológicamente aceptable o convertir dicha sal en -
otra.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
la fórmula del compuesto obtenido es:



10 en la cual R₁ y R₂ representan ambos grupos alquilo conte-
niendo de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
la fórmula del compuesto obtenido es:



20 4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 3
donde el nombre del compuesto obtenido es: N-{2-{5-(Dime-
tilamino)metil-2-furanil} metil} tio {etil} -N'-metil -2-
nitro-1, 1-etanodiamina.

25 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOALQUILFURANOS.

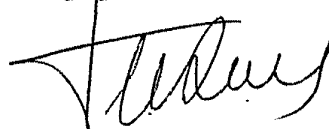
30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente memoria descriptiva que consta de sesenta y una -
páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 3 Agosto 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30