



ESPAÑA

(10) ES (11) NUMERO (12) 474.155 (13) FECHA DE PRESENTACION (14) 11 octubre 1978	(10) A1
--	---------

PATENTE DE INVENCION

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

(15) PRIORIDADES: (16) NUMERO 42256/77	(17) FECHA 11 octubre 1.977	(18) PAIS Inglaterra
--	--------------------------------	-------------------------

(19) FECHA DE PUBLICIDAD	(20) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(21) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(22) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINOALQUILFURANO.

(23) SOLICITANTE (ES)

GLAXO GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Clarges House - 6-12 Clarges Street - London W1 8EH - Gran Bretaña

(24) INVENTOR (ES)

Duncan Bruce Judd; Hohn Watson Clitherow; Barry John Price y John Bradshaw, todos de nacionalidad británica.

(25) TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

(26) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

Esta invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos sustituidos con acción selectiva sobre los receptores de histamina, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen así como a su empleo en terapéutica.

5

10

Hemos hallado que ciertos nuevos derivados de aminoalquilfurano son antagonistas H_2 selectivos, es decir, inhiben la secreción de los ácidos gástricos cuando esta es estimulada a través de los receptores de histamina H_2 (Ash y Schild Brit.J.Pharmacol, Chemother, 1966, 27, 427). Su capacidad de inhibición puede ponerse de manifiesto en el estómago perfundido de rata, empleando la preparación descrita en la patente alemana publicada n° 2.734.070. Los compuestos también antagonizan el efecto de la histamina sobre la frecuencia de contracción del atrio derecho aislado de cobaya. Los compuestos de acuerdo con la invención no modifican las contracciones inducidas por histamina del músculo liso gastrointestinal aislado.

15

20

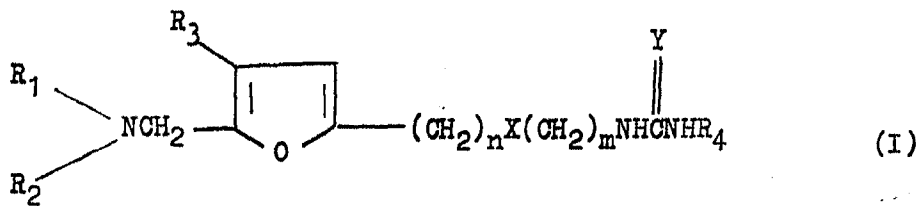
Los compuestos con actividad de bloqueo de la histamina H_2 pueden utilizarse en el tratamiento de condiciones donde se produzca una hipersecreción de ácidos gástricos, por ejemplo en las úlceras gástricas y pépticas, como medida profiláctica en procesos quirúrgicos y en el tratamiento de las condiciones alérgicas donde la histamina es un mediador conocido. Así, pueden utilizarse, sólo o en combinación con otros ingredientes activos, en el tratamiento de los estados alérgicos e inflamatorios como la urticaria.

25

30

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

1



5

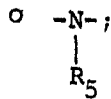
y sales y N-óxidos fisiológicamente aceptables, hidratos y bioprecusores de los mismos, donde

10

R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{4-8} , alquenilo C_{3-6} , aralquilo de 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo o alquilo C_{1-8} interrumpido por un átomo de oxígeno o por un grupo $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R_5 \end{matrix}$, donde R_5 represen

15

ta hidrógeno o alquilo C_{1-8} ; o bien R_1 y R_2 unidos pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo heterocíclico monocíclico saturado, de 5 a 7 miembros, que además puede contener la heterofunción -O-



20

R_3 representa un radical alquilo C_{1-8} lineal o ramificado, alcoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada resto alquilo, hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxicarbonilo C_{1-8} , alquiltioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada resto alquilo, halógeno o arilo;

25

R_4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{3-6} o alcoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada resto alquilo;

X representa -O- o -S-;

Y representa =S, =O, =NR₆ o =CHNO₂, donde R₆ es hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-8} , arilo, alquilsulfonilo C_{1-8} o arilsulfonilo;

30

m representa un número entero de 2 a 4 inclusive y

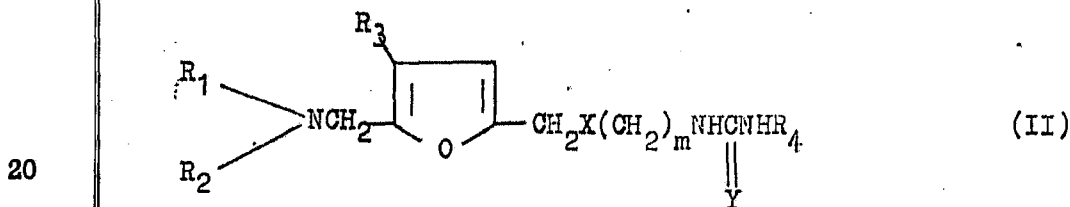
1 n representa un número entero que es 1 o 2 o además, cuando X es -S-, n puede también ser cero.

5 Los compuestos de esta invención son especialmente preferidos en forma de bases libres y de sus sales fisiológicamente aceptables.

10 El grupo cicloalquilo contiene preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono. El término "arilo", cuando se aplica a los grupos arilo o a la porción arílica de los grupos, significa preferiblemente fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halógeno. Los grupos aralquilo contienen preferiblemente uno o dos átomos de carbono en el resto alquilo.

15 Los compuestos de fórmula I pueden presentar tautomerismo y la invención se extiende a todos los tautómeros.

Una clase preferida de compuestos de fórmula I es la definida por la siguiente fórmula (II):



25 y sus sales fisiológicamente aceptables, donde R₁ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R₂ representa alquilo C₁₋₄ o bien R₁ y R₂ unidos junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de pirrolidina;

R₃ representa alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, alcóximetilo de 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo, hidroximetilo, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo, fenilo o bromo;

30 X representa -S- o -O-;

Y representa =S, =NR₆ o =CHNO₂, donde R₆ es nitro, ciano o

1

alquilsulfonilo C₁₋₄;

R₄ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y

m representa un número entero igual a 2 o 3.

5

Son compuestos especialmente preferidos los siguientes:

N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

N"-ciano-N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metilguanidina

10

N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-nitroguanidina

N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]-N"-metanosulfonil-N'-metilguanidina

15

N-metil-N'-[2-[4-metil-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanilmetil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

N-metil-N'-[2-[4-metil-5-(metilaminometil)-2-furanilmetil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

20

N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-(1-metiletil)-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

2-(dimetilaminometil)-5-[2-[1-(metilamino)-2-nitroetenil]amino]etil]tio]metil-3-furanmetanol

N'-[2-[4-bromo-5-(dimetilaminometil)-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

25

N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-metoximetil-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina y

N-[3-[5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetoxi]propil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

y sus sales fisiológicamente aceptables.

30

La invención incluye los compuestos de fórmula (I) en forma de sales fisiológicamente aceptables con ácidos

1 orgánicos e inorgánicos. Son sales especialmente útiles los
hidrocloruros, hidrobromuros y sulfatos así como los aceta-
tos, maleatos y fumaratos. Los compuestos y sus sales también
pueden formar hidratos.

5 Los compuestos pueden utilizarse en el tratamiento
de estados en los que se produzca una hipersecreción de áci-
dos gástricos, por ejemplo en las úlceras gástricas y pép-
ticas, como medida profiláctica en los procesos quirúrgicos
y en el tratamiento de las condiciones alérgicas donde la
10 histamina es un mediador conocido.

Los compuestos de esta invención pueden formularse
para su administración en cualquier forma conveniente y la
invención incluye dentro de sus límites las composiciones
farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la
15 misma, adaptado para uso en medicina humana o veterinaria.
Estas composiciones pueden formularse de manera convencional
empleando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente
aceptables. Estas composiciones también pueden contener otros
ingredientes activos, por ejemplo, si es necesario, los anti-
20 .histamínicos convencionales.

Así, los compuestos de esta invención pueden ser
formulados para administración oral, bucal, tópica, parente-
ral o rectal. Se prefiere la administración por vía oral.

25 Para la administración oral, la composición farma-
céutica puede adoptar la forma de, por ejemplo, tabletas,
cápsulas, polvos, soluciones, jarabes o suspensiones, pre-
parados por métodos convencionales con excipientes adecuados.
Para la administración bucal, la composición puede adoptar
la forma de tabletas o trochas formuladas convencionalmente.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse pa

1 ra administración parenteral mediante inyección de bolo o
infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden
5 presentarse en dosis unitarias en ampollas o en envases de
dosis múltiples, con un preservativo añadido. Las composi-
ciones pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o
emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener
agentes de formulación como agentes suspensores, estabilizan-
tes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente acti-
vo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitución
10 con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta
de pirógenos, antes de su empleo.

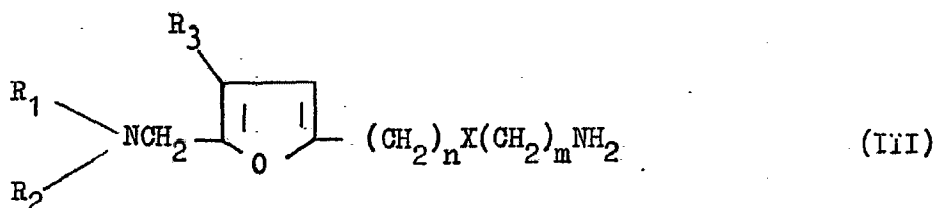
Los compuestos de la invención también pueden for-
mularse en composiciones para vía rectal como supositorios
o enemas de retención, conteniendo por ejemplo las bases
15 convencionales para supositorios como manteca de cacao u
otro glicérido.

Para aplicación tópica, los compuestos de la inven-
ción pueden formularse como ungüentos, cremas, geles, locio-
nes, polvos o pulverizaciones. Los ungüentos y cremas pueden
20 formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con
adición de excipientes farmacéuticos adecuados. Las locio-
nes pueden formularse con una base acuosa u oleosa y se rea-
lizan los ajustes necesarios para obtener productos farma-
céuticamente aceptables. Las composiciones para pulveriza-
ción pueden formularse, por ejemplo, en forma de aerosoles
25 que pueden presurizarse mediante un diclorofluormetano o tri-
clorofluormetano adecuado o pueden dispensarse mediante un
atomizador manual.

Una dosis diaria conveniente por vía oral sería del
30 orden de 50 mg a 1,2 g al día, preferiblemente de 100 a 500 mg

1 al día, en forma de dosis unitarias conteniendo de 10 a
200 mg por unidad. Las soluciones para inyección pueden con-
5 tener de 10 a 100 mg/ml del compuesto.

Los compuestos de la invención pueden prepararse
por reacción de una amina primaria de fórmula (III):



donde R_1 , R_2 , R_3 , n , X y m son los definidos en la fórmula
(I), con un compuesto capaz de convertir el grupo NH_2 en un
grupo $-NHCNHR_4$, donde R_4 e Y son los definidos en la fórmu-
la (I).

15 Los compuestos capaces de efectuar esta conversión
son los isocianatos, R_4NCO , isotiocianatos, R_4NCS , o compues-
tos de fórmula (IV):



donde Q representa un grupo $=NR_6$ o $=CHNO_2$ y

P es un grupo saliente como halógeno, tiometilo, 3,5-
dimetilpirazoflo o alcoxi, preferiblemente tiometilo
o cloro.

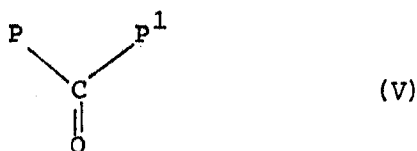
La reacción con el isocianato o isotiocianato pue-
de llevarse a cabo en un disolvente adecuado como acetonitri-
lo o un alcohol, v.g. etanol. Para preparar los compuestos
de fórmula (I) donde R_4 representa hidrógeno, pueden emplear-
se cianatos y tiocianatos de metales alcalinos. Alternativa-
mente, pueden utilizarse isocianatos o isotiocianatos orgáni-
cos, por ejemplo carbonoisotiocianatorurato de etilo, segui-
do de hidrólisis básica.

30

1 La reacción de la amina (III) con el compuesto de
fórmula (IV) puede llevarse a cabo calentando las sustancias
reaccionantes directamente, por ejemplo a 100-120°C o en
5 un disolvente como acetonitrilo o un alcohol, v.g. etanol,
entre la temperatura ambiente y la de reflujo. Cuando Q es
=CHNO₂, la amina (III) y el compuesto (IV) pueden reaccionar
alternativamente en solución acuosa.

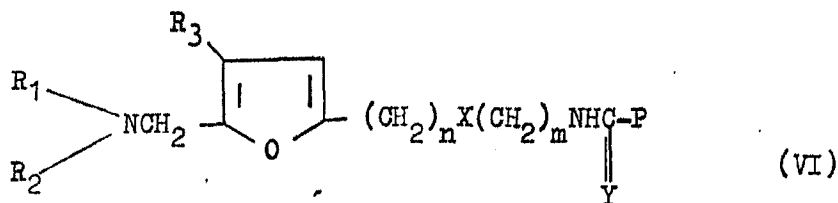
La introducción del grupo $\begin{array}{c} \text{-CNHR}_4 \\ \parallel \\ \text{Y} \end{array}$ donde Y es =NR₆

10 o =CHNO₂ y donde R₆ es el definido en la fórmula (I) pero
distinto de -NO₂, también puede efectuarse haciendo reac-
cionar primero la amina (III) con un compuesto de fórmula:



15 donde P es el definido en la fórmula (IV), Q es =NR₆ o
=CHNO₂, donde R₆ es el definido en la fórmula (I) pero dis-
tinto de -NO₂ y P¹ puede tener los mismos significados que
P o puede ser un grupo $\begin{array}{c} \text{-S-A} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

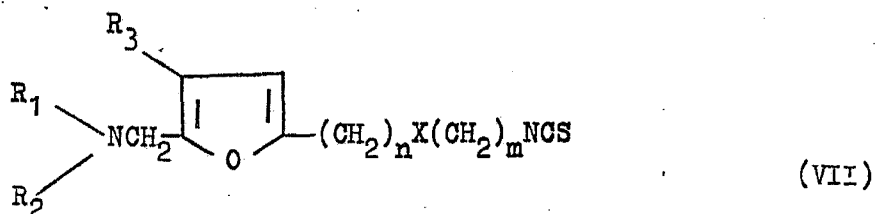
20 alquilo C₁₋₄, v.g. metilo, en un disolvente no hidroxílico,
v.g. acetato de etilo, dimetilformamida o dioxano. El com-
puesto resultante de fórmula (VI):



25 puede reaccionar después con una amina primaria R₄NH₂ en un
disolvente adecuado, v.g. agua o un alcohol, por ejemplo
30 etanol, a una temperatura comprendida entre la ambiente y

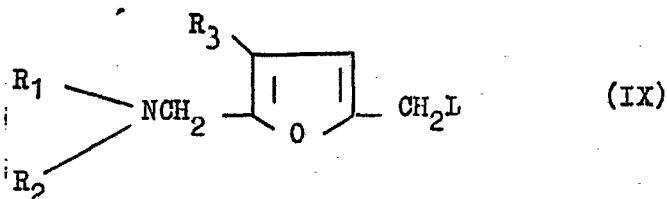
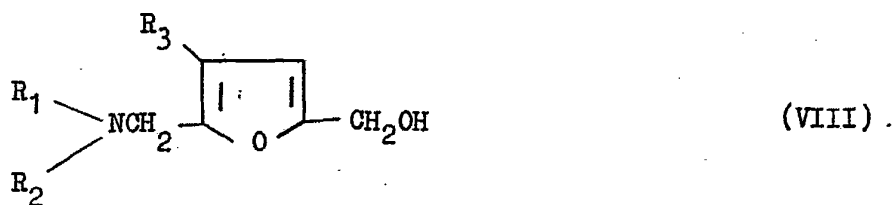
1 la de reflujo, para dar un compuesto de fórmula (I).

5 El otro procedimiento para la obtención del producto donde Y es azufre y R₁ y R₂ son distintos de hidrógeno, la amina (III) donde R₁ y R₂ son distintos de hidrógeno puede calentarse con disulfuro de carbono y después hacerse reaccionar con un éster clorofórmico, v.g. cloroformiato de etilo, para formar un isotiocianato (VII) que se hace reaccionar después con una amina R₄NH₂, preferiblemente en un disolvente inerte como acetonitrilo, tetrahidrofurano o dioxano.



15 Para preparar por este procedimiento compuestos donde R₁ y R₂ son ambos hidrógeno, es posible proteger el grupo -NR₁R₂ en forma de grupo ftalimido. La amina primaria será regenerada durante la reacción con la amina R₄NH₂.

20 En otro procedimiento, los compuestos donde X es azufre y n es 1 (y cuando R₁ y R₂ son ambos hidrógeno, Y es distinto de =CHNO₂) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (VIII) o (IX):



1 donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos en la fórmula (I) y
L es un grupo saliente como halógeno, v.g. cloro o aciloxi,
v.g. acetoxi. Cuando se desea obtener productos donde R_1
5 y R_2 son hidrógeno, el grupo amino primario ($NR_1R_2 = NH_2$)
es protegido en los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX),
por ejemplo en forma de grupo ftalimido. Los compuestos ante-
riores pueden reaccionar con un tiol de fórmula (X):



10 donde Y , R_4 y m son los definidos en la fórmula (I), con la
excepción de que cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, Y es
distinto de $=\text{CHNO}_2$, con subsiguiente desprotección si es
necesario en una fase adecuada, por medios convencionales,
15 por ejemplo escisión de un grupo ftalimido empleando una ami-
na primaria o una hidrazina, por ejemplo metilamina o hidra-
to de hidrazina. Cuando se emplea un compuesto de fórmula
(VIII), la reacción se efectúa preferiblemente entre -10° y
 $+10^\circ\text{C}$, de preferencia a 0°C , en un ácido mineral como el
20 ácido clorhídrico concentrado. Cuando se emplea un compuesto
de fórmula (IX), la reacción puede llevarse a cabo en pre-
sencia de una base fuerte, v.g. hidruro sódico en dimetilfor-
mamida o un alcóxido sódico en el alcohol correspondiente,
a $0-20^\circ\text{C}$. Los materiales de partida de fórmula (IX) pueden
25 prepararse a partir de los correspondientes alcoholes de
fórmula (VIII) por medios convencionales.

Para la preparación de compuestos donde R_1 y R_2 son
hidrógeno, frecuentemente conviene efectuar reacciones con
materiales de partida donde el grupo amino primario está pro-
30 tegido, por ejemplo en forma de grupo ftalimido, con un gru-
po protector que puede ser escindido por medios convenciona-

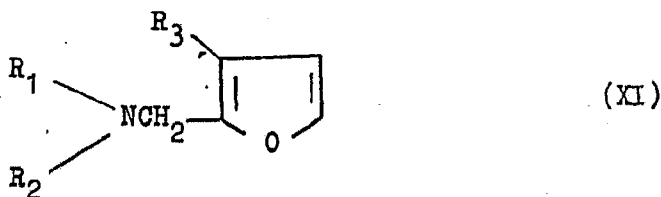
1 les en una etapa adecuada.

Las bases libres de fórmula (I) pueden convertirse en sales por los procedimientos habituales, por ejemplo por reacción con el ácido apropiado.

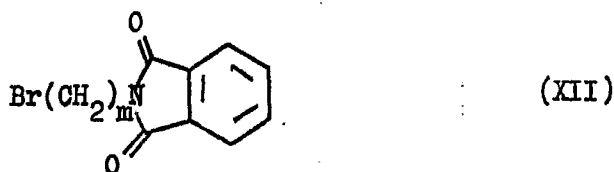
5 En la descripción anterior de los procedimientos útiles para la producción de los compuestos de esta invención, se hace referencia a las aminas primarias de fórmula (III). Estas aminas son compuestos nuevos y la invención incluye dichos compuestos. Estos intermediarios pueden prepararse por diversos procedimientos que se describen más adelante.

10 Las aminas de fórmula (III) donde n es 1 pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un ω -aminoalquiltiol o un ω -aminoalcanol, donde el grupo amino puede estar protegido si se desea, en condiciones ácidas, por ejemplo en cloruro de hidrógeno o de ácido metano-sulfónico y en un disolvente adecuado, por ejemplo agua o tetrahidrofurano. Alternativamente, un compuesto de fórmula (IX) puede tratarse en condiciones básicas con el ω -aminoalquiltiol para dar aminas de fórmula (III) donde X es azufre y n es 1.

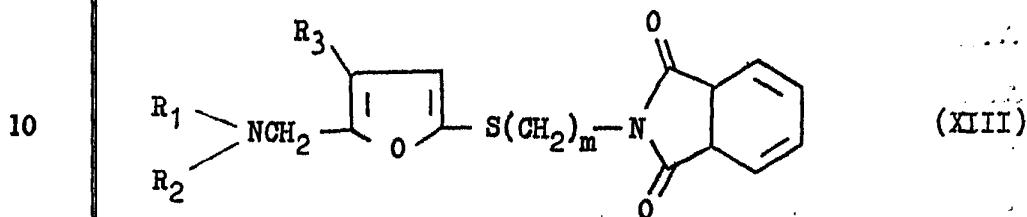
15 Para preparar aminas de fórmula (III) donde R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno, R_3 es distinto de hidroxialquilo o alcóxicarbonilo, n es 0 y X es azufre, un compuesto de fórmula (XI):



1 puede tratarse con litio o azufre elemental, seguido de reac-
ción con una ω -bromoalquilftalimida (XII):



El grupo protector ftalimido del producto resultan-
te de fórmula (XIII):

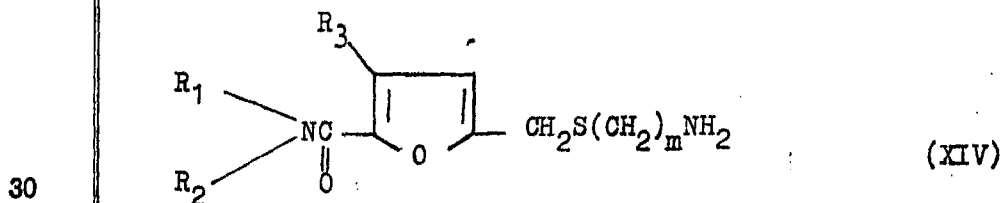


puede ser escindido por los medios antes descritos.

15 Una amina de fórmula (III) donde X es un átomo de
oxígeno y n es 1 puede obtenerse por tratamiento de un com-
puesto de fórmula (VIII) con un compuesto $\text{Hal}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, don-
de Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente clo-
ro, en presencia de una base, especialmente ter-butóxido po-
tásico, en un disolvente adecuado como dimetilformamida.

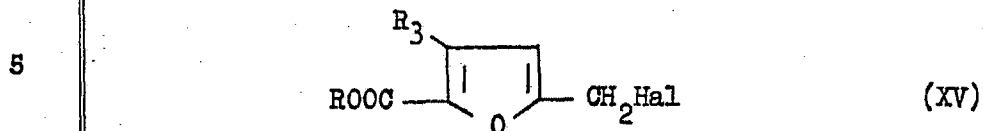
20 Las aminas de fórmula (III) donde R_3 es hidroxime-
tilo pueden prepararse a partir de los correspondientes com-
puestos donde R_3 es alcóxicarbonilo por reducción, por ejem-
plo con hidruro de aluminio en tetrahidrofurano.

25 Las aminas de fórmula (III) donde X es azufre y n
es 1 y R_1 y/o R_2 son hidrógeno, pueden prepararse por reduc-
ción de la función amido de un compuesto de fórmula (XIV):

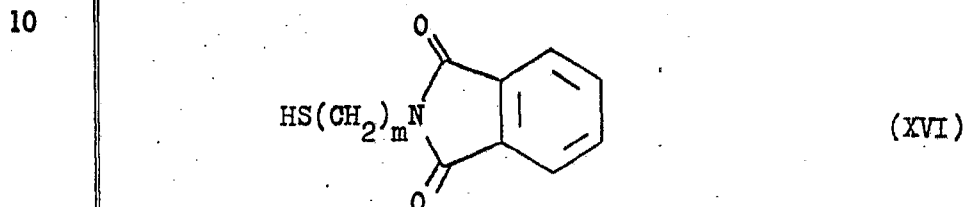


1 empleando, por ejemplo, hidruro de aluminio.

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XV):



donde Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro y R es un grupo alquilo, v.g. metilo, con un ω -ftalimidoalquiltiol de fórmula (XVI):



donde m es el definido en la fórmula (I).

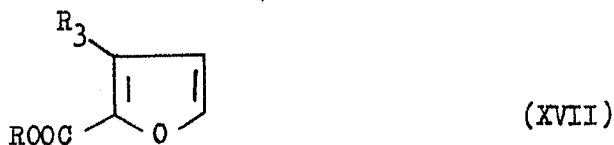
15 El producto de esta reacción puede hacerse reaccionar después por medios convencionales para dar un compuesto de fórmula (XIV), por ejemplo con una amina primaria R_1R_2NH en presencia de una base como el metóxido sódico.

20 Cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, pueden estar protegidos en cualquiera de las etapas de reacción en forma de grupo ftalimido, si así se desea. El grupo protector puede ser escindido en cualquier fase adecuada de reacción utilizando los métodos aquí descritos.

25 Los alcoholes de fórmula (VIII) también son compuestos nuevos y la invención incluye estos alcoholes. Pueden prepararse por diversos procedimientos que se describen a continuación.

30 Los alcoholes de fórmula (VIII) donde R_3 es alquilo, alcoxialquilo, arilo o alquiltioalquilo y R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno, pueden prepararse por reacción de un éster

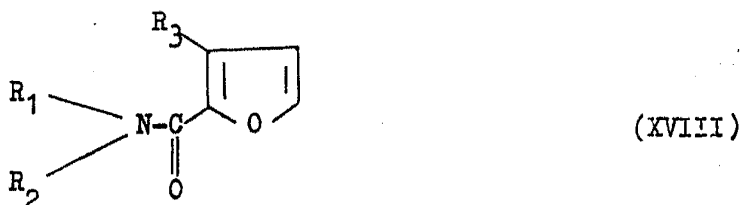
1 de fórmula (XVII):



5

donde COOR es un grupo carboxilo esterificado, v.g. el éster metílico, con una amina de fórmula R_1R_2NH , en presencia de una base, por ejemplo metóxido sódico, para producir un compuesto de fórmula (XVIII):

10



15

El compuesto de fórmula (XVIII) se reduce, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio, para producir un compuesto de fórmula (XI) que se hace reaccionar para formar el alcohol de fórmula (VIII), por ejemplo, cuando R_3 es alquilo con butil-litio y paraformaldehído o cuando R_3 es alcoxi-alquilo, con paraformaldehído, ácido acético y cloruro de hidrógeno.

20

Los alcoholes de fórmula (VIII) donde R_3 es alcoxi-carbonilo y R_1 y R_2 son ambos metilo pueden prepararse por reducción de un aldehído de fórmula (XIX):

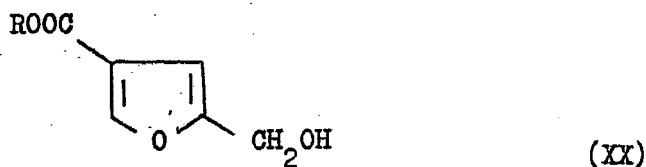
25



30

donde COOR es un grupo carboxilo esterificado, v.g. el éster etílico, por ejemplo con borohidruro sódico para formar un alcohol de fórmula (XX):

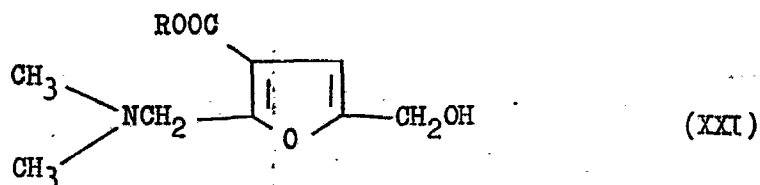
1



5

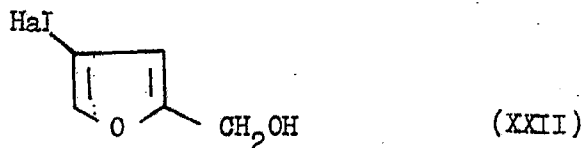
El alcohol se hace reaccionar con el reactivo $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{Cl}$ para producir un alcohol de fórmula (XXI):

10



15

También puede utilizarse el reactivo $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{Cl}$ para preparar alcoholes de fórmula (VIII) donde R_1 y R_2 son ambos metilo y R_3 es halógeno, por reacción de aquél con un alcohol de fórmula (XXII):



20

Los alcoholes de fórmula (VIII) donde R_1 y R_2 son distintos de metilo pueden prepararse a partir de alcoholes donde R_1 y R_2 son ambos metilo por cuaternización del grupo amino seguido de desplazamiento con la amina apropiada $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$.

La invención es ilustrada en los siguientes ejemplos.

25

Preparación 1

(a) N,N-Dimetil-3-(1-metiletil)-2-furancarboxamida

30

Una solución de 3,3 g de metóxido sódico y 14 g de éster metílico del ácido 3-(1-metiletil)-2-furancarboxílico en 50 ml de metanol se trata con dimetilamina gaseosa durante 2 horas. El disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en 150 ml de éter dietílico y se lava con 100 ml

1 do agua. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico
anhidro y por evaporación del disolvente se obtienen 12 g
del compuesto del título en forma de aceite.

5 UV λ_{\max} (etanol): 227 nm (hombro), 253 nm (ϵ 7200,
9250)..

Cromatografía de gas-líquido con E.G.S. al 15 % a
160°, tiempo de retención: 6,8 minutos.

De forma análoga se preparan a partir de los corres-
pondientes ésteres los siguientes compuestos:

10 (b) 1-(3-Metil-2-furanilcarbonil)pirrolidina (23 g) a partir
del éster (19,5 g)

Encontrado : C, 66,9; H, 7,3; N, 7,9;

$C_{10}H_{13}NO_2$ requiere: C, 67,0; H, 7,3; N, 7,8 %

UV λ_{\max} (etanol) : 156 nm (ϵ 12400).

15 (c) 3-Metoximetil-N,N-dimetil-2-furancarboxamida (3 g) a
partir del éster (3,7 g)

Encontrado : C, 59,1; H, 7,1; N, 7,8

$C_9H_{12}NO_3$ requiere : C, 59,0; H, 7,2; N, 7,7 %

UV λ_{\max} (etanol) : 252 nm (ϵ 9050).

20 Preparación 2

(a) N,N-Dimetil-3-(1-metiletil)-2-furanmetanamina

25 Una solución de 12 g de N,N-dimetil-3-(1-metiletil)-
2-furancarboxamida en 250 ml de tetrahydrofurano seco se tra-
ta con 4,2 g de hidruro de litio y aluminio. Al cabo de una
hora se añaden 6 ml de agua y la solución filtrada se evapo-
ra a vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de ácido clorhí-
drico 1M y la solución se lava con 100 ml de éter dietílico.
30 La fase acuosa se basifica y extrae dos veces con 150 ml ca-
da vez de éter dietílico que se seca sobre sulfato sódico
anhidro. El disolvente se separa a vacío para dar 7 g del

1 compuesto del título en forma de aceite.

La sal picrato se forma en etanol y se recristaliza del mismo disolvente, p.f. 111°.

Encontrado : C, 48,4; H, 5,0; N, 14,3

5 $C_{10}H_{17}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ requiere: C, 48,5; H, 5,1; N, 14,1 %

De forma análoga se preparan los siguientes compuestos a partir de las correspondientes carboxamidas:

(b) 1-(3-Metil-2-furanilmetil)pirrolidina (15 g) a partir de carboxamida (17 g)

10 Picrato, p.f. 113°.

Encontrado : C, 48,7; H, 4,6; N, 14,1

$C_{10}H_{15}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ requiere: C, 48,7; H, 4,6; N, 14,2 %

(c) 3-Metoximetil-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (1 g) a partir de carboxamida (1,5 g)

15 Picrato, p.f. 73-74°

Encontrado : C, 45,3; H, 4,6; N, 14,1

$C_9H_{15}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ requiere: C, 45,2; H, 4,6; N, 14,1 %

Preparación 3

20 (a) Hidrocloreuro de 4-bromo-5-(dimetilaminometil)-2-furanmetanol

Se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 3,6 g de 4-bromo-2-furanmetanol y 3,0 g de cloruro de dimetil(metilen)amonio en acetonitrilo seco. El precipitado resultante se cristaliza de acetonitrilo dando 3,0 g del compuesto del título, p.f. 190° (desc.).

25 Encontrado : C, 35,5; H, 4,9; N, 5,1

$C_8H_{12}BrNO_2 \cdot HCl$ requiere: C, 35,5; H, 4,8; N, 5,2 %

De forma análoga se preparan los siguientes compuestos a partir del correspondiente furanmetanol (14 g):

30

1 (b) Ester etílico del ácido 2-(dimetilaminometil)-5-hidroxi-
metil-3-furancarboxílico (18 g)

Oxalato, p.f. 97-99°

Encontrado : C, 49,0; H, 6,0; N, 4,4

5 $C_{11}H_{17}NO_4$ requiere: C, 49,2; H, 6,0; N, 4,4 %

Preparación 4

5-(Dimetilaminometil)-4-metoximetil-2-furanmetanol

Se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas una
mezcla de 7 g de 3-metoximetil-N,N-dimetil-2-furanmetanamina,
10 60 ml de ácido acético, 30 ml de ácido clorhídrico concentra-
do y 3,7 g de paraformaldehído. La mezcla se basicifica con car-
bonato sódico y se extrae con 200 ml de éter dietílico. El
extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y el
disolvente se evapora a vacío. El residuo se destila dando
15 3,5 g del compuesto del título en forma de sólido céreo blan-
quecino, p.e. 90°/5 x 10⁻² mm Hg.

El oxalato se forma en etanol/acetato de etilo y se
recristaliza del mismo disolvente, p.f. 102-104°.

Encontrado : C, 49,7; H, 6,8; N, 4,8

20 $C_{10}H_{17}NO_3 \cdot H_2C_2O_4$ requiere: C, 49,8; H, 6,6; N, 4,8 %

Preparación 5

(a) 5-(Dimetilaminometil)-4-metil-2-furanmetanol

Una solución de 10,3 g de N,N,3-trimetil-2-furanmetana-
mina en 200 ml de tetrahydrofurano seco bajo nitrógeno se
25 trata durante 2 horas con 46,2 ml de n-butil-litio 1,6M en
hexano, a una temperatura entre -40° y -45°C. Después de agi-
tar durante 2 horas a la temperatura ambiente se añaden 2,3 g
de paraformaldehído en 100 ml de tetrahydrofurano seco y la
solución se agita durante la noche. Se agregan 10 ml de agua
30 y se evapora el disolvente. Se añaden 200 ml de acetato de

1 etilo y sulfato sódico y la fase orgánica se evapora para dar un residuo oleoso que se destila (85°/0,1 mm), obteniéndose 8 g del compuesto del título.

5 El oxalato se forma en etanol y se recristaliza del mismo disolvente, p.f. 104-106°.

Encontrado : C, 49,1; H, 6,7; N, 5,1

$C_9H_{15}NO_2 \cdot H_2C_2O_4 \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 49,3; H, 6,8; N, 5,2 %

De forma análoga se preparan los siguientes compuestos a partir de las correspondientes furanmetanaminas:

10 (b) 4-Metil-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanmetanol (7,5 g)

a partir de la furanmetanamina (12 g)

P.f. 86-88°

Encontrado : C, 67,3; H, 9,0; N, 7,2

$C_{11}H_{17}NO_2$ requiere: C, 67,7; H, 8,8; N, 7,2 %

15 (c) 5-(Dimetilaminometil)-4-(1-metiletil)-2-furanmetanol

(8 g) a partir de la furanmetanamina (6,8 g)

Oxalato, p.f. 122-124°

Encontrado : C, 54,4; H, 7,5; N, 4,9

$C_{11}H_{19}NO_2 \cdot H_2C_2O_4$ requiere: C, 54,3; H, 7,4; N, 4,9 %

20 EJEMPLO A

(a) 5-[[2-(Amino)etil tío] metil]-N,N,3-trimetil-furanmetanamina

25 Una solución agitada de 4,65 g de hidrocloreuro de 2-aminoetanotiol en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado se trata con 7 g de 5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanmetanol.

La mezcla se agita a 0°C durante una hora y se mantiene a 0° durante la noche. Se añaden 200 ml de acetato de etilo y carbonato sódico anhidro y el sólido friable se recoge por filtración. El filtrado se evapora a vacío y el residuo oleoso que resulta se destila (100°/0,1 mm) para dar 6,7 g del compuesto del título.

30

1 El oxalato se forma en etanol y se recristaliza del mismo disolvente, p.f. 175° (desc.).

Encontrado : C, 43,7; H, 6,0; N, 6,9

$C_{11}H_{20}N_2OS \cdot 2H_2C_2O_4$ requiere: C, 44,1; H, 5,9; N, 6,9 %

5 De forma análoga, a partir del hidrocloreuro de 2-amino-etanotiol (A) y el correspondiente furanmetanol, se preparan los siguientes compuestos:

10 (b) 5-[[2-(Amino)etil] tio] metil-N,N-dimetil-3-(1-metiletil)-2-furanmetanamina (6,5 g) a partir del furanmetanol (7 g) y A (4 g)

P.e. 125°/10⁻¹ mm Hg, oxalato p.f. 186° (desc.).

Encontrado : C, 46,4; H, 6,7; N, 6,4

$C_{13}H_{24}N_2OS \cdot 2H_2C_2O_4$ requiere: C, 46,8; H, 6,5; N, 6,4 %

15 (c) Hidrato del éster etílico del ácido 5-[[2-(amino)etil]-tio] metil-2-(dimetilaminometil)-3-furancarboxílico (1,5 g) a partir del furanmetanol (5 g) y A (2,5 g)

IR (CHBr₃): C = O 1708 cm⁻¹.

Encontrado : C, 51,7; H, 7,7; N, 9,2

$C_{13}H_{22}N_2O_3S \cdot H_2O$ requiere: C, 51,3; H, 7,9; N, 9,2 %

20 (d) 5-[[2-(Amino)etil] tio] metil-3-bromo-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (1,2 g) a partir del furanmetanol (2,7 g) y A (1,1 g)

P.e. 120°/2 x 10⁻² mm Hg, oxalato p.f. 70-72°

Encontrado : C, 33,9; H, 4,3; N, 5,2

$C_{10}H_{17}BrN_2OS \cdot 2H_2C_2O_4 \cdot H_2O$

requiere : C, 34,2; H, 4,7; N, 5,7 %

25 (e) 5-[[2-(Amino)etil] tio] metil-3-metoximetil-N,N-dimetil-2-furanmetanamina (0,15 g) a partir del furanmetanol (0,2 g) y A (0,1 g)

30 P.e. 130-140°/5 x 10⁻² mm Hg, oxalato p.f. 130-133°

1 Encontrado : C, 42,5; H, 5,9; N, 6,1

$C_{12}H_{22}N_2O_2S \cdot 2H_2C_2O_4 \cdot 1/2H_2O$ requiere:

C, 42,9; H, 6,1; N, 6,3 %

5 (f) 2-[[4-Metil-5-(1-pirrolidinimetil)-2-furanilmetil]tio]

etanamina (2,5 g) a partir del furanmetanol (3,9 g) y

A (2,3 g)

P.e. 165°/0,06 mm Hg.

UV λ_{max} (etanol): 232 nm, 337 nm (ϵ 9450, 460.)

EJEMPLO B

10 5-[[2-(Amino)etil]tio]metil-2-(dimetilaminometil)-3-furan-
metanol

Una solución de 0,75 g del éster etílico del ácido 5-
[[2-(amino)etil]tio]metil-2-(dimetilaminometil)-3-furancar-
boxílico y 50 ml de tetrahidrofurano seco a 0° se trata con
15 35 ml de una solución 0,5M de hidruro de aluminio en tetra-
hidrofurano. Al cabo de 2 horas se añaden 6 ml de agua y
la solución filtrada se evapora a vacío. Se destila el re-
siduo oleoso dando 0,4 g del compuesto del título, p.e.
170°/10⁻¹ mm Hg.

20 El oxalato se forma en etanol y se recristaliza del
mismo disolvente, p.f. 140-142°.

Encontrado: C, 42,1; H, 5,7; N, 6,6

$C_{11}H_{20}N_2O_2S \cdot 2H_2C_2O_4$ requiere:

C, 42,5; H, 5,8; N, 6,5 %

EJEMPLO C

25 5-[[2-(Amino)etil]tio]metil-N,3-dimetil-2-furanmetanamina

(i) Ester metílico del ácido 3-metil-5-[[2-(1,3-dioxo-2H-iso-
indol-2-il)etil]tio]metil-2-furancarboxílico

30 Se agita a 0° durante 3 horas una mezcla de 8,3 g de
2-(tio)etil-1,3-dioxo-2H-indol y 0,96 g de hidruro sódico

1 en 100 ml de dimetilformamida seca. Se añade una solución de 8 g de éster metílico del ácido 5-(clorometil)-3-metil-2-furancarboxílico en dimetilformamida seca y la mezcla se agita durante 18 horas.

5 El disolvente se evapora a vacío y el residuo se disuelve en 500 ml de éter dietílico y se lava con 500 ml de agua. El extracto etéreo se evapora y el residuo sólido se cristaliza de metanol dando 11 g del compuesto del título, p.f. 92-93°.

10 Encontrado: C, 60,4; H, 5,0; N, 4,1

$C_{18}H_{17}NO_5S$ requiere:

C, 60,2; H, 4,8; N, 3,9 %.

(ii) 5-[[2-(Amino)etil]tio]metil-N,3-dimetil-2-furancarboxamida

15 Se hace pasar metilamina gaseosa a través de una solución de 7,2 g de éster metílico del ácido 3-metil-5-[[2-(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]tio]metil-2-furancarboxílico y 0,08 g de metóxido sódico en 20 ml de metanol seco. Al cabo de 4 horas se añaden 100 ml de ácido clorhídrico 2M y la solución se extrae con 300 ml de éter dietílico. La fracción acuosa se basifica con 45 ml de hidróxido sódico 5M y se extrae con 200 ml de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico anhidro y evaporando el disolvente se obtienen 2,3 g del compuesto del título en forma de sólido de punto de fusión bajo.

20

25

UV λ_{max} (etanol): 264 mm (ϵ 12600)

Encontrado: C, 52,3; H, 7,5; N, 12,5

$C_{10}H_{16}N_2O_2S$ requiere:

C, 52,6; H, 7,1; N, 12,3 %

30

1 .(iii) 5-[2-(Amino)etil]tio]metil-N,3-dimetil-2-furanmetana-
mina

5 Una solución de 1,9 g de 5-[2-(amino)etil]tio]metil-N,3-dimetil-2-furancarboxamida en 20 ml de tetrahidrofurano seco a 0° se reduce con 35 ml de una solución 0,5M de hidru-
ro de aluminio en tetrahidrofurano.

Al cabo de 4 horas de ebullición a reflujo se añaden 9 ml de agua y la solución filtrada se evapora a vacío. El residuo se destila dando 0,5 g del compuesto del título
10 como aceite incoloro, p.f. $110^{\circ}/10^{-1}$ mm Hg.

El oxalato se forma en etanol y se recristaliza de metanol/agua p.f. 198° (desc.).

Encontrado: C, 42,5; H, 5,6; N, 7,0

$C_{10}H_{18}N_2OS \cdot 2H_2C_2O_4$ requiere:

15 C, 42,6; H, 5,6; N, 7,1 %.

EJEMPLO D

5-[2-(amino)propoxi]metil-N,N,3-trimetil-2-furanmetanamina

20 Una mezcla de 1,35 g de 5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanmetanol y 0,9 g de ter-butóxido potásico en 3 ml de dimetilformamida seca a 0° se trata con una solución de 0,4 g de hidrocioruro de 2-cloropropilamina en 2 ml de dimetilfor-
mida seca. Al cabo de 20 minutos a la temperatura ambien-
te, la mezcla se apaga con 2 g de ácido oxálico y el disol-
vente se separa a vacío. Se agrega un exceso de carbonato
25 sódico anhidro y el producto se extrae en cloroformo. El extracto clorofórmico se purifica por filtración y el disol-
vente se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, metanol/amoniaco 0,88 19:1)
dando 0,1 g del compuesto del título.

30 El oxalatato se forma y se recristaliza en etanol, p.f.

1 130-131°.

Encontrado: C, 45,2; H, 6,5; N, 6,3

$C_{12}H_{22}N_2O_2S \cdot 2H_2C_2O_4 \cdot H_2O$ requiere:

C, 45,3; H, 6,7; N, 6,6 %

5

EJEMPLO 1

(a) N-[2-[[5-(Dimetilaminometil)-4-(1-metiletil)-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

10

Se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla de 1,0 g de 5-[[2-(amino)etil]tio]metil-N,N-dimetil-3-(1-metiletil)-2-furanmetanamina y 0,6 g de N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenamina en 15 ml de agua.

15

El disolvente se separa a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol) para dar un sólido blanco que se recristaliza de acetato de metilo y éter de petróleo (60-80°) dando 0,9 g del compuesto del título, p.f. 91°.

Encontrado: C, 53,6; H, 8,1; N, 15,6

$C_{16}H_{28}N_4O_3S$ requiere:

C, 53,9; H, 7,9; N, 15,7 %

20

De forma análoga se preparan los siguientes compuestos a partir de las correspondientes diaminas.

(b) N-[2-[[4-Bromo-5-(dimetilaminometil)-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,55 g) a partir de la diamina(0,6 g)

25

P.f. 64-66°

Encontrado: C, 39,8; H, 5,0; N, 14,3

$C_{13}H_{21}BrN_4O_3S$ requiere:

C, 39,7; H, 5,3; N, 14,3 %

30

(c) N-[2-[[5-(Dimetilaminometil)-4-metoximetil-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,75 g)

1

a partir de la diamina (0,6 g)

P.f. 81-82°

Encontrado: C, 49,9; H, 7,4; N, 15,5

$C_{15}H_{26}N_4O_4S$ requiere:

5

C, 50,3; H, 7,3; N, 15,6 %

(d) 2-(Dimetilaminometil)-5-[2-[1-(metilamino)-2-nitroete-
nil]amino]etil]tio]metil-3-furanmetanol (0,3 g) a partir
de la diamina (0,4 g)

10

RMN ($CDCl_3$), τ : -0,25 m ancho (1H), 3,4 s (1H), 3,9 s
(1H), 4,2 m ancho (2H), 5,5 s (2H), 6,4 s (2H), 6,6 s (2H),
6,7 m (2H), 7,0-7,5 m (5H), 7,8 s (6H).

Encontrado: C, 48,7; H, 7,2; N, 16,0

$C_{14}H_{24}N_4O_4S$ requiere:

C, 48,8; H, 7,0; N, 16,3 %

15

(e) N-Metil-N'-[2-[4-metil-5-(metilaminometil)-2-furanil-
metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,55 g) a par-
tir de la diamina (0,6 g)

20

UV λ_{max} (etanol): 235 nm, 329 nm (ϵ 13700, 17650)

λ_{min} 283 nm

Encontrado: C, 49,6; H, 7,0; N, 17,2

$C_{13}H_{22}N_4O_3S$ requiere:

C, 49,6; H, 7,0; N, 17,8 %

25

RMN ($CDCl_3$), τ : -0,2 s ancho (1H), 2,7 s ancho (1H), 3,5
s (1H), 4,0 s (1H), 5,3 s ancho (1H), 6,1 s (2H), 6,6 m (2H),
6,9-7,4 m (5H), 7,5 s (3H), 8,0 s (3H).

(f) N-Metil-N'-[2-[4-metil-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-fura-
nilmetil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,5 g) a
partir de la diamina (0,75 g)

30

UV λ_{max} (etanol): 234 nm, 328 nm (ϵ 14700, 19200)

λ_{min} 281 nm

1 RMN (CDCl₃) τ: 0,75 s ancho (1H), 3,5 s ancho (1H), 3,45
s (1H), 3,99 s (1H), 6,3 s (2H), 6,46 s (2H), 6,75 m ancho
(2H), 6,9-7,9 m (9H), 8,01 s (3H), 8,25 m (4H).

5 (g) Hemihidrato de N-[3-[5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-fu-
ranilmetoxi]propil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina
(0,6 g) a partir de la diamina (0,5 g)

UV λ_{max} (etanol): 229 nm, 327 nm (ε^E13650, 18300)
λ_{min} 278 nm

Encontrado: C, 53,6; H, 8,0; N, 16,5

10 C₁₅H₂₆N₄O₄·1/2H₂O requiere:
C, 53,7; H, 8,1; N, 16,7 %

(h) Ester etílico del ácido 2-(dimetilaminometil)-5-[[2-[1-
(metilamino)-2-nitroetenil]amino]etil]tio]metil]-3-furan-
carboxílico (0,3 g) a partir de la diamina (0,5 g)

15 UV λ_{max} (etanol): 224 nm (hombro), 253 nm (hombro), 329 nm
(ε^E12650, 9600, 18750).

Cromatografía en capa fina (sílice; metanol/amoniaco
0,88 79:1) Rf 0,8.

EJEMPLO 2

20 N-[2-[5-(Dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]-
N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

25 Se calienta a vacío durante 4 horas una mezcla de 1,15 g
de 5-[2-(amino)etil]tio]metil-N,N,2-trimetil-2-furanmetana-
mina y 0,76 g de N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenamina. La
mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna
(sílice; metanol/amoniaco 0,88 79:1) dando 0,45 g del compues-
to del título.

UV λ_{max} 232,5 nm, 328 nm (ε^E14800, 18850)
λ_{min} 280 nm.

30 Encontrado: C, 50,0; H, 7,6; N, 16,5

1 $C_{14}H_{24}N_4O_3S \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 49,8; H, 7,5; N, 16,6 %

EJEMPLO 3

(a) N"-Ciano-N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-metil-2-furanil-
metil]tio]etil]-N'-metilguanidina

5 Se mezclan unas soluciones de 0,73 g del éster dimetílico de ácido N-cianoimidotiocarbónico en 20 ml de etanol y 1,15 g de 5-[2-(amino)etil]tio]metil-N,N-3-trimetil-2-furanmetanamina en 15 ml de éster dietílico y al cabo de 18 horas se agregan 20 ml de una solución al 30 % de metilamina en
10 etanol. La solución se calienta a reflujo durante 4 horas y el disolvente se separa a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice; metanol/amoniaco 0,88 79:1) dando 0,6 g del compuesto del título, p.f. 86-88°.

UV λ_{max} (etanol): 224,5 nm (ϵ 23200)

15 De forma análoga se preparan los siguiente compuestos a partir de las correspondientes diaminas:

(b) N"-Ciano-N-metil-N'-[2-[4-metil-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanilmetil]tio]etil]guanidina (0,4 g) a partir de la diamina (0,5 g)

20 UV λ_{max} (etanol): 225 nm (ϵ 22800)

RMN ($CDCl_3$) τ : 3,90 q (1H), 3,98 s (1H), 4,3 t (1H), 6,33 s (2H), 6,4 s (2H), 6,7 q (2H), 7,2 d (3H), 7,3 t (2H), 7,3-7,8 m (4H), 8,01 s (3H), 8,1-8,4 m (4H).

25 (c) N"-Ciano-N-[2-[5-(dimetilaminometil)-4-(1-metiletil)-2-furanilmetil]tio]etil]-N'-metilguanidina (0,8 g) a partir de la diamina (1 g)

P.f. 111-112°

Encontrado: C, 57,0; H, 8,4; N, 21,0

$C_{16}H_{27}N_5OS$ requiere:

30 C, 57,0; H, 8,1; N, 20,8 %

1

EJEMPLO 4

N-[2-[5-(Dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]

N'-nitroguanidina

5

Una solución de 1,14 g de 5-[2-(amino)etil]tio]metil-N,N,3-trimetil-2-furanmetanamida y 0,65 g de N-nitro-S-metilisotiourea en 10 ml de etanol se calienta durante 5 minutos y se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. El disolvente se separa a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice; metanol/amoniaco 0,88 100:1). El aceite resultante se tritura con éter de petróleo (40-60°) y el residuo sólido se cristaliza de tolueno dando 0,5 g del compuesto del título como polvo blanco, p.f. 84-85°.

10

15

Encontrado: C, 45,3; H, 7,0; N, 21,8

C₁₂H₂₁N₅O₃S requiere:

C, 45,7; H, 6,7; N, 22,2 %

EJEMPLO 5

N-[2-[5-(Dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]

20

N"-metanosulfonil-N'-metilguanidina

25

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1,2 g de 5-[2-(amino)etil]tio]metil-N,N,3-trimetil-2-furanmetanamina y 1,3 g de S,S'-dimetilimino-ditiocarbonato de N-metanosulfonilo en etanol. Se añaden 10 ml de metilamina al 30 % en etanol y la mezcla se deja a la temperatura ambiente durante la noche. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol) dando 1,4 g del compuesto del título en forma de aceite.

30

UV λ_{\max} (etanol) 230 nm (ϵ 10250)

1 Encontrado: C, 46,0; H, 7,3; N, 15,1

$C_{14}H_{26}N_4O_3S$ requiere:

C, 46,4; H, 7,2; N, 15,4 %

EJEMPLO 6

5 N-[2-[[5-(Dimetilaminometil)-4-metil-2-furanilmetil]tio]etil]-

N'-metiltiourea

Se agita durante 24 horas una solución de 0,5 g de 5-
[[2-(amino)etil]tio]metil-N,N,3-trimetil-2-furanmetanamina
y 0,15 ml de isotiocianato de metilo en acetonitrilo seco.

10 El disolvente se separa a vacío y el residuo se purifi-
ca por cromatografía en columna (sílice/metanol) para dar
0,45 g del compuesto del título como aceite céreo.

UV λ_{max} (etanol): 212 nm, 239 nm (ϵ : 17800, 20750)

λ_{min} : 221 nm.

15 Encontrado: C, 51,8; H, 8,1; N, 13,6

$C_{13}H_{23}N_3OS_2$ requiere:

C, 51,8; H, 7,7; N, 14,0 %

EJEMPLO 7

20 Hemihidrato de N-metil-N'-[2-[[5-(metilaminometil)-4-fenil-
2-furanilmetil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

(i) Ester metílico del ácido 5-(clorometil)-3-fenil-2-furan-
carboxílico

25 Una mezcla de 4 g del éster metílico del ácido 3-fenil-
2-furancarboxílico, 0,87 g de paraformaldehído y 0,74 g de
cloruro de cinc en 5 ml de cloroformo se trata con cloruro
de hidrógeno gaseoso durante 2,5 horas. La mezcla se vierte
en 100 ml de salmuera saturada y se extrae con 100 ml de clo-
roformo. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato
sódico y el disolvente se evapora a vacío. Se destila el re-
30 siduo (Kugelrohr) para dar 3,1 g del compuesto del título en

1 forma de aceite, p.e. 130-140°C/10⁻¹ mm Hg.

UV λ_{\max} (etanol): 227 nm, 270 nm ($\epsilon = 18500, 12500$)

λ_{\min} : 247 nm.

5 (ii) Ester metílico del ácido 5-[[2-(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]tio]metil-3-fenil-2-furancarboxílico

10 Se agita a 0° durante 2 horas una mezcla de 2 g de 2-(tio)etil-1,3-dioxo-2H-isoindol y 0,24 g de hidruro sódico en 30 ml de dimetilformamida seca. Se añade una solución de 2,5 g de éster metílico del ácido 5-(clorometil)-3-fenil-2-furancarboxílico en dimetilformamida seca y la mezcla se agita durante 18 horas. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se disuelve en 150 ml de éter dietílico y se lava con 150 ml de agua. Se evapora el extracto etéreo y el residuo sólido se cristaliza de metanol dando 1,8 g del compuesto del título, p.f. 108-111°.

15 Encontrado: C, 65,5; H, 4,5; N, 3,3

$C_{23}H_{19}NO_5S$ requiere:

C, 65,5; H, 4,5; N, 3,3 %

20 (iii) Hidrocloreuro de 5-[[2-(amino)etil]tio]metil-N-metil-3-fenil-2-furancarboxamida

25 Se hace pasar metilamina gaseosa a través de una solución de 4 g del éster metílico del ácido 5-[[2-(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]tio]metil-3-fenil-2-fenilcarboxílico y 0,01 g de metóxido sódico en 50 ml de metanol seco. Al cabo de 4 horas se agregan 100 ml de ácido clorhídrico 2M y la solución se extrae con 200 ml de éter dietílico. La fracción acuosa se basifica con 40 ml de hidróxido sódico 5M y se extrae con 200 ml de cloroformo. El extracto clorofórmico se mezcla con 100 ml de ácido clorhídrico 2M y el sólido resultante se recoge por filtración para dar 1,6 g del compuesto

30

1 to del título en forma de agujas amarillas, p.f. 189-190°.

Encontrado: C, 55,1; H, 6,0; N, 8,7

$C_{15}H_{18}N_2O_2S \cdot HCl$ requiere:

C, 55,1; H, 5,9; N, 8,6 %

5 (iv) 5-[[2-(Amino)etil]tio]metil-N-metil-3-fenil-2-furanme-
tanamina

10 Una solución de 1,4 g de 5-[[2-(amino)etil]tio]metil-
N-metil-3-fenil-2-furancarboxamida en 100 ml de tetrahidro-
furano seco a 0° se mezcla con 50 ml de una solución 0,5M
de hidruro de aluminio en tetrahydrofurano. Al cabo de 6 ho-
ras de ebullición a reflujo se agregan 6 ml de agua y la
solución filtrada se evapora a vacío. El residuo se purifi-
ca por cromatografía en columna (sílice/metanol) dando 0,45 g
del compuesto del título en forma de aceite.

15 Cromatografía en capa fina (sílice; metanol/amoniaco
0,88 79:1) Rf 0,35.

RMN ($CDCl_3$) τ : 2,6 m (5H), 3,6 s (1H), 6,1 s (2H), 6,2
s (2H), 7,1 m (2H), 7,3 m (2H), 7,5 s (3H), 8,5 m ancho
(3H).

20 (v) Hemihidrato de N-metil-N'-[2-[[5-(metilaminometil)-4-
fenil-2-furanilmetil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

25 Se agita durante 24 horas una mezcla de 0,45 g de 5-[[2-
(amino)etil]tio]metil-N-metil-3-fenil-2-furanmetanamina y
0,24 g de N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenamina en 5 ml de
agua. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se puri-
fica por cromatografía en columna (sílice/metanol) dando
0,3 g del compuesto del título en forma de vidrio ambarino.

30 RMN ($CDCl_3$) τ : -0,3 m ancho (1H), 2,62 s (5H), 3,4 s
(1H), 3,64 s (1H), 3,5 s ancho (1H), 6,2 s (2H), 6,3 s (2H),
6,75 t (2H), 7,2 m (5H), 7,6 s (3H), 8,3 m ancho (1H).

1 atmósfera de nitrógeno. Las ampollas se esterilizan en un autoclave a 121° durante 30 minutos.

(c) Tabletas orales de liberación prolongada, 150 mg

	<u>Para 10.000 tabletas</u>
5 Ingrediente activo	1,50 kg
Cutina HR**	0,40 kg
Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,060 kg
10 Estearato magnésico, Farmacopea Británica	40 g

10 El ingrediente activo, la lactosa anhidra y la mayor parte 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 OP 74. La masa humedecida se granula a través de un tamiz de 1,2 mm de
15 apertura y se seca a 50°C en un secadero de lecho fluidificado. Después los gránulos se pasan por un tamiz de 0,95 mm de apertura, se mezclan con estearato magnésico y se comprimen hasta una dureza de 10 kg como mínimo (aparato de
20 Schleuniger) en una máquina de fabricación de tabletas con troqueles de 12,5 mm de diámetro.

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

(d) Cápsulas orales de 50 mg Para 10.000 cápsulas

25 Ingrediente activo	500 g
Sta-Rx 1500*	1700 g
Estearato magnésico, Farmacopea Británica	20 mg

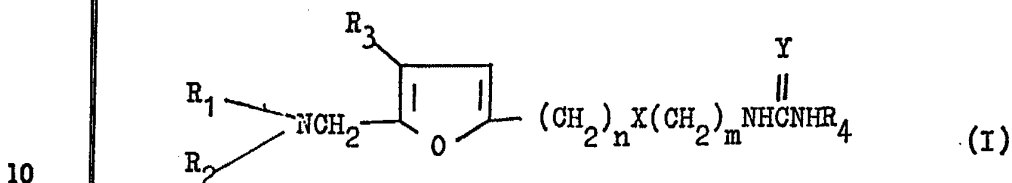
30 La droga se pasa por un tamiz de 250 µm de malla y después se mezcla con los otros polvos. El polvo se introduce en una cápsula de gelatina dura del tamaño n° 3 en una

1 máquina de llenado adecuada.

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

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de aminoalquilfurano de fórmula general:



Y sus sales fisiológicamente aceptables y N-óxidos, hidratos y bioprecusores de los mismos, donde

15 R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo C1-8, cicloalquilo C4-8, alqueno C3-6, aralquilo de 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo o alquilo C1-8 interrumpido por un átomo de oxígeno o un grupo -N-, donde R5 representa

20 hidrógeno o alquilo C1-8 o bien R1 y R2 unidos junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado, de 5 a 7 miembros, que adicionalmente puede contener la heterofunción -O- o -N-;

25 R3 representa alquilo C1-8 lineal o ramificado, alcoxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada resto alquilo, hidroxialquilo C1-8, alcoxicarbonilo C1-8, alquiltioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada resto alquilo, halógeno o arilo;

30 R4 representa hidrógeno, alquilo C1-8, alqueno C3-6 o alco

1 xialquilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada resto alquilo;

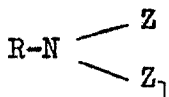
X representa -O- o -S-;

5 Y representa =S, =O, =NR₆ o =CHNO₂, donde R₆ representa hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₈, arilo, alquilsulfonilo C₁₋₈ o arilsulfonilo;

m representa un número entero de 2 a 4 inclusive y

n representa un número entero que es 1 o 2 o adicionalmente, cuando X es -S-, n también puede ser 0;

10 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto A de fórmula:

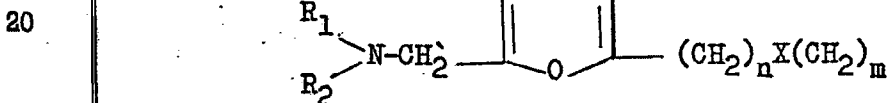


con un compuesto B de fórmula



donde, en el compuesto A el grupo R representa

(1) un resto de fórmula:



ó (2) el grupo R⁴ definido anteriormente para la fórmula (I) y Z representa hidrógeno cuando Z₁ representa -C(P)=NR₆ ó -C(P)=CHNO₂, donde R₆ es el definido anteriormente para

25 la fórmula (I) siendo distinto de -NO₂ y P representa un grupo saliente; ó cuando Z y Z₁ juntos representan =C=O ó =C=S, entonces R no puede ser hidrógeno, en el compuesto

30 B, R es el grupo R definido anteriormente para el compuesto A; en los compuestos A y B, R representa una de las definiciones (1) y (2) en el compuesto A y la alternativa de las

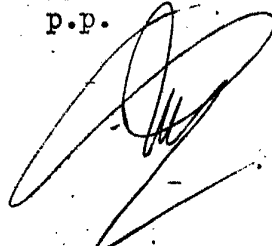
1 definiciones (1) y (2) en el compuesto B".

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE AMINOALQUILFURANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y siete páginas mecanografiadas.

10 Madrid, 11 de Octubre de 1978
BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

25

30