

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 AT
21	476.305	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	22-12-78	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que constan en la presente descripción y con el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
53716/77	23-12-77	Inglaterra
44778/78	16-11-78	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C / A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS AMINICOS.

71 SOLICITANTE (S)

GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6-12 Clarges Street - London W1 8 EH - GRAN BRETAÑA

72 INVENTOR (ES)

Michael Martin-Smith; Barry John Price; John Bradshaw y John Watson Clitherow, todos de nacionalidad británica, los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

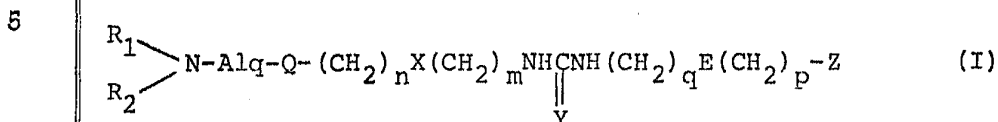
1 Esta invención se refiere a nuevos derivados amínicos
con acción selectiva sobre los receptores de histamina, a
procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéu-
ticas que los contienen y a su empleo en terapéutica.

5 Ahora se ha encontrado que ciertas nuevas aminas, que
son antagonistas H₂ selectivos, inhiben la secreción del
ácido gástrico cuando ésta es estimulada a través de los
receptores de histamina (Ash y Schild, Brit. J. Pharmacol.
Chemother. 1966, 27, 427). Su capacidad de impedir la se-
10 creción de los jugos gástricos cuando es estimulada a través
de los receptores de histamina H₂ puede ser puesta de mani-
fiesto en el estómago perfundido de la rata, empleando el
método descrito en la solicitud de patente alemana número
2.734.070, modificado por el uso de pentobarbitona sódica
15 (50 mg/kg) como anestésico en lugar de uretano y en perros
conscientes equipados de bolsas Heidenhain empleando el mé-
todo descrito por Black y colaboradores, Nature 1972, 236,
385. Los compuestos también antagonizan el efecto de la his-
tamina sobre la frecuencia de contracción del atrio derecho
20 de cobaya aislado. Los compuestos de esta invención no modi-
fican las contracciones inducidas por histamina del músculo
liso gastrointestinal aislado que son mediadas a través de
receptores H₁.

25 Los compuestos con actividad de bloqueo de histamina
H₂ pueden utilizarse en el tratamiento de condiciones donde
se produce una hipersecreción de ácidos gástricos, por ejem-
plo en las úlceras gástricas y pépticas, como medida profi-
láctica en los procesos quirúrgicos y en el tratamiento de
condiciones alérgicas donde la histamina es un mediador co-
30 nocido. Así, pueden utilizarse, solos o en combinación con

1 otros ingredientes activos, en el tratamiento de los esta-
dos alérgicos e inflamatorios tales como urticaria.

Esta invención proporciona compuestos de fórmula
general (I)



y sus sales fisiológicamente aceptables, N-óxidos, hidratos
y bioprecusores;

10 donde Y representa =O, =S, =CHNO₂ o =NR₃, donde R₃
representa hidrógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo,
alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo; R₁ y R₂, que pue-
den ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos
15 hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquenilo infe-
rior, aralquilo, hidroxilo, trifluoralquilo inferior, alquilo
inferior sustituido con un átomo de oxígeno, alcoxi inferior
amino, alquilamino inferior o dialquilamino inferior o bien
R₁ y R₂ unidos junto con el átomo de nitrógeno al que están
20 enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros
que puede contener otros heteroátomos, v.g. oxígeno, o el
grupo -N-, donde R₄ representa hidrógeno o alquilo inferior;

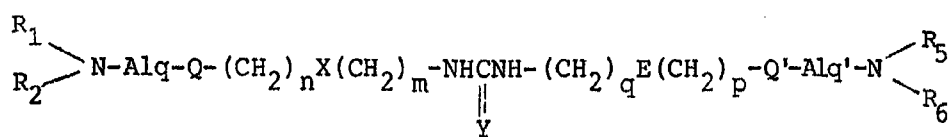


Q representa un anillo de furano o tiofeno cuya incorpora-
ción al resto de la molécula se realiza a través de enlaces
25 en las posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incor-
poración al resto de la molécula se realiza a través de en-
laces en las posiciones 1 y 3 o 1 y 4; X representa -CH₂-,
-O- o -S-; n representa 0, 1 o 2; m representa 2, 3 o 4; Alq
representa un grupo alquilenos de cadena lineal de 1 a 3 áto-
30 mos de carbono; (con la excepción de que n no es 0 cuando X

1 es oxígeno y Q es un sistema cíclico de furano o tiofeno);
q representa 2, 3 o 4 o puede representar adicionalmente 0
o 1 cuando E es un grupo CH₂; p representa 0, 1 o 2; E re-
5 presenta -CH₂-, -O- o -S- y Z representa un anillo aromáti-
co monocíclico, carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miem-
bros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
grupos o Z representa el grupo -Q'-Alq'-N $\begin{matrix} \diagup R_5 \\ \diagdown R_6 \end{matrix}$, donde Q' re-
10 presenta cualquiera de los anillos definidos para Q; Alq'
representa cualquiera de los grupos definidos para Alq; R₅
y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada
uno de ellos cualquiera de los grupos definidos para R₁ y
R₂; (con la excepción de que p no es 0 cuando E es oxígeno
y Q' o Z es un sistema cíclico de furano o tiofeno).

15 Cuando Z es un anillo aromático heterocíclico, preferi-
blemente contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxí-
geno o azufre; por ejemplo, Z puede ser fenilo, furilo, tie-
nilo, piridilo, imidazolilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo o
pirimidinilo.

20 El anillo aromático carbocíclico puede estar sustituido
por ejemplo con uno o más grupos alquilo inferior opcional-
mente sustituido con hidroxilo o amino, alcoxi inferior o ha-
lógeno y el anillo aromático heterocíclico puede estar sus-
25 tituido, por ejemplo, con alquilo inferior opcionalmente
sustituido con hidroxilo o halógeno. Cuando R₁ y R₂ o R₅ y R₆
unidos junto con el átomo al que están enlazados forman un
anillo heterocíclico, este anillo es preferiblemente pirroli-
dina o piperidina. De acuerdo con un aspecto de la invención
30 se proporcionan compuestos de fórmula general (II):



(II)

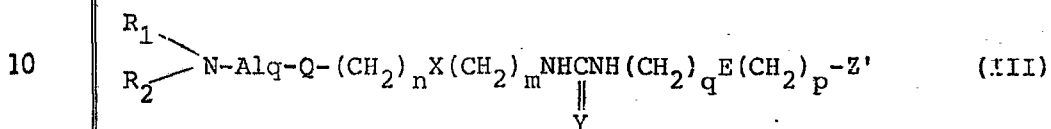
1
5
10
y sus sales fisiológicamente aceptables, N-óxidos, hidratos y bioprecusores; donde Y representa =O, =S, =CHNO₂ o NR₃, donde R₃ representa hidrógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo; R₁, R₂, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, aralquilo, alquilo inferior sustituido con un átomo de oxígeno o alquilo inferior sustituido con un grupo -N-, donde R₄ representa hidrógeno o alquilo

15
20
lo inferior o bien R₁ y R₂ unidos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados o R₅ y R₆ unidos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener otra heterofunción seleccionada entre oxígeno o el grupo -N-; Q y Q', que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un anillo de furano o tiofeno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 1 y 3; X y E, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos -CH₂-, -O- o -S-; n y p, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos 0, 1 o 2; m y q, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos 2, 3 o 4; Alq y Alq', que

25
30
den ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un anillo de furano o tiofeno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 1 y 3; X y E, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos -CH₂-, -O- o -S-; n y p, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos 0, 1 o 2; m y q, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos 2, 3 o 4; Alq y Alq', que

1 pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un grupo alquileo de cadena lineal de 1 a 3 átomos de
5 carbono; (con la excepción de que n no es 0 cuando X es oxí-
geno y Q es un sistema cíclico de furano o tiofeno y p no es
0 cuando O es oxígeno y Q' es un sistema cíclico de furano
o tiofeno).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se propor-
cionan compuestos de fórmula general (III):



y sus sales fisiológicamente aceptables, N-óxidos, hidratos
y bioprecusores; donde Y representa =O, =S, =CHNO₂ o =NR₃,
15 donde R₃ representa hidrógeno, nitro, ciano, alquilo infe-
rior, arilo, alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo; R₁ y
R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada
uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alque-
nilo inferior, aralquilo, alquilo inferior sustituido con
un átomo de oxígeno, alquilo inferior sustituido con un gru-
20 po -N-, donde R₄ representa hidrógeno o alquilo inferior; o

bien R₁ y R₂ unidos con el átomo de nitrógeno al que están
enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros
que puede contener otra heterofunción oxígeno o -N-; Q re-
25
$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{R}_4 \end{array}$$

presenta un anillo de furano o tiofeno cuya incorporación al
resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las
posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación
al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en
30 las posiciones 1 y 3 o 1 y 4; X representa -CH₂-, -O- o -S-;

1 n representa 0 o 1; m representa 2, 3 o 4; Alq representa
un grupo alquileo de cadena lineal de 1 a 3 átomos de car-
bono; (con la excepción de que n no es 0 cuando X es oxíge-
5 no y Q es un sistema cíclico de furano o tiofeno); q repre-
senta 2, 3 o 4 o puede representar además 0 o 1 cuando E es
un grupo CH₂; p representa 0, 1 o 2; E representa -CH₂-,
-O- o -S-; Z' representa un anillo aromático monocíclico,
carbocíclico o heterocíclico, que opcionalmente puede estar
10 sustituido con uno o más grupos; (con la excepción de que
p no es 0 cuando E es oxígeno y Z' es furilo o tienilo).

El término "alquilo" significa un grupo alquilo lineal
o ramificado y el término "inferior" aplicado a "alquilo"
significa que el grupo contiene preferiblemente de 1 a 6 áto-
15 mos de carbono y en particular de 1 a 4 átomos de carbono,
v.g. metilo o etilo y cuando se aplica a "alqueno" signi-
fica que el grupo contiene preferiblemente de 3 a 6 átomos
de carbono. El término "cicloalquilo" significa que el ani-
llo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 5
o 6 átomos de carbono. El término "arilo" como grupo o parte
20 de un grupo significa preferiblemente fenilo o fenilo susti-
tuido, por ejemplo fenilo sustituido con uno o más grupos
alquilo, alcoxi o halógeno. La porción alquilo del término
"aralquilo" preferiblemente contiene de 1 a 3 átomos de car-
25 bono, v.g. bencilo o fenetilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar tautome-
rismo e isomerismo óptico y se pretende que la fórmula cubra
todos los tautómeros e isómeros ópticos y mezclas de los
mismos.

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

1 cos e inorgánicos. Son sales especialmente útiles los hi-
drocloruros, hidrobromuros y sulfatos; acetatos; maleatos
y fumaratos. Los compuestos y sus sales también pueden for-
5 mar hidratos que también se consideran parte de la inven-
ción.

 Los compuestos de esta invención pueden formularse pa-
ra su administración por cualquier vía conveniente y la in-
vención incluye dentro de estos límites las composiciones
farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la
10 invención, adaptadas para uso en medicina humana o veteri-
naria. Estas composiciones pueden ser formuladas de manera
convencional empleando uno o más vehículos o excipientes
farmacéuticamente aceptables. Si es necesario, las composi-
15 ciones también pueden contener otros ingredientes activos,
por ejemplo antihistamínicos con actividad de bloqueo H_1
selectivo.

 Así, los compuestos de esta invención pueden ser formu-
lados para su administración oral, bucal, tópica, parente-
20 ral o rectal.

 Los compuestos de la invención pueden formularse para
la administración parenteral mediante bolo, inyección o in-
fusión continua. Las formulaciones para inyección pueden
presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas o en enva-
25 ses de dosis múltiples, con un preservativo agregado. Las
composiciones pueden adoptar formas como suspensiones, solu-
ciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden
contener agentes formulatorios como agentes suspensores,
estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingre-
30 diente activo puede encontrarse en forma de polvo para su
reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua

1 estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede adoptar la forma de tabletas, cápsulas, polvos, so-
luciones, jarabes o suspensiones, preparados por medios con-
5 vencionales con excipientes aceptables. Para administración bucal, la composición puede adoptar la forma de tabletas o píldoras formuladas de forma convencional.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales como supositorios en enemas de retención, conteniendo por ejemplo las bases convencionales para supositorios como manteca de cacao u otros gliceridos.
10

Para aplicación tópica, los compuestos de la invención pueden formularse como unguentos, cremas, geles, lociones, polvos o pulverizaciones. Los unguentos y cremas, por ejemplo, pueden formularse con una base acuosa u oleosa con adición de excipientes farmacéuticos adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa e incluyen los ajustes necesarios para obtener productos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones para pulverización pueden formularse, por ejemplo, en forma de aerosoles que pueden ser presurizados mediante un agente adecuado como diclorofluormetano o triclorofluormetano o pueden ser dispensados mediante un atomizador manual.
15
20

Para la administración interna, una dosis diaria conveniente de los compuestos de acuerdo con esta invención será del orden de 50 mg a 2 g al día, por ejemplo de 100 a 1500 mg al día.
25

Las composiciones que contienen los compuestos de esta invención pueden ser adecuadas para uso humano o veterinario.
30

1 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención
son compuestos de fórmula (I) donde Y representa =O, =S,
5 =CHNO₂, =NCN o =NSO₂CH₃; R₁ y R₂, que pueden ser iguales o
diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno o alqui-
10 lo inferior o bien R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno
al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico de 5
a 7 miembros; Q representa un anillo de furano o tiofeno cu-
ya incorporación al resto de la molécula se realiza a través
de enlaces en las posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno
15 cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a tra-
vés de enlaces en las posiciones 1 y 3; X representa -O- o
-S-; n representa 0 o 1; m representa 2 o 3; Alq representa
-CH₂-; q representa 0, 1, 2 o 3; p representa 0, 1 o 2; E
representa -CH₂-, -O- o -S- y Z representa furilo, (alquilo
inferior)-imidazolilo, fenilo, hidroxialquil-furilo, piridi-
20 lo, hidroxialquil-fenilo o -Q'-Alq'-N $\begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$, donde Q' repre-
senta un anillo de furano o tiofeno cuya incorporación al
resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las
posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación
al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en
25 las posiciones 1 y 3; Alq' representa -CH₂- y R₅ y R₆, que
pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos hidrógeno o alquilo inferior o bien R₅ y R₆ unidos
junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados for-
man un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

30 Preferiblemente Y representa =CHNO₂ o =NCN. Preferible-
mente m + n es 3 o 4. Preferiblemente q + p es 3 o 4 cuando
E es oxígeno o azufre y q + p es 0, 1, 2, 3 o 4 cuando E es
-CH₂. Preferiblemente, cuando Q y/o Q' representan un anillo

1 de benceno, entonces n es 0 y X es oxígeno.

Son compuestos especialmente preferidos los siguientes:

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

5 N-{3-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetoxi}propil}-2-ni-
tro-N'-{{2-{{(3-piridinilmetil)tio}etil}}-1,1-etenodiamina;

N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{{3-{{3-{{(hidroximetil)fenoxi}propil}}-2-nitro-1,1-etenodiamina;

10 N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-2-
nitro-N'-{{2-{{(3-piridinilmetil)tio}etil}}-1,1-etenodiamina;

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

N"-ciano-N,N'-bis{3-{{3-{{(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}}
guanidina;

15 2-nitro-N,N'-bis{3-{{3-{{(1-pirrolidinil)metil}fenoxi}propil}}-
1,1-etenodiamina;

N{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{{3-{{3-{{(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}}-2-nitro-1,1-ete-
nodiamina;

20 N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-tienilmetil}tio}etil}}-2-
nitro-1,1-etenodiamina;

25 N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{{2-{{5-{{(metilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}}-2-
nitro-1,1-etenodiamina;

N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{{2-{{5-{{(hidroximetil)amino}metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}}-2-nitro-1,1-etenodiamina;

30 N-{3-{{3-{{(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}}-N'-{{2-{{5-{{(metil-
amino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}}-2-nitro-1,1-eten-

1

diamina;

N"-ciano-N- {3-{3-((dimetilamino)metil} fenoxi}propil} -N'-{2-
{{5-{{1-pirrolidinil}metil}-2-furanilmetil} tio}etil} gua-
hidina;

5

N-{2-{{5-((dimetilamino)metil}-2-furanilmetil} tio}etil}-2-
nitro-N'-{3-{3-{{1-pirrolidinil}metil}fenoxi}propil}-1,1-
etenodiamina.

10

Se observará que en los métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) dados más adelante, en ciertas etapas de reacción puede ser necesario proteger diversos sustituyentes reactivos de los materiales de partida para una reacción particular y posteriormente separar los grupos protectores una vez completada la reacción. Esta protección y subsiguiente desprotección puede ser especialmente adecuada cuando R₁ y/o R₂ en los intermediarios empleados para preparar los compuestos de fórmula (I) son átomos de hidrógeno y/o cuando Z en ciertos intermediarios contiene un grupo que lleva un átomo de hidrógeno sustituible, es decir, R₅ y/o

15

20

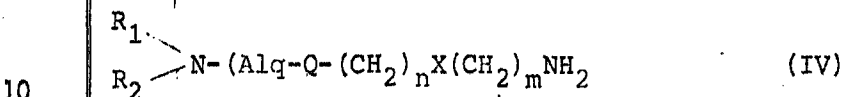
R₆ son átomos de hidrógeno o lleva un sustituyente hidroxilo, hidroxialquilo o amino primario o secundario. Pueden emplearse los procedimientos habituales de protección y desprotección, por ejemplo, la formación de la ftalimida (en el caso de las aminas primarias), y derivados N-bencílico, N-benciloxycarbonílico o N-tricloroetoxycarbonílico. La escisión subsiguiente del grupo protector se realiza por procedimientos convencionales. Así, un grupo ftalimido puede separarse por tratamiento con una hidrazina, v.g. hidrato de hidrazina, o una amina primaria, por ejemplo metilamina; los derivados N-bencílicos o N-benciloxycarbonílicos pueden escindirse por hidrogenólisis en presencia de un catalizador, v.g. paladio y

25

30

1 los derivados N-tricloroetoxicarbonílicos pueden tratarse
con cinc en polvo.

5 Los compuestos de fórmula (I) donde q es igual a m,
E es igual que X, p es igual a n y Z es $-Q'-Alq'-N$ $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$,
donde Q' es igual a Q, Alq' es igual a Alq, R₅ es igual a
R₁ y R₆ es igual a R₂, pueden prepararse a partir de una
amina primaria de fórmula (IV):

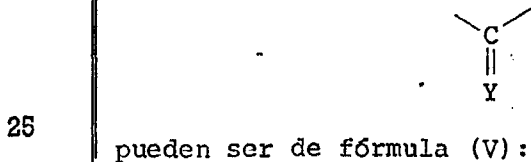


donde R₁, R₂, Alq, Q, n, X y m son los definidos en la fórmula (I), por reacción de un compuesto capaz de introducir el grupo



entre los dos restos de amina derivados de la fórmula (IV). Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente, v.g. agua o un éster, por ejemplo acetato de etilo, o un éter, por ejemplo dioxano, convenientemente a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo.

Los compuestos que son capaces de introducir el grupo

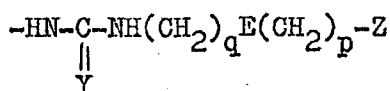


30 donde P es un grupo saliente como halógeno, tioalquilo, alcoxi o 3,5-dimetilpirazolilo cuando Y es un grupo NR₃ o CHNO₂ o

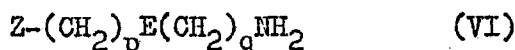
cuando Y es un átomo de oxígeno o azufre, P puede ser un átomo de halógeno o un grupo 1,3-imidazolilo.

Se hacen reaccionar dos equivalentes molares de la amina (IV) con un equivalente molar del compuesto de fórmula (V).

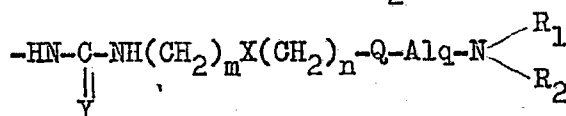
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula (IV) donde R₁, R₂, Alq, Q, n, X y m son los definidos en la fórmula (I) y donde, si R₁ y R₂ son hidrógeno, el grupo -NR₁R₂ está protegido, con un compuesto capaz de convertir el grupo -NH₂ en un grupo



donde Y, q, E, p y Z son los definidos en la fórmula (I). Alternativamente, puede hacerse reaccionar una amina de fórmula (VI):

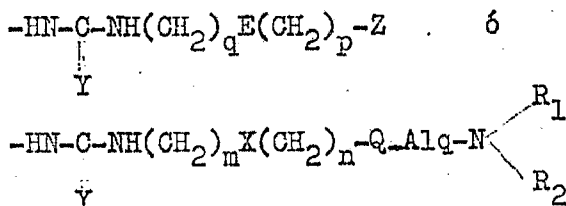


donde Z, p, E y q son los definidos en la fórmula (I) y cualquier grupo amino primario o secundario dentro del grupo Z está protegido siendo preferible que también estén protegidos los grupos hidroxilo cuando están dentro del grupo Z con un compuesto capaz de convertir el grupo -NH₂ en un grupo

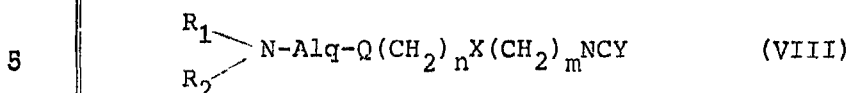
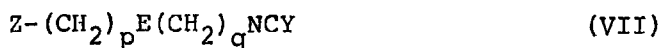


donde Y, m, X, n, Q, Alq, R₁ y R₂ son los definidos en la fórmula (I).

Los compuestos que son capaces de convertir el grupo NH₂ en el grupo

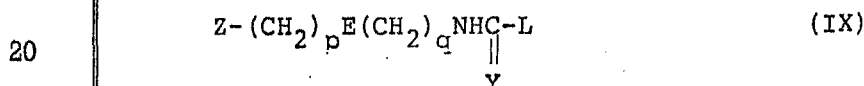


1 donde Y es oxígeno o azufre, son isocianatos o isotiocianatos de fórmula (VII) o (VIII):

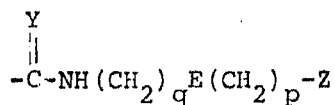


La reacción con el isocianato o isotiocianato puede llevarse a cabo dejando la amina y el isocianato o el isotiocianato en un disolvente como tetrahidrofurano o acetonitrilo. El isocianato (VII) o el isotiocianato (VIII) pueden prepararse por métodos conocidos a partir de la correspondiente amina (IV), v.g. el isotiocianato puede prepararse tratando la amina con disulfuro de carbono, descomponiendo el intermediario así formado con cloruro mercúrico y una base, v.g. trietilamina o con un éster clorofórmico, v.g. cloroformiato de etilo; el isocianato puede prepararse tratando la amina con fosgeno y una base, por ejemplo trietilamina.

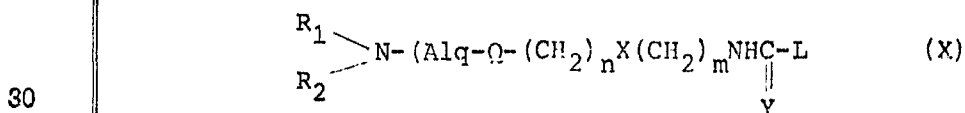
15 Cuando Y es =CHNO₂ o =NR₃, puede utilizarse un compuesto de fórmula (IX):



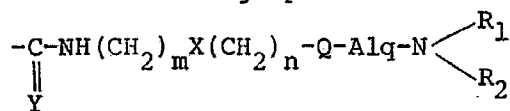
para introducir el grupo



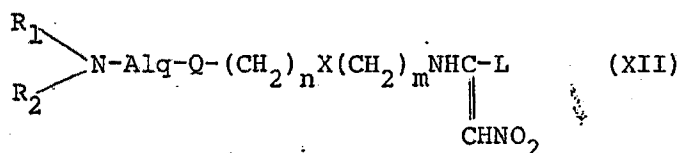
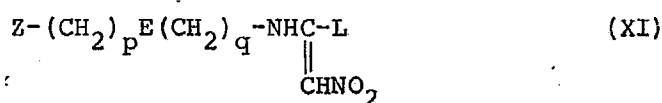
25 en una amina de fórmula (IV). L es un grupo saliente, como tioalquilo, por ejemplo tiometilo, o alcoxi, por ejemplo etoxi. Análogamente, puede utilizarse un compuesto de fórmula (X):



para introducir el grupo

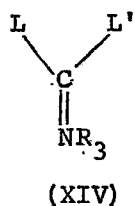
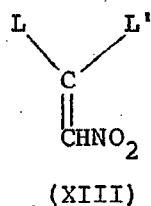


en una amina de fórmula (VI). La reacción puede llevarse a cabo calentando las sustancias reaccionantes en presencia o ausencia de un disolvente, por ejemplo acetonitrilo, a una temperatura de 100 a 120°C. Alternativamente, una amina (IV) o (VI) un compuesto (XI) o (XII), respectivamente,



puede agitarse en solución acuosa a la temperatura ambiente.

Pueden prepararse compuestos de fórmulas (IX) y (X) donde Y es =CHNO₂ o =NR₃ por reacción de la amina (VI) o (IV) con un compuesto de fórmula (XIII) o (XIV), respectivamente:

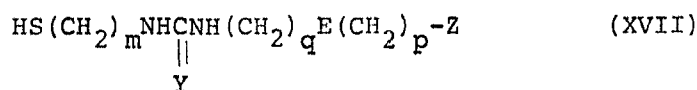
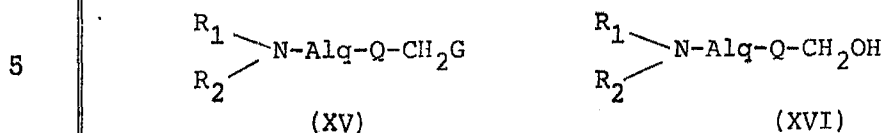


donde L es un grupo saliente como el definido anteriormente y L' es igual a L o, además, puede ser un grupo -S-A, donde

A representa un grupo alquilo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente como éter, acetonitrilo, dioxano o acetato de etilo, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo.

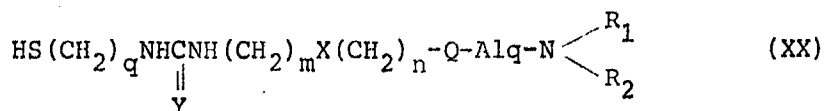
Los compuestos de fórmula (I) donde n es 1, X es azufre

1 y otros grupos son los definidos en la fórmula (I), pueden
prepararse a partir de los compuestos de fórmulas (XV) o
(XVI) por reacción con un tiol de fórmula (XVII)



10 En la fórmula (XV) anterior, G representa un grupo saliente, v.g. halógeno como bromo, o un grupo aciloxi, v.g. acetoxi. En el caso de los compuestos donde R₁ y R₂ son hidrógeno, el grupo amino NR₁R₂ está protegido en los compuestos de fórmulas (XV) y (XVI), así como en el caso de
15 una amina primaria, por ejemplo como grupo ftalimido, en cuyo caso el grupo protector puede ser escindido en una etapa apropiada empleando una amina primaria, v.g. metilamina.

Los compuestos de fórmula (I) donde p es 1 y E es azufre pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula
20 (XVIII) o (XIX) por reacción con un tiol de fórmula (XX):

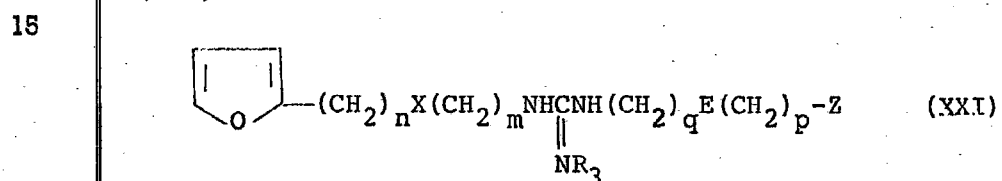


estando protegido cualquier grupo amino dentro del grupo Z de los compuestos (XVIII) y (XIX). En la fórmula (XVIII) anterior, G representa un grupo saliente como el definido anteriormente.

30 La reacción entre un tiol (XVII) y un compuesto de fórmula (XV) o entre un tiol (XX) y un compuesto de fórmula

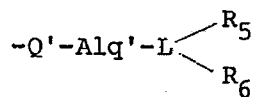
1 (XVIII) donde Z es el definido en la fórmula (I) se lleva a
 cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte, v.g.
 hidruro sódico, a la temperatura ambiente, en un disolvente
 orgánico, v.g. dimetilformamida. La reacción entre un tiol
 5 (XVII) y un compuesto de fórmula (XVI) o entre un tiol (XX)
 y un compuesto de fórmula (XIX) se lleva a cabo preferible-
 mente a 0°C en un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhí-
 drico concentrado. Los materiales de partida de fórmula
 (XV) o (XVIII) pueden prepararse a partir de alcoholes de
 10 fórmulas (XVI) o (XIX) por métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) donde Q es un anillo de
 furano, Alq es metileno, Z es distinto de furilo e Y es
 =NR₃, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula
 (XXI):

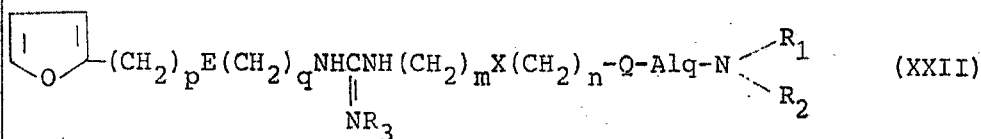


mediante una reacción de Mannich, con formaldehído y una
 amina secundaria o una sal de una amina primaria o de una
 20 amina secundaria.

Análogamente, los compuestos de fórmula (I) donde Z es



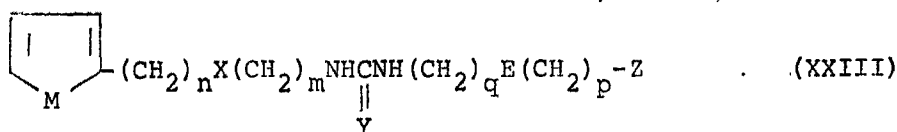
25 y Q' es un anillo de furano, Alq' es metileno e Y es =NR₃,
 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII)



30 mediante una reacción de Mannich, con formaldehído y una
 amina secundaria o una sal de una amina primaria o de una

1 amina secundaria. Por ejemplo, el grupo $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2^-$ puede
 introducirse en la posición 5 del anillo de furano de un
 compuesto de fórmula (XXI) o (XXII) empleando dimetilamina
 5 y formaldehído. El procedimiento puede llevarse a cabo ha-
 ciendo reaccionar la sal amínica con formaldehído acuoso y
 el compuesto de fórmula (XXI) o (XXII) o calentando a refluj-
 o la sal de amina en un disolvente adecuado, v.g. etanol,
 con paraformaldehído y el compuesto de fórmula (XXI) o (XXII).

10 Los compuestos de fórmula (I) donde R_1 y R_2 son ambos
 metilo, Q es un anillo de furano o tiofeno, Y es distinto de
 $=\text{CHNO}_2$ y Z es distinto de furilo o tienilo, pueden prepararse
 se tratando un compuesto de fórmula (XXIII):



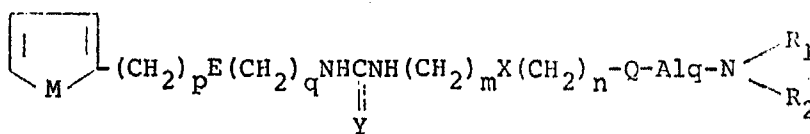
donde Y es distinto de $=\text{CHNO}_2$ y M representa oxígeno o azu-
 fre, con un reactivo de fórmula (XXIV):



en un disolvente, v.g. acetonitrilo, a la temperatura de
 reflujo.

Análogamente, los compuestos de fórmula (I) donde Z

25 es $-\text{Q}'-\text{Alq}'-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$, R_5 y R_6 son ambos metilo, Q' es un ani-
 llo de furano o tiofeno e Y es distinto de $=\text{CHNO}_2$, pueden
 prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XXV):



1 con el reactivo (XXIV), en las condiciones antes indicadas.

5 Cuando los grupos R_1 y R_2 o R_5 y R_6 en los compuestos de fórmula (I) son hidrógeno, pueden convertirse en grupos alquilo o aralquilo por reacción, por ejemplo, con un ha-
luro de alquilo o aralquilo en presencia de yoduro sódico y una base apropiada, v.g. carbonato potásico, en un disolven-
te adecuado, por ejemplo metanol.

10 Cuando el producto de cualquiera de los procedimientos anteriores es una base libre y se necesita una sal, esta última puede formarse por un método convencional.

La invención es ilustrada pero no limitada por los si-
guientes ejemplos.

EJEMPLO 1

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

A. Oxalato de N,N-dimetil-5-{{{2-{{(1-metiltio-2-nitroetenil) amino}etil}tio}etil}}-2-furanmetanamina

20 Una solución de 19,8 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroete-
no y 6,42 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}etil}-N,N-dimetil-2-fu-
ranmetanamina en 120 ml de dioxano seco se calienta a 80°C
durante 6 horas. Se añaden 3,8 g de ácido oxálico en 40 ml
de dioxano seco y el sólido cristalino que se separa se fil-
tra, se lava con dioxano y se seca para dar 12,55 g del com-
puesto del título, p.f. 140-143°C.

25 B. N,N-Dimetil-5-{{{2-{{(1-metiltio-2-nitroetenil) amino}etil}tio}etil}}-2-furanmetanamina

30 Se agrega un exceso de solución acuosa 2M de carbonato
potásico sobre oxalato de N,N-dimetil-5-{{{2-{{(1-metiltio-
2-nitroetenil) amino}etil}tio}etil}}-2-furanmetanamina, for-
mado a partir de 29,7 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno,

1 9,63 g de 5-{{(2-aminoetil) tio} metil}-N,N-dimetil-2-furanme
tanamina y 5,7 g de ácido oxálico como se ha descrito ante-
riormente. La suspensión se extrae con acetato de etilo y el
5 extracto seco se evapora a vacío para dar un aceite que por
trituration con éter da 10,5 g del compuesto del título,
p.f. 71°C.

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

10 Se calienta a 120°C durante 3 horas una mezcla de 3,3 g
de N,N-dimetil-5-{{2-{{(1-metiltio-2-nitroetenil) amino}etil}
tio}metil}-2-furanmetanamina y 1,57 g de 2-{{2-furanilmetil}-
tio}etanamina. El producto oleoso se somete a cromatografía
15 en columna (sílice/metanol-amoniaco 0,88, 100:1) y el elua-
to apropiado se evapora a sequedad a vacío. El residuo oleo-
so se disuelve en 75 ml de cloroformo y la solución se seca
sobre carbonato potásico y se evapora a vacío para dar 2,2 g
del compuesto del título en forma de hidrato, como aceite
amarillo.

20 Encontrado: C, 49,9; H, 6,2; N, 11,9

$C_{19}H_{28}N_4O_4S_2 \cdot H_2O$ requiere:

C, 49,8; H, 6,6; N, 12,2 %.

CCF(sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1)

Rf 0,62.

EJEMPLO 2

25 N-2-{{5-{{(Dimetilamino) metil}-2-furanilmetil} tio}etil}-N'-
{{2-{{(4-metil-1H-imidazol-5-il-metil) tio}etil}-2-nitro-1,1-
etenodiamina

30 Se evapora a sequedad a vacío una mezcla de 0,184 g
de hidróxido potásico, 0,4 g de dihidrocloruro de 4-metil-
5-{{2-aminoetil} tiometil} imidazol y 1,14 g de N,N-dimetil-

1 {{{ 2-((1-metiltio-2-nitroetenil)amino)etil}tio}metil}-2-fu-
ranmetanamina en 5 ml de metanol y el residuo se calienta a
98-100°C durante 8 horas. El semisólido se extrae tres ve-
5 ces con 10 ml cada vez de acetonitrilo caliente y los ex-
tractos combinados se evaporan a sequedad para dar un aceite
que se somete a cromatografía en columna (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1). El eluato apropiado se evapora a sequedad
para dar 0,43 g del compuesto del título en forma de hemihidrato, como semisólido.

10 Encontrado: C, 49,6; H, 6,9; N, 17,8 %
 $C_{19}H_{30}N_6O_3S_2 \cdot 1/2H_2O$ requiere:
C, 49,2; H, 6,7; N, 18,1 %
CCF(sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1)
Rf 0,45.

15

EJEMPLO 3

Hidrocloruro de N-{3-{3-((dimetilamino)metil}fenoxi}propil}-2-nitro-N'-(2-feniletíl)-1,1-etenodiamina

A. N,N'-Dimetil-3-{3-((1-metiltio-2-nitroetenil)amino)propoxil}-bencenometanamina

20

Se calientan a reflujo 10 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina y 16 g de 1,1-bis-(metiltio)-2-nitroetanoen tetrahydrofurano, durante 19 horas. Se agregan 1,3 g de dihidrato de ácido oxálico y se desprecia el precipitado resultante. Se separa el disolvente para dar el compuesto del título en forma de sólido cristalino (10 g), p.f. 59-63°.

25

B. Hidrocloruro de N-{3-{3-((dimetilamino)metil}fenoxi}propil}-2-nitro-N'-(2-feniletíl)-1,1-etenodiamina

30

Se agita a la temperatura ambiente, durante 65 horas, una mezcla de 0,81 g de N,N-dimetil-3-{3-((1-metiltio-2-ni-

1 troetenil)amino}propoxi}bencenometanamina y 0,3 g de 2-fenil-
etilamina en 10 ml de etanol. Se evapora el etanol para dar
un aceite naranja que se disuelve en cloruro de hidrógeno
5 etanólico 2N y se trata con acetato de etilo. El compuesto
del título cristaliza en forma de sólido blanco (0,72 g),
p.f. 142-144,5°C.

CCL (sílice/acetato de etilo:isopropanol:agua:amoníaco
0,88 (25:15:8:2) Rf 0,7.

EJEMPLO 4

10 (i) N-{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}}-
N'-{2-{{5-(hidroximeti)-2-furanilmetil}tio}etil}}-2-nitro-
1,1-etenodiamina

A. 2-{2-{{(2-Furanilmetil)tio}etil}}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

15 Se añaden 11,4 g de furfurilmercaptano a una solución
agitada de 2,41 g de sodio en 100 ml de etanol. Al cabo de
5 minutos se agrega una solución de 25,4 g de 2-(2-bromo-
etil)-14-isoindol(2H)-diona en 200 ml de etanol y la mezcla
se agita durante 12 horas. La mezcla se vierte en 1 litro de
20 agua y el precipitado se recoge y cristaliza en metanol acuoso
para dar 19,3 g del compuesto del título en forma de agu-
jas blancas, p.f. 59-61°.

B. 2-{2-{{5-Formil-2-furanilmetil}tio}etil}}-1H-isoindol-1,3-
(2H)-diona

25 Se agregan 6,4 g de oxícloruro de fósforo a una solución
agitada de 6,0 g de 2-{2-{{(2-furanilmetil)tio}etil}}-1H-iso-
indol-1,3(2H)-diona en dimetilformamida seca. Después de agi-
tar durante 2 horas a 0°C y a la temperatura ambiente duran-
te 12 horas, la mezcla se vierte en 500 ml de agua enfriada
30 con hielo y agitada. El precipitado sólido se recoge y cris-
taliza en 2-propan-2-ol dando 5,6 g del compuesto del título

1 en forma de microagujas pardas. P.f. 77-79°.

C. 2-{2-[[5-(Hidroximetil)-2-furanilmetil]tio]etil}-1H-iso-
indol-1,3(2H)-diona

5 Se añaden poco a poco 165 mg de borohidruro sódico, a lo largo de 10 minutos, a una solución de 5,0 g de 2-{2-[[5-formil-2-furanilmetil]tio]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 100 ml de metanol a 0°C. Después de agitar durante 45 minutos, se agrega 1 ml de ácido acético y se evapora la mezcla. Se añaden 100 ml de agua y el sólido que precipita se extrae dos veces con 150 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan dando un aceite que solidifica por trituración con éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Por cristalización de acetato de metilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°C) se obtienen 4,05 g del compuesto del título en forma de sólido blanco ligero, p.f. 82,5-84°C.

D. 2-[[5-(Hidroximetil)-2-furanilmetil]tio]etanamina

20 Una solución de 5,0 g de 2-{2-[[5-(hidroximetil)-2-furanilmetil]tio]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 50 ml de etanol se agita en presencia de 15 ml de metilamina (al 33 % en etanol) durante 15 minutos. El residuo se somete a cromatografía en columna (sílice/metanol-acetato de etilo 1:1 y después metanol) y los eluatos apropiados se evaporan. Se agregan 50 ml de cloroformo al producto oleoso y la solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 1,35 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

25 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,38.

1 E. N-{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-
N'-{2-{{5-(hidroximetil)-2-furanilmetil}tio}etil}-2-ni-
tro-1,1-etenodiamina

5 Se calienta a 100°C durante 3 horas una mezcla de 1,3 g
de 2-{{5-(hidroximetil)-2-furanilmetil}tio}etanamina y 2,18 g
de N,N-dimetil-5-{{{2-{{(1-metiltio-2-nitroetenil)amino}etil}
tio}metil}-2-furanmetanamina. La goma naranja resultante se
somete a cromatografía en columna (sílice/metanol) y se eva-
poran los eluatos apropiados dando 2,8 g del compuesto del
10 título en forma de sesquihidrato, como aceite amarillo pá-
lido.

CCF (sílice, metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf. 0,48.

Encontrado: C, 48,5; H, 6,7; N, 11,3

$C_{20}H_{30}N_4O_5S_2 \cdot 1 \frac{1}{2}H_2O$ requiere:

15 C, 48,3; H, 6,7; N, 11,3 %

De forma similar a la descrita en el apartado E se pre-
paran los siguientes compuestos:

(ii) N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetiltio}
etil}-2-nitro-N'-{2-{{(fenilmetil)tio}etil}-1,1-etenodiamina
20 (0,88 g) a partir de N,N-dimetil-5-{{{2-{{(1-metiltio-2-nitro-
etenil)amino}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina (1 g) y 2-{{(fe-
nilmetil)tio}etanamina (0,55 g) a 98-100°, durante hora y
media.

Encontrado: C, 56,0; H, 7,1; N, 12,1

25 $C_{21}H_{30}N_4O_3S_2$ requiere:

C, 56,0; H, 6,7; N, 12,4 %.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,65.

(iii) N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}
etil}-2-nitro-N'-(2-feniletil)-1,1-etenodiamina (0,73 g),
30 p.f. 64-65° a partir de N,N-dimetil-5-{{{2-{{(1-metiltio-2-

1 nitroetenil)amino}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina (1,5 g)
y 2-feniletanamina (0,79 g) a 98-100° durante 20 minutos.

Encontrado: C, 59,5; H, 7,2; N, 14,1

5 $C_{20}H_{28}N_4O_3S$ requiere:

C, 59,4; H, 7,0; N, 13,9 %

(iv) N-{2-{{5- {(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-2-nitro-N'-[2-(2-piridinil)etil]-1,1-etenodiamina (1,35 g) como hemihidrato, a partir de N,N-dimetil-5-{{{2- {(1-metil-tio-2-nitroetenil)amino}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina (1,5 g) y 2-(2-piridinil)etanamina (0,61 g), a 98-100° durante 4 horas.

Encontrado: C, 54,9; H, 6,8; N, 17,0

15 $C_{19}H_{27}N_5O_3S \cdot 1/2H_2O$ requiere:

C, 55,0; H, 6,8; N, 16,9 %

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,49.

(v) N-{2-{{5- {(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-2-nitro-N'-(3-piridinilmetil)-1,1-etenodiamina (0,83 g) como monohidrato, a partir de N,N-dimetil-5-{{{2- {(1-metil-tio-2-nitroetenil)amino}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina (1,5 g) y 3-piridinilmetanamina (0,54 g) a 98-100°, durante 6 horas.

Encontrado: C, 52,8; H, 6,6; N, 17,0

20 $C_{18}H_{25}N_5O_3S \cdot H_2O$ requiere:

C, 52,8; H, 6,6; N, 17,1 %

25 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,37.

(vi) Hidrocloruro de N-{3- {3- {(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}-2-nitro-N'-(3-fenilpropil)-1,1-etenodiamina (0,34 g), p.f. 146-147° a partir de 0,81 g de N,N-dimetil-3- {3- {(1-metil-tio-2-nitroetenil)amino}propoxi}bencenometanamina y 3-fenilpropanamina (0,34 g) a 70° durante 5 horas, se-

30

1 guido de conversión de la base en el hidrocioruro en metanol-
acetato de etilo.

Encontrado: C, 62,0; H, 7,7; N, 12,6

$C_{23}H_{32}N_4O_3 \cdot HCl$ requiere:

5 C, 61,5; H, 7,4; N, 12,5 %

(vii) Hidrocioruro de N-{3-{3-{(dimetilamino)metil} fe-
noxi}propil }-2-nitro-N'-(fenilmetil)-1,1-etenodiamina (0,63 g)
p.f. 137-140° a partir de N,N-dimetil-3-{3-{(1-metiltio-2-
nitroetenil}amino}propoxi}bencenometanamina (0,81 g) y ben-
10 cenometanamina (0,26 g) a 70°, durante 5 horas, seguido de
conversión de la base en el hidrocioruro en etanol.

Encontrado: C, 59,8; H, 6,9; N, 13,0

$C_{21}H_{28}N_4O_3 \cdot HCl$ requiere:

C, 59,9; H, 6,9; N, 13,3 %.

15 CCF (sílice/acetato de etilo-isopropanol-agua-amoniaco
0,88 25:15:8:2) Rf 0,75.

(viii) N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}
tio}etil}-2-nitro-N'-(2-{{(3-piridinilmetil) tio}etil}-1,1-
etenodiamina (0,67 g) a partir de N,N-dimetil-5-{{2-{{(1-
20 metiltio-2-nitroetenil)amino}etil}tio}metil}-2-furanmetana-
mina (1,66 g) y 2-{{(3-piridinilmetil) tio}etanamina (1,26 g)
a 98-100°, durante 2 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,5.

Encontrado: C, 52,3; H, 6,5; N, 15,2

25 $C_{20}H_{29}N_5O_3S_2 \cdot 1/2H_2O$ requiere:

C, 52,1; H, 6,6; N, 15,2 %.

30

EJEMPLO 5

N-{2-{{5-(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{3-{3-(hidroximetil)fenoxi}propil}-2-nitro-1,1-etenodiamina

A. 2-{3-{(3-Hidroximetil)fenoxi}propil}-1H-isoindol-1,3-
(2H)-diona

Se agregan poco a poco 0,325 g de borohidruro sódico a una solución agitada de 9 g de 2-{3-{3-(formil)fenoxi}propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 200 ml de metanol a 5°, durante una hora. Al cabo de una hora se añaden 5 ml de ácido acético, se evapora la solución y el residuo se disuelve en 250 ml de acetato de etilo. La solución se lava con agua, se seca la fase de acetato de etilo sobre sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite que se cromatografía (sílice/acetato de etilo-éter de petróleo 60-80°, 1:1). El eluato apropiado se evapora a sequedad y el residuo sólido se cristaliza de acetato de etilo-éter de petróleo (80-100°) para dar 4 g del compuesto del título, p.f. 81-83°.

B. 3-{(3-Hidroximetil)fenoxi}propanamina

Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 1,22 g de hidrato de hidrazina y 3,8 g de 2-{3-{(3-hidroximetil)fenoxi}propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 50 ml de etanol. Se filtra la suspensión y el filtrado se evapora a sequedad para dar un residuo que se destila (155°/0,06 mm). El sólido que se forma se cristaliza en ciclohexano para dar 1,25 g del compuesto del título, p.f. 69-71°.

C. N-{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-
N'-{3-{3-(hidroximetil)fenoxi}propil}-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se calienta a reflujo durante 5 minutos una solución de 0,91 g de N,N-dimetil-5-{{2-{{(1-metiltio-2-nitro-etenil)ami-

1 no}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina y 0,5 g de 3-{(3-hidro-
ximetil)fenoxi}propanamina en 25 ml de tetrahidrofurano se-
co. La solución se evapora a sequedad y el residuo se ca-
5 lienta a 100° durante una hora. El producto oleoso se cromatografía (sílice/metanol) y el eluato apropiado se evapora a sequedad para dar 1,05 g del compuesto del título en forma de hidrato de bicarbonato como goma parda.

CCF (sílice/metanol) Rf 0,31.

10 RMN (CDCl₃) τ : 7,90 m, 7,80 s(8H), 7,35 t ancho (2H),
6,63 s + ancho (6H), 6,35 s (2H), 6,00 t + ancho (3H), 5,38
s (2H), 3,88 s (2H), 3,50 s (1H), 3,0-3,3 m (4H), 2,8 dd
(1H), -0,4 ancho (1H).

EJEMPLO 6

15 N-{3-[5-{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetoxi]propil}-2-nitro-N'-{2-[(3-piridinilmetil)tio]etil}-1,1-etenodiamina

A. 5-{(3-Aminopropoxi)metil}-N,N-dimetil-2-furanmetanamina

20 A una solución agitada de 18 ml de ácido metanosulfónico en 40 ml de tetrahidrofurano seco, mantenida a la temperatura ambiente, se agrega con agitación una mezcla de 4,65 g de 5-((dimetilamino)metil)-2-furanmetanol y 6,75 g de 3-amino-1-propanol. Al cabo de 3 días, la suspensión se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos. Se añade un exceso de carbonato sódico anhidro y acetato de etilo (100 ml) y se continúa calentando durante 20 minutos. La suspensión se filtra en caliente y el residuo se lava tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo caliente. Los filtrados combinados se evaporan a sequedad, se agregan 150 ml de agua y la solución se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. La fracción acuosa se acidula con 5 g de ácido oxálico y la solución se evapora hasta pequeño volumen. Se

25

30

1 añaden 100 ml de acetato de etilo y un exceso de carbonato
sódico anhidro y la suspensión se calienta a ebullición du-
rante 30 minutos. Se filtra la suspensión caliente y los fil-
5 trados combinados con las aguas de lavado se evaporan a se-
quedad. Se destila el residuo oleoso (100-110°/0,2 mm) para
dar 2,76 g del compuesto del título.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 19:1) Rf 0,3.

B. N,N-Dimetil-5-{{3-{{(1-metiltio-2-nitroetenil) amino} propo-
xi} metil}-2-furanmetanamina

10 A una solución agitada de 3,96 g de 1,1-bis(metiltio-2-
nitroeteno) en 25 ml de dioxano seco a 70° se añaden gota a
gota 1,27 g de 5-{{(3-aminopropoxi) metil}-N,N-dimetil-2-fu-
ranmetanamina. Al cabo de una hora se deja enfriar la reac-
15 ción y se filtra el sólido que se separa. Se combinan el fil-
trado y las aguas de lavado y se evaporan a sequedad; se agre-
ga una solución de 1 g de ácido succínico en 25 ml de agua
al residuo y se filtra la suspensión. El filtrado se lava
dos veces con 40 ml cada vez de acetato de etilo y después
20 se evapora hasta 10 ml. La solución se basifica con carbona-
to sódico y el precipitado oleoso que se separa se extrae
tres veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo. Los extrac-
tos combinados se secan sobre carbonato sódico anhidro y la
suspensión se filtra y se evapora a sequedad para dar 1,34 g
25 del compuesto del título en forma de aceite pardo.

CCF (sílice/metanol) Rf 0,45.

C. N-{{3-{{5-(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetoxi} propil}-2-ni-
tro-N'-{{2-{{(3-piridinilmetil) tio} etil}-1,1-etenodiamina

30 Se calienta a 98-100°, durante 3 horas, una mezcla de
0,7 g de N,N-dimetil-5-{{3-{{(1-metiltio-2-nitroetenil) amino}
propoxi} metil}-2-furanmetanamina y 0,36 g de 2-{{(3-piridinil-

1 metil)tio}etanamina. Se cromatografía el residuo oleoso (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) y el eluato apropiado se
5 evapora a sequedad para dar 0,52 g del compuesto del título como hemihidrato, en forma de aceite.

5 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,45.

Encontrado: C, 55,2; H, 7,1; N, 14,9

$C_{21}H_{31}N_5O_4S \cdot 1/2H_2O$ requiere:

C, 55,0; H, 7,0; N, 15,3 %.

EJEMPLO 7

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

A. Dihidrocloruro de 2- {2- (2-piridinil)etil }tio}etanamina

15 A una solución de 9,2 g de sodio en 300 ml de etanol a 5° se añaden 24 g de hidrocloreuro de 2-aminoetanotiol. La solución se agita a 5-10° durante hora y media, se agregan
20 g de 2-etenilpiridina y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. Se filtra la mezcla enfriada, se evapora el filtrado a sequedad y el residuo se extrae con éter. Se
20 agrega un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo y la goma precipitada se cristaliza en metanol-isopropanol para dar 12,5 g del compuesto del título, p.f. 151-154°.

B. N- {2- {5- { (Dimetilamino) metil }-2-furanilmetil }tio}etil }-2-nitro-N'- {2- {2- (2-piridinil)etil }tio}etil }-1,1-etenodiamina

25 Se calienta a 100° durante 3 horas una mezcla de 1 g de N,N-dimetil-5- {2- { (1-metiltio-2-nitroetenil) amino }etil }tio}metil }-2-furanmetanamina y 0,6 g de 2- {2- (2-piridinil)etil }tio}etanamina (obtenida a partir del hidrocloreuro). Se
30 cromatografía el residuo oleoso (sílice/metanol) y el eluato apropiado se evapora a sequedad para dar 1,05 g del compuesto

1 del título en forma de aceite ambarino.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,38.

Encontrado: C, 54,1; H, 6,8; N, 15,0

$C_{21}H_{31}N_5O_3S_2$ requiere:

5 C, 54,2; H, 6,7; N, 15,0 %.

EJEMPLO 8

N-{2-{{5-{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{{(2-furanilmetil) tio}etil}-N"-metilsulfonilguanidina

10 A. Ester metílico del ácido N-{2-{{5-{(dimetilamino)metil}-
2-furanilmetil}tio}etil}-N'-metilsulfonilcarbamimidó-
tioico

15 Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de
2,97 g de 5-{{(2-aminoetil) tio}etil}-N,N-dimetil-2-furanmeta
namina y 4,0 g de éster dimetílico del ácido metilsulfonil-
carbonimidoditioico en 250 ml de acetato de etilo. La mezcla
se lava tres veces con 0,126 ml de ácido acético y 20 ml
de agua y los extractos combinados se combinan y se ajustan
a pH 9 con solución acuosa de carbonato potásico al 8 %. La
20 suspensión oleosa se extrae tres veces con 125 ml cada vez
de acetato de etilo y los extractos combinados se secan so-
bre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad para dar 4 g
del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

Encontrado: C, 42,9; H, 6,6; N, 11,3

$C_{13}H_{23}N_3O_3S_3$ requiere:

25 C, 42,6; H, 6,3; N, 11,5 %.

B. N-{2-{{5-{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-
N'-{{(2-furanilmetil) tio}etil}-N"-metilsulfonilguanidina

30 Se calienta a 120° durante 5 horas una mezcla de 1,82 g
del éster metílico del ácido N-{2-{{5-{(dimetilamino)metil}-
2-furanilmetil}tio}etil}-N'-metilsulfonilcarbanimidotioico

1 y 0,785 g de 2-{(2-furanilmetil)tio}etanamina. Se cromatogra
ffa la mezcla de reacción (sílice/acetato de etilo-metanol
3:1) y el eluato apropiado se avapora a sequedad para dar
2,18 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

5 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,49.

Encontrado: C, 47,9; H, 6,5; N, 11,6

$C_{19}H_{30}N_4O_4S_3$ requiere:

C, 48,1; H, 6,4; N, 11,8 %

10 EJEMPLO 9

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

15 Se calienta a 98-100° durante una hora una mezcla de
1,65 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno y 4,5 g de 5-}}(2-
aminoetil)tio}metil}-N,N-dimetil-2-furanmetanomina. El re-
siduo oleoso se tritura con éter para dar 4,4 g del compues
to del título, p.f. 58-62°.

De forma similar se prepara el siguiente compuesto:

20 (ii) N,N'-bis-{2-{5-}}{(1-metiletil) amino}metil}-2-furanil
metil}tio}etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina a partir de 1,1
g de 5-}}{(2-aminoetil)tio}metil}-N-(1-metiletil)-2-furan
metanamina y 0,36 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno a 98-
100°, durante una hora, purificándose el producto crudo en
forma de la sal de bis-oxalato (1 g), p.f. 114-115°.

25 La base libre se libera del bis-oxalato con una solu-
ción acuosa de bicarbonato sódico al 8% y se extrae con ace-
tato de etilo. Los extractos secos sobre sulfato magnésico
se evaporan para dar 0,62 g del compuesto del título en for
ma de hidrato, como aceite.

30 CCF (Sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,44.

1 RMN (D₂O): 8,62 d (12H), 7,12 ancho (4H), 6,5 m (6H),
6,12 s (4H), 5,70 s (4H), 3,60 (2H), 3,38 (2H) AB.

EJEMPLO 10

5 N,N'-bis{2-{{5-{{(Metilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-
2-nitro-1,1-etenodiamina

Se calienta a 100° durante 2 horas una mezcla de 0,825 g
de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno y 2 g de 5-{{(2-aminoetil)
tio}metil}-N,N-dimetil-2-furanmetanamina. El producto oleoso
se somete a cromatografía en columna (sílice/metanol amonia
10 cal a 0,2%) para dar 0,9 g del compuesto del título en for-
ma de goma pardo anaranjada.

RMN (CDCl₃): 7,60 s(6H), 7,25 m (4H), 6,7 m (4H), 6,3
s (8H), 3,85 s (4H), 3,40 s (1H).

EJEMPLO 11--

15 1,3-Bis 2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}
urea

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 2,27
g de carbonildiimidazol y 6,0 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}
20 -N,N-dimetil-2-furanetanamina en 75 ml de tetrahidrofurano
seco. Se avapora el disolvente y el aceite obtenido se ca-
lienta a vacío en un baño de vapor. Por trituración del re-
siduo con éter dietílico frío se obtiene un sólido que
cristaliza en éter enfriado con hielo en forma de prismas
25 blancos (5,8 g) p.f. 68-69,5°.

EJEMPLO 12

(i) N''-Ciano-N-N'-bis{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}}-2-furanil-
metil}tio}etil}guanidina

30 Se calienta a 120° durante 2 días una mezcla de 1,39 g
de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N,N-dimetil-2-furanetanamina y
2,0 g del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{{5-{{(dime-

1 tilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}carbamidotioico.

El producto oleoso se somete a cromatografía en columna (sílice/metanol) dando 1,75 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

5 Encontrado: C, 55,0; H, 7,4; N, 17,6

$C_{22}H_{36}N_6O_2S_2$ requiere:

C, 55,4; H, 7,2; N, 17,6.

De forma similar se preparan:

10 (ii) N,N'-bis-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}}-N''-metilsulfonilguanidina (1,5 g) a partir de 1,5 g del éster metílico del ácido N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}}-N'-metilsulfonilcarbamidotioico y 0,88 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}etil}}-N,N-dimetil-2-furanmetanamina a 120° durante 5 horas.

15 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,43.

Encontrado: C, 49,3; H, 7,1; N, 12,9

$C_{22}H_{37}N_5O_4S_3$ requiere:

C, 49,7; H, 7,0; N, 13,2 %.

20 (iii) N-{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}}-N'-{3-{{3-{{(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}}-2-nitro-1,1-etenodiamina (1,24 g) a partir de 1,5 g de N,N-dimetil-5-{{(2-{{(1-metiltio-2-nitroetenil)amino}etil}tio}etil}}-2-furanmetanamina y 0,94 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina, a 98-100° durante 4 horas.

25 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,28.

Encontrado: C, 58,3; H, 7,8; N, 14,1

$C_{24}H_{37}N_5O_4S$ requiere:

C, 58,6; H, 7,6; N, 14,3 %.

30 (iv) N-{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}}-N'-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-tienilmetil}tio}etil}}-

1 2-nitro-1,1-etenodiamina (0,97 g) a partir de 0,99 g de N,N-
dimetil-5-{{{2-[(1-metiltio-2-nitroetenil) amino] etil} tio} me-
til}-2-furanmetanamina y 0,74 g de 5-{{(2-aminoetil) tio} me-
til}-N,N-dimetil-2-tiofenmetanamina, a 98-100° durante 6
5 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,3.

Encontrado: C, 51,2; H, 7,0; N, 13,6

$C_{22}H_{35}N_5O_3S_3$ requiere:

C, 51,4; H, 6,9; N, 3,6 %.

10 (v) N-{2-[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanilmetil]tio]
etil}-N'-[3-[3-[3-(dimetilamino)metil] fenoxi]propil]-N"-me-
tilsulfonilguanidina (0,89 g), en forma de hidrato, a partir
de 1 g del éster metílico del ácido N-{2-[[5-[(dimetilamino)
metil]-2-furanilmetil]tio]etil}-N'-metilsulfonilcarbamimido-
15 tioico y 0,57 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenome-
tanamina, a 98-100° durante 4 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,43.

RMN ($CDCl_3$) τ : 7,95 m (2H), 7,78 s (12H), 7,40 ancho
(2H), 7,10 s (3H), 6,5-6,8 s + m (8H), 6,34 s (2H), 5,95
20 ancho (2H), 3,85 AB + ancho (3H), 3,0-3,3 m (4H), 2,75 m (1H).

(vi) N"-Ciano-N-{2-[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil-
metil]tio]etil}-N'-[3-[3-[(dimetilamino)metil] fenoxi]propil]-
guanidina. (0,99 g), en forma de hidrato, a partir de 1,56 g
del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{2-[[5-[(dimetilami-
no)metil-2-furanil]metil]tio]etil}carbamimidotioico y 1,04 g
25 de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina, a 98-100°
durante 18,5 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,45.

Encontrado: C, 59,9; H, 7,9; N, 17,2; S, 6,8

30 $C_{24}H_{36}N_6O_2S \cdot 1/2H_2O$ requiere:

1 C 59,8; H, 7,7; N, 17,5; S, 6,7 %.

(vii) N-{3-{5-{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetoxi} propil}-N'-{2-{5-{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio} etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina (1,10 g) a partir de 1,66 g
5 de N,N-dimetil-5-{{2-{(1-metiltio-2-nitroetenil)amino}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina y 1,06 g de 5-{(3-aminopropoxi) metil}-N,N-dimetil-2-furanmetanamina, a 98-100° durante 3 horas.
CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,4.

10 RMN (CDCl₃)τ: 8,1 m (2H), 7,75 s (12H), 7,3 ancho (2H), 6,2-7 m, 6,58 s, 6,28 s (14H), 5,54 s (2H), 3,84 s, 3,7 AB (4H), 3,44 s (1H).

(viii) N"-ciano-N-{2-{5-{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-{2-{5-{(metilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}guanidina (1,23 g) en forma de hidrato, a partir de
15 1,0 g del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{2-{5-{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}carbamimidotioico y 0,71 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N-metil-2-furanmetanamina, a 98-100° durante 4 horas.

20 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,4.

RMN (CDCl₃)τ: 7,8 m, 7,73 s (7H), 7,58 s (3H), 7,28 ancho (4H), 6,70 m, 6,57 s (6H), 6,28 s, 6,27 s (6H), 3,4-4,3 m ancho, 3,86 s (6H).

(ix) N-{2-{5-{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-{2-{5-{(metilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,47 g) en forma de hidrato, a partir de 0,55 g de N,N-dimetil-5-{{2-{(1-metiltio-2-nitroetenil)amino}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina y 0,33 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N-metil-2-furanmetanamina, a 98-100° durante 25 horas.

30 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,3.

1 RMN (CDCl₃) τ: 7,9 ancho (1H), 7,78 s (6H), 7,59 s (3H), 7,26 ancho (4H), 6,70 ancho, 6,60 s (6H), 6,42 s, 6,40 s (6H), 3,90 AB (4H), 3,50 s (1H), -0,5 ancho (1H).

5 (x) N-{3-{5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanilmetoxi}propil}-N'-{3-{3-[(dimetilamino)metil]fenoxi}propil}-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,5 g) en forma de hidrato, a partir de 1,0 g de N,N-dimetil-3-{3-[(1-metiltio-2-nitroetenil)amino]propoxi}bencenometanamina y 0,7 g de 5-[(3-aminopropoxi)metil]-N,N-dimetil-furanmetanamina, a 98-100° durante 8 horas.

10 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,33.

RMN (CDCl₃) τ: 8,0-8,4 m, 7,80 s (16H), 6,3-7,0 m, 6,42 ancho (10H), 5,98 ancho (2H), 5,60 s (2H), 3,7-3,9 AB + ancho (3H), 3,45 s, 3,0-3,3 m, 2,8 m (5H).

15 (xi) N-{2-[(5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanilmetil]tio)etil}-N'-{2-[(5-[(hidroxi(metil)amino)metil]-2-furanilmetil]tio)etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,81 g) a partir de 2,0 g de N,N-dimetil-5-[(2-[(1-metiltio-2-nitroetenil)amino]etil]tio)metil]-2-furanmetanamina y 1,3 g de 5-[(2-aminoetil)tio)metil]-N-hidroxi-N-metil-2-furanmetanamina, a 98-100° durante 6 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,39.

Encontrado: C, 50,5; H, 6,7; N, 13,7

C₂₁H₃₃N₅O₅S₂ requiere:

25 C, 50,5; H, 6,7; N, 14,0 %.

30 (xii) N-{2-[(5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanilmetil]tio)etil]-2-nitro-N'-{2-[(5-[(1-pirrolidinil)metil]-2-furanilmetil]tio)etil]-1,1-etenodiamina (1,53 g) en forma de hidrato, a partir de 1,38 g de N,N-dimetil-5-[(2-[(1-metiltio-2-nitroetenil)amino]etil]tio)metil]-2-furanmetanamina y 1 g de 2-[(5-[(1-pirrolidinil)metil]-2-furanilmetil]tio)etanamina, a 98-

1 100° durante 3 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,4.

RMN (CDCl₃)τ: 8,24 m (4H), 7,78 s (6H), 7,48 m (4H),
5 7,22 ancho (4H), 6,65 ancho, 6,58 s (6H), 6,40 s (2H), 6,27
s (4H), 3,85 2 x AB (4H), 3,45 ancho + s (2H), -0,5 ancho (1H).

(xii) N"-Ciano-N-{3-{3-{(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}-N'-(2-{{5-{{(1-pirrolidinil)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}guanidina (0,3 g) en forma de hidrato, a partir de 0,75 g del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{3-{3-{(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}carbamimidotioico y 0,65 g de 2{{5-{{(1-pirrolidinil)metil}-2-furanilmetil}tio}etanamina, a 98-100° durante 3 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,42.

RMN (CDCl₃)τ: 8,1-8,4 m (4H), 8,0 s, 7,78 s (8H), 7,3-
15 7,6 m (6H), 6,6-6,9 m, 6,65 s, 6,46 s, 6,35 s (10H), 5,95
ancho (2H), 4,30 ancho (1H), 4,05 ancho, 3,90 s (3H), 3,0-
3,3 m (3H), 2,80 ancho (1H).

(xiv) N"-Ciano-N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-(3-{3-{{(1-pirrolidinil)metil}fenoxi}propil}guanidina (0,75 g) en forma de hidrato, a partir de 1,0 g del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{2-{{5-{{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}carbamimidotioico y 0,83 g de 3-{3-{{(1-pirrolidinil)metil}fenoxi}propanamina, a 100° durante 2 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,41.

RMN (CDCl₃)τ: 8,25 m, 7,98 m, 7,78 s (12H), 7,3-7,7 m
25 (6H), 6,4-7,0 m, 6,62 s, 6,42 s, 6,38 s (10H), 5,98 ancho
(2H), 4,27 ancho, 4,02 ancho, 3,9 s (4H), 3,0-3,3 m (3H),
2,8 ancho (1H).

30 (xv) N-{3-{3-{{(Dimetilamino)metil}fenoxi}propil}-2-ni-

1 tro-N'-{2-{{5-{{(1-pirrolidinil)metil}-2-tiofenilmetil}}tio}
etil}-1,1-etenodiamina (0,33 g) en forma de hidrato, a par-
tir de 1,0 g de N,N-dimetil-3-{{3-{{(1-metiltio-2-nitroetenil)
amino}}propoxi}}bencenometanamina y 0,33 g de 2-{{5-{{(1-pirro-
5 lidinil)metil}-2-tiofenilmetil}}tio}etanamina, a 100° duran-
te 5 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,25

10 RMN (CDCl₃)τ: 8,25 m (4H), 7,9 m, 7,8 s (8H), 7,2-7,7
m (6H), 6,4-7,0 ancho, 6,63 s (6H), 6,28 s (2H), 6,18 s (2H),
5,95 ancho (2H), 3,5-4,5 ancho (1H), 3,0-3,5 m (6H), 2,78
ancho (1H), 0,5 ancho (1H).

15 (xvi) N-{{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}}
tio}etil}-2-nitro-N'-{{2-{{5-{{(1-pirrolidinil)metil}-2-tio-
fenilmetil}}tio}etil}-1,1-etenodiamina (1,03 g) en forma de
hidrato, a partir de 1,0 g de N,N-dimetil-5-{{{{2-{{(1-metil-
tio-2-nitroetenil)amino}}etil}}tio}metil}-2-furanmetanamina
y 0,85 g de 2-{{5-{{(1-pirrolidinil)metil}-2-tiofenilmetil}}
tio}etanamina, a 98-100° durante 4 horas.

20 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,34

RMN (CDCl₃)τ: 8,28 m (4H), 7,80 s (6H), 7,52 m, 7,30
ancho (8H), 6,70 ancho, 6,64 s (6H), 6,30 s (4H), 6,20 s
(2H), 3,95 AB (2H), 3,52 s + ancho (2H), 3,30 AB (2H), -0,5
ancho (1H).

25 (xvii) N-{{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}}
tio}etil}-2-nitro-N'-{{3-{{3-{{(1-pirrolidinil)metil}}fenoxi}}
propil}-1,1-etenodiamina (0,7 g) a partir de 1,0 g de N,N-
dimetil-5-{{{{2-{{(1-metiltio-2-nitroetenil)amino}}etil}}tio}me-
til}-2-furanmetanamina y 0,77 g de 3-{{3-{{(1-pirrolidinil)me-
til}}fenoxi}}propanamina, a 100° durante 4 horas.

30 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,21.

1 RMN (CDCl₃)τ: 8,22 m (4H), 7,90 m, 7,77 s (8H), 7,52 m,
7,32 ancho (6H), 6,4-7,0 ancho, 6,60 s (6H), 6,45 s (2H),
6,32 s (2H), 5,98 ancho (2H), 3,88 s (2H), 3,45 s (1H), 3,0-
3,3 m (3H), 2,78 ancho (1H), -0,5 ancho (1H).

5 (xviii) N"-Ciano-N-{3-{5-{(dimetilamino)metil}-2-fura-
nilmetoxi}propil}-N'-{3-{3-{(dimetilamino)metil}fenoxi}pro-
pil}guanidina (0,48 g) en forma de hidrato, a partir de 1,0 g
del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{3-{3-{(dimetilami-
no)metil}fenoxi}propil}carbamimidotioico y 0,76 g de 5-{(3-
10 aminopropoxi)metil}-N,N-dimetil-2-furanmetanamina, a 100°
durante 4 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,34.

Encontrado: C, 61,8; H, 8,0; N, 17,0

C₂₅H₃₈N₆O₃·H₂O requiere:

15 C, 61,5; H, 8,3; N, 17,2 %.

(xix) N"-Ciano-N-{3-{5-{(dimetilamino)metil}-2-fura-
nilmetoxi}propil}-N'-(2-{{5-{(dimetilamino)metil}-2-furanil-
metil}tio}etil}guanidina (0,81 g) en forma de hidrato, a
partir de 1,0 g del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{2-
20 {{5-{(dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}carbamimido-
tioico y 0,75 g de 5-{(3-aminopropoxi)metil}-N,N-dimetil-2-
furanmetanamina, a 100° durante 4 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,43

25 RMN (CDCl₃)τ: 8,2 m (2H), 7,74 s (12H), 7,38 ancho (2H),
6,71 q, 6,56 s (8H), 6,40 ancho (2H), 6,30 s (2H), 5,57 s
(2H), 4,06 2 x ancho (2H), 3,7-3,9 2 AB (4H).

(xx) N"-Ciano-N-{2-{{5-{(dimetilamino)metil}-2-furanil-
metil}tio}etil}-N'-(2-{{5-{(metilamino)metil}-2-furanilme-
til}tio}etil}guanidina (1,23 g) en forma de hidrato, a partir
30 de 1,0 g del éster metílico del ácido N'-ciano-N-{2-{{5-{(di-

1 metilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}carbonimidotioico
y 0,71 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N,N-dimetil-2-furan-
metanamina, a 98-100° durante 4 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,4.

5 RMN (CDCl₃)τ: 7,8 m, 7,73 s (7H), 7,58 s (3H), 7,28
ancho (4H), 6,70 m, 6,57 s (6H), 6,28 s, 6,27 s (6H), 3,4-
4,3 m ancho, 3,86 s (6H).

EJEMPLO 13

10 (i) N,N'-bis{3-{3-{(Dimetilamino)metil}fenoxi}propil}-2-ni-
tro-1,1-etenodiamina

15 Se calienta en un baño de vapor durante 90 minutos una
mezcla íntima de 1,09 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetil-
bencenometanamina y 413 mg de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno.
El aceite resultante se lava con éter y se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, empleando amoniaco C,88 al 2 % en metanol para dar 0,74 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

Rf 0,30 (sílice/amoniaco 0,88 al 2 % en metanol).

De forma similar se preparan:

20 (ii) 2-Nitro-N,N'-bis{2-{{5-{(1-pirrolidinil)metil}-2-
furanilmetil}tio}etil}-1,1-etenodiamina (0,54 g) en forma
de hidrato, a partir de 0,21 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitro-
eteno y 0,66 g de 2-{{5-{(1-pirrolidinil)metil}-2-furanilme-
til}tio}etanamina, a 98-100° durante 2 horas.

25 CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,24.

RMN (CDCl₃)τ: 8,0-8,4 m (8H), 7,0-7,7 m (12H), 6,7 m
(4H), 6,38 s, 6,29 s (8H), 3,86 s (4H), 3,48 s (1H).

30 (iii) N,N'-bis{3-{5-{(Dimetilamino)metil}-2-furanilme-
toxi}propil}-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,83 g) en forma de
hidrato, a partir de 1,4 g de 5-{(3-aminopropoxi)metil}-N,N-

1 dimetil-2-furanmetanamina y 0,54 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno, a 98-100° durante 4 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,43.

5 RMN (CDCl₃)τ: 8,2 m (4H), 7,80 s (12H), 6,82 q (4H), 6,61 s, 6,48 m (8H), 5,61 s (4H), 3,7-4,0 AB y ancho (5H), 3,48 s (1H), -0,3 ancho (1H).

(iv) N,N'-bis{2-[[5-((Dimetilamino)metil)-2-tiofenilmetil]tio]etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,56 g) a partir de 0,9 g de 5-[[2-aminoetil]tio]metil}-N,N-dimetil-2-tiofenmetanamina y 0,31 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno, a 98-100° durante 10 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,52

Encontrado: C, 49,8; H, 6,5; N, 13,1

15 C₂₂H₃₅N₅O₂S₄ requiere:

C, 49,9; H, 6,7; N, 13,2 %.

(v) N"-Ciano-N,N'-bis{3-[3-((dimetilamino)metil)fenoxi]propil}guanidina (1,1 g) en forma de hidrato, a partir de 1,71 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina y 0,6 g del éster dimetílico del ácido cianocarbomimidoditioico, a 98-100° durante 16 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,33.

20 RMN (CDCl₃)τ: 8,0 m, 7,80 s (16H), 6,63 m y s (8H), 5,99 ancho (4H), 4,18 ancho (2H), 3-3,4 m (6H), 2,79 m (2H).

25 (vi) N"-Ciano-N,N'-bis-2-[[5-((1-pirrolidinil)metil)-2-furanilmetil]tio]etil}guanidina (0,53 g) en forma de hidrato, a partir de 1,5 g de 2-[[5-((1-pirrolidinil)metil)-2-furanilmetil]tio]etanamina y 0,45 g de éster dimetílico del ácido cianocarbomimidoditioico, 98-100° durante 8 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,39.

30 RMN (CDCl₃)τ: 8,22 m (8H), 7,48 m, 7,30 ancho (12H),

1 6,70 q (4H), 6,41 s (4H), 6,28 s (4H), 4,07 ancho (2H), 3,9
AB (4H).

(vii) 2-Nitro-N,N'-bis{3-{3-[(1-pirrolidinil)metil] fe-
noxi}propil}-1,1-etenodiamina (0,9 g) en forma de hidrato,
5 a partir de 2,34 g de 3-{3-[(1-pirrolidinil)metil] fenoxi}pro-
panamina y 0,82 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno, a 100°
durante 3 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 20:1) Rf 0,38.

10 RMN (CDCl₃) τ: 8,28 m, 7,99 m ancho (12H), 7,55 m (8H),
6,68 m ancho, 6,48 s (8H), 6,00 ancho (4H), 3,43 s (1H), 3-
3,4 m (6H), 2,85 m (2H), 3,84 s ancho (1H), -0,40 s ancho (1H).

(viii) N"-Ciano-N,N'-bis{3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-
furanilmetoxi}propil}guanidina (0,66 g) en forma de hidrato,
15 a partir de 1,5 g de 5-[(3-aminopropoxi)metil]-N,N-dimetil-
2-furanmetanamina y 0,45 g del éster dimetílico del ácido
cianocarbomimidoditioico, a 98-100° durante 6 horas.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,43.

20 RMN (CDCl₃) τ: 8,28 m (4H), 7,80 s (12H), 6,82 q (4H),
6,60 s (4H), 6,50 ancho (4H), 5,62 s (4H), 4,20 t ancho (2H),
3,91 (2H), 3,80 AB (2H).

EJEMPLO 14

2-Nitro-N,N'-bis{2-[(5-[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil]-2-
furanilmetil}tio}etil}-1,1-etenodiamina

25 A. 5-[(2-Aminoetil)tio}etil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-2-fu-
ranmetanamina

Se añaden lentamente 2,8 ml de formaldehído acuoso al
37 % a una mezcla de 3,05 g de 2-furanmetanol y 4,55 g de hi-
drocloruro de 2,2,2-trifluoretanamina, enfriada con hielo.

30 La mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 18 ho-
ras, se añaden 200 ml de acetato de etilo y un exceso de car-

1 bonato sódico anhidro y al cabo de 3 horas se filtra la sus-
pensión. El filtrado se trata con carbón activo, se filtra
y se evapora para dar 5,53 g de un aceite pardo. A una so-
lución de este aceite en 10 ml de ácido clorhídrico 2N a 0°
5 se añade lentamente una solución de 3 g de hidrocloreuro de
2-aminoetanotiol en 15 ml de ácido clorhídrico concentrado.
La solución se mantiene a 0° durante 16 horas y a la tempera-
tura ambiente durante 24 horas. Se agrega a la solución un
exceso de carbonato sódico anhidro y el residuo sólido se
10 extrae con isopropanol. Por evaporación del extracto se obtie-
ne un aceite pardo que se cromatografía (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1). El eluato apropiado se evapora a sequedad
para dar 3,3 g del compuesto del título en forma de aceite.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,48.

15 B. 2-Nitro-N,N'-bis{2-{{5-{{(2,2,2-trifluoretil)amino}metil}-
2-furanilmetil}tio}etil}-1,1-etenodiamina

Se calienta a 98-100° durante 3 horas una mezcla de
0,83 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N-(2,2,2-trifluoretil)-
2-furanmetanamina y 0,25 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno.
20 La goma residual se cromatografía (sílice/acetato de etilo
y después acetato de etilo-etanol 9:1) y el eluato apropiado
se evapora a sequedad para dar 0,2 g del compuesto del título
en forma de aceite.

CCF (sílice/acetato de etilo) Rf 0,39.

25 Encontrado: C, 44,1; H, 4,9; N, 11,2

$C_{22}H_{29}F_6N_5O_4S_2$ requiere:

C, 43,6; H, 4,8; N, 11,6 %

30

EJEMPLO 15

N,N'-bis 2-{{ 5-{{(Ciclopropilamino)metil}-2-furanilmetil}}
tio}etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina

A. Oxalato de 5-{{(ciclopropilamino)metil}-2-furanmetanol

Se agregan lentamente 15 ml de formaldehído acuoso al 36 % a una mezcla enfriada de 16 g de hidrocloreuro de ciclopropilamina y 15 g de 2-furanmetanol. Al cabo de 2 días a la temperatura ambiente, la solución se basifica y se seca con carbonato sódico anhidro. El sólido se extrae con isopropanol y el disolvente se evapora para dar un aceite que se cromatografía (sílice/acetato de etilo-etanol 9:1). El eluato apropiado se evapora a sequedad y una solución del residuo oleoso en etanol se acidula con una solución de ácido oxálico en etanol para dar 11,17 g del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

CCF (sílice/acetato de etilo-etanol 9:1) Rf 0,4.

B. Bis-oxalato de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N-ciclopropil-2-furanmetanamina

Una solución de 3,1 g del oxalato de 5-{{(ciclopropilamino)metil}-2-furanmetanol en 5 ml de agua se agrega lentamente a una solución de 1,5 g de hidrocloreuro de 2-aminoetanotiol en ácido clorhídrico concentrado por debajo de 10°C. Al cabo de 3 días a la temperatura ambiente, la solución se basifica y se seca con un exceso de carbonato sódico anhidro. Se extrae el sólido con isopropanol y por evaporación de los extractos se obtiene un aceite pardo. Una solución de este aceite en etanol se acidula con una solución de ácido oxálico en etanol para dar 2,32 g del compuesto del título en forma de sólido cristalino.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,41.

1 C. N,N'-bis{2-{{5-{{(Ciclopropilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina

5 Se calienta a 98-100° durante 3 horas una mezcla de 1,67 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N-ciclopropil-2-furanmetanamina y 0,61 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroeteno. Se cromatografía el residuo oleoso (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) y el eluato apropiado se evapora a sequedad para dar 1,07 g del compuesto del título en forma de aceite.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,61.

10 RMN (CDCl₃)^τ: 8,6-9,2 m (8H), 7,95 m (2H), 7,0-7,5 s ancho (4H), 7,25 ancho (4H), 6,65 m ancho, 6,26 s, 6,20 s (12H), 3,75-4,0 m (4H), 3,45 s (1H).

EJEMPLO 16

15 N,N'-bis{2-{{5-{{(Hidroxi(metil)amino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina

A. 5-{{(Hidroxi(metil)amino)metil}-2-furanmetanol

20 Se agita a 0° durante una hora y a la temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de 14,7 g de 2-furanmetanol, 13,8 g de hidrocioruro de N-metilhidroxilamina y 18 ml de formaldehido acuoso al 36 %. La solución se diluye con 100 ml de agua, se agrega un exceso de bicarbonato sódico y se extrae la solución cuatro veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato sódico y se filtran y el filtrado se evapora para dar un aceite que se destila (6 x 10⁻¹ mm/200-210°) para dar 9,1 g del compuesto del título.

25 CCF (sílice/éter) Rf 0,2.

30 B. Dihidrocloruro de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N-hidroxi-N-metil-2-furanmetanamina

Se agregan 7,85 g de 5-{{(hidroxi(metil)amino)metil}-2-

1 furanmetanol a una solución agitada de 5,68 g de hidroclo-
ro de 2-aminoetanotiol en 15 ml de ácido clorhídrico concen-
trado a 0°, durante 45 minutos. Al cabo de 48 horas a 0°,
5 el sólido cristalino que se separa se mezcla con 40 ml de
isopropanol, se filtra y se cristaliza en metanol para dar
9,1 g del compuesto del título, p.f. 164-165° (desc.).

C. N,N'-bis{2-{{5-{{Hidroxi(metil)amino}metil}}-2-furanilme-
til}tio}etil}-2-nitro-1,1-etenodiamina

10 Se calienta a 98-100°, durante 3 horas, una mezcla de
1,48 g de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N-hidroxi-N-metil-2-
furanmetanamina base y 0,57 g de 1,1-bis(metiltio)-2-nitro-
eteno. El residuo oleoso se cromatografía (sílice/acetona)
y el eluato apropiado se evapora para dar 0,78 g del compues-
to del título en forma de aceite ambarino.

15 CCF (sílice/acetona) Rf 0,35.

Encontrado: C, 47,9; H, 6,5; N, 13,7

$C_{20}H_{31}N_5O_6S_2$ requiere:

C, 47,9; H, 6,2; N, 14,0 %.

EJEMPLO 17

20 N-{{3-{{3-{{(Dimetilamino)metil}fenoxil}propil}-N'-{{2-{{5-{{(me-
tilamino)metil}}-2-furanilmetil}tio}etil}-2-nitro-1,1-eten-
diamina

A. Oxalato de N-metil-5-{{2-{{(1-metiltio-2-nitroetenil)ami-
no}etil}tio}metil}-2-furanmetanamina

25 Se agita durante una hora a 0° y durante 5 horas a la tem-
peratura ambiente una solución de 6,0 g de 2-{{5-{{(metilami-
no)metil}}-2-furanilmetil}tio}etanamina y 19,8 g de 1,1-bis-
(metiltio)-2-nitroeteno en 150 ml de dimetilformamida seca.
Se añade una solución de 4,0 g de ácido oxálico en 16 ml de
30 dimetilformamida seca y el sólido que se forma durante 18 ho-

1 ras se filtra, se lava con dimetilformamida, etanol y éter
y se seca. El sólido se suspende en 200 ml de agua a 55° y
después de enfriar se filtra, se lava con agua y se seca pa-
ra dar 3,25 g del compuesto del título, p.f. 158-160° (desc.).

5 B. N-{3-{3-((Dimetilamino)metil} fenoxi)propil}-N'-{2-{{5-((me-
tilamino)metil)-2-furanilmetil}tio}etil}-2-nitro-1,1-eteno-
diamina

10 Una mezcla de 1,6 g de N-metil-5-{{{2-((1-metiltio-2-ni-
troetenil)amino)etil}tio}metil}-2-furanmetanamina (preparada
a partir del oxalato) y 1,15 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-di-
metilbencenometanamina se calienta a 98-100° durante 3 horas.
El producto oleoso se cromatografía (sílice/metanol-amoniaco
0,88 79:1) y el eluato apropiado se evapora a sequedad para
15 dar 2,12 g del compuesto del título en forma de hidrato, co-
mo aceite ambarino.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,22.

20 RMN (CDCl₃)^τ: 8,18 ancho (1H), 7,85 m (2H), 7,75 s (6H),
7,58 s (3H), 7,30 ancho (2H), 6,5-7,0 m, 6,60 s (6H), 6,31 s
(4H), 5,94 ancho (2H), 3,90 AB (2H), 3,46 s (1H), 3,0-3,3 m
(3H), 2,80 ancho (1H), -0,5 ancho (1H).

EJEMPLO 18

N-{2-{{5-((Dimetilamino)metil)-2-furanilmetil}tio}etil}-N'-
{3- {3-((dimetilamino)metil} fenoxi)propil}tiourea

25 A. 5-{{{2-((Isotiocianato)etil}tio)metil}-N,N-dimetil-2-furan-
metanamina

30 Una solución de 4,2 g de disulfuro de carbono en 8 ml de
acetona seca se agrega gota a gota a una solución de 10,71 g
de 5-{{(2-aminoetil)tio}metil}-N,N-dimetil-2-furanmetanamina
en 30 ml de acetona seca, durante 15 minutos, entre -10° y
0°. A la solución agitada a -15° se agrega gota a gota una

1 solución de 13,6 g de cloruro mercuríco en 20 ml de acetona
seca a lo largo de 45 minutos. La solución se calienta a
0° y se añaden gota a gota y agitando, a lo largo de 15 mi-
5 nutos, 11,5 g de trietilamina. La mezcla se calienta a refluj-
jo durante 45 minutos, se filtra la suspensión y el filtrado
se evapora a sequedad. El residuo oleoso se disuelve en 150
ml de éter, se agrega carbón activo y un exceso de sulfato
sódico anhidro y la suspensión se filtra al cabo de 2 horas.
10 El filtrado se evapora a sequedad, el residuo oleoso se di-
suelve en éter y la solución se cromatografía (alúmina des-
activada con agua, 72,5 ml/kg / éter). El eluato apropiado
se evapora para dar 5,05 g del compuesto del título en for-
ma de aceite pardo.

CCF (alúmina/éter) Rf 0,9.

15 B. N-{2-{{5-{{(Dimetilamino)metil}-2-furanilmetil}tio}etil}-
N'-{3-{{3-{{(dimetilamino)metil}fenoxi}propil}tiourea

A una solución de 0,77 g de 5-{{{2-(isotiocianato)etil}
tio}etil}-N,N-dimetil-2-furanmetanamina en 3 ml de acetoni-
trilo seco se agrega una solución de 0,63 g de 3-(3-amino-
20 propoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina en 3 ml de acetoni-
trilo seco. Al cabo de una hora la solución se evapora a seque-
dad para dar un aceite que se cromatografía (sílice/metanol-
amoniaco 0,88 79:1). El eluato apropiado se evapora a seque-
25 dad para dar 1,25 g del compuesto del título en forma de
aceite.

CCF (sílice/metanol-amoniaco 0,88 79:1) Rf 0,45.

Encontrado: C, 59,2; H, 7,9; N, 12,0; S, 13,5

C₂₃H₃₆N₄O₂S₂ requiere:

C, 59,5; H, 7,8; N, 12,1; S, 13,8 %.

30

EJEMPLO 19

Composiciones farmacéuticas

(a) <u>Tabletas orales, 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 1500*	300 g
Estearato magnésico, Farmacopea Británica	30 g

La droga se tamiza por un tamiz de 250 μ m 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 formación de tabletas.

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

(b) Inyección para administración intravenosa (50 mg en 2 ml)

	<u>% en peso</u>
Ingrediente activo	2,5
Agua para inyección, Farmacopea Británica, hasta	100,0
Acido clorhídrico diluído, Farmacopea Británica, hasta	pH 5,0

El ingrediente activo se disuelve con agitación en el agua para inyección, agregando el ácido lentamente has-

1 ta pH 5,0. La solución se barre con nitrógeno y después se
clarifica por filtración a través de un filtro de membrana
con un tamaño de poro de 1,35 μ m. Se envasa en ampollas de
5 vidrio de 2 ml (2,2 ml en cada una) y cada ampolla se cie-
rra en atmósfera de nitrógeno. Las ampollas se esterilizan
en un autoclave a 121° durante 30 minutos.

(c) Tabletas orales de liberación prolongada, 150 mg

Para 10.000 tabletas

10	Ingrediente activo	1,50 kg
	Cutina HR**	0,40 kg
	Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,060 kg
	Estearato magnésico, Farmacopea Bri- tánica	40 g

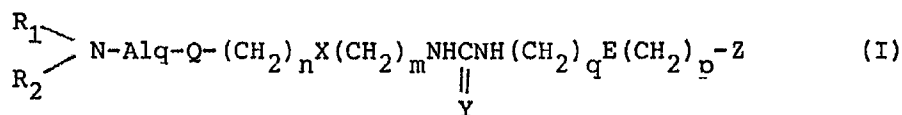
15 El ingrediente activo, la lactosa anhidra y la mayor
parte de la Cutina HR se mezclan íntimamente y después la
mezcla se humedece con una solución al 10 % del resto de
la Cutina HR en esencia metilada industrial OP 74. La masa
humedecida se granula a través de un tamiz con aperturas
20 de 1,2 ml y se seca a 50°C en un secadero de lecho fluidifi-
cado. Después los gránulos se pasan por un tamiz con aper-
turas de 0,85 mm, se mezclan con el estearato magnésico y
se comprimen hasta una dureza de 10 kg como mínimo (aparato
Schleuniger) en una máquina de tabletas con troqueles de
25 12,5 mm de diámetro.

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparacion de nuevos derivados aminicos de fórmula general (I):



10 y sus sales fisiológicamente aceptables, N-óxidos, hidratos y bioprecusores de los mismos; en cuya fórmula Y representa =O, =S, =CHNO₂ o =NR₃, donde R₃ representa hidrógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, (alquil inferior)sul-
15 fonilo o arilsulfonilo; R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, alquil inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, aralquilo, hidroxilo, trifluoralquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior o dialquilamino inferior o bien R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener otros heteroátomos o el grupo -N-,
20
$$\begin{array}{c} | \\ R_4 \end{array}$$

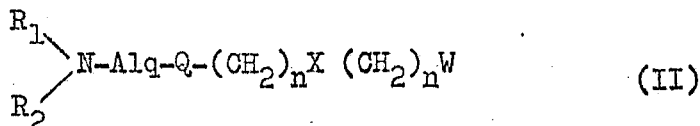
o alquilo inferior; Q representa un anillo de furano o tiofeno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 1 y 3 o 1 y 4; X
25 representa -CH₂-, -O- o -S-; n representa 0, 1 o 2; m representa 2, 3 o 4; Alq representa un grupo alquilo de cadena lineal de 1 a 3 átomos de carbono; (con la excepción de que n no es 0 cuando X es oxígeno y Q es un sistema cíclico de furano o tiofeno); q representa 2, 3 o 4 o adicionalmen-
30

1 te puede representar 0 o 1 cuando E es un grupo $-\text{CH}_2-$; p
 5 representa 0, 1 ó 2; E representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ y Z re-
 presenta un anillo aromático monocíclico, carbocíclico o
 heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede estar opcional-
 mente sustituido con uno o más grupos o Z representa un

grupo $-\text{Q}'-\text{Alq}'-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$, donde Q' representa cualquiera de los

10 anillos definidos por Q: Alq' representa cualquiera de los
 grupos definidos por Alq y R_5 y R_6 , que pueden ser iguales
 o diferentes, representan cada uno de ellos cualquiera de
 los grupos definidos por R_1 y R_2 (con la excepción de que
 p no es 0 cuando E es oxígeno y Q' o Z es un sistema cícli-
 co de furano o tiofeno); cuyo procedimiento consiste en:

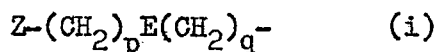
15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



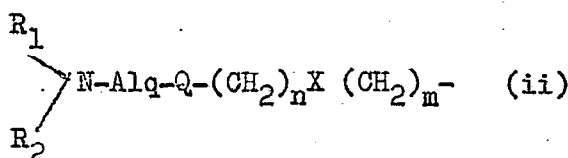
con un compuesto de fórmula:



20 donde A representa un grupo:



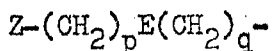
ó



25 y W y W' representan un grupo amino o un grupo fácilmente
 sustituible por el grupo $-\text{N}=\text{C}=\text{Y}'$ donde Y' es oxígeno o
 azufre ó el propio grupo $-\text{NH}-\text{CY}-\text{L}$ donde L es un grupo fa-
 cilmente desplazable, con la condición siguiente:

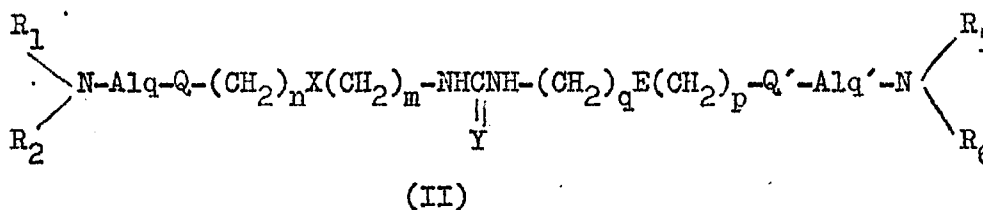
30

cuando A es un grupo (ii), uno de W o W' deberá ser NH₂ y el otro -N=C=Y' ó -NH-CY-L y los restantes símbolos tienen los significados dados anteriormente y cuando A es un grupo



si R₁ y R₂ son hidrógeno, el grupo NR₁R₂ está protegido y cualquier grupo amino primario dentro del grupo Z está también protegido.

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



y sus sales fisiológicamente aceptables, N-óxidos, hidratos y bioprecursores, donde Y representa =O, =S, =CHNO₂ ó =NR₃, donde R₃ representa hidrógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo, R₁ R₂ R₅ y R₆ que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquenilo inferior, aralquilo, alquilo inferior interrumpido por un átomo de oxígeno o alquilo inferior interrumpido por un grupo -N-, donde R₄ representa hidrógeno o

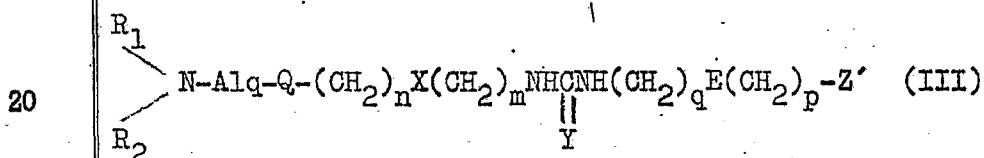


alquilo inferior o R₁ y R₂ unidos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados o R₅ y R₆ unidos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener otra heterofunción seleccionada entre oxígeno o el grupo -N-; Q y Q', que pue-



1 den ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos
un anillo de furano o tiofeno cuya incorporación al resto
de la molécula se realiza a través de enlaces en las posi-
5 ciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación al
resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las
posiciones 1 y 3; X y E, que pueden ser iguales o diferen-
tes, representan cada uno de ellos -CH₂-, -O- o -S-; n y p,
que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno
de ellos 0, 1 ó 2; m y q, que pueden ser iguales o diferen-
10 tes, representan cada uno de ellos, 2, 3 ó 4; Alq y Alq',
que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno
de ellos un grupo alquileo de cadena lineal de 1 a 3 áto-
mos de carbono; (con la excepción de que n no es 0 cuando
X es oxígeno y Q es un sistema cíclico de furano o tiofeno
15 y p no es 0 cuando E es oxígeno y Q' es un sistema cíclico
de furano o tiofeno).

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



y sales fisiologicamente aceptables, N-óxidos, hidratos y
bioprecursores de los mismos, donde Y representa =O, =S,
=CHNO₂ o =NR₃, donde R₃ representa hidrógeno, nitro, ciano,
25 alquilo inferior, arilo, alquilsulfonilo inferior o aril-
sulfonilo; R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes,
representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior,
cicloalquilo, alqueno inferior, aralquilo, alquilo infe-
rior sustituido con un átomo de oxígeno, alquilo inferior
30 sustituido con un grupo -N-, donde R₄ representa hidrógeno



1 o alquilo inferior o bien R_1 y R_2 junto con el átomo de ni-
trógeno al que están enlazados forman un anillo heterocí-
clico de 5 a 7 miembros que puede contener además la hetero

función oxígeno o $-N-$; Q representa un anillo de furano o



5 tiofeno cuya incorporación al resto de la molécula se rea-
liza a través de enlaces en las posiciones 2 y 5 o un ani-
llo de benceno cuya incorporación al resto de la molécula
se realiza a través de enlaces en las posiciones 1 y 3 ó 1
10 y 4; X representa $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$; n representa 0 ó 1; m
representa 2, 3 ó 4; Alq representa un grupo alquileo de
cadena lineal de 1 a 3 átomos de carbono; (con la excepción
de que n no es 0 cuando X es oxígeno y Q es un sistema cí-
clico de furano o tiofeno); q representa 2, 3 ó 4 o puede re-
15 presentar 0 o 1 cuando E es un grupo $-CH_2-$; p representa 0,
1 ó 2, E representa $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$; Z' representa un ani-
llo aromático monocíclico, carbocíclico o heterocíclico,
que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más gru-
pos; (con la excepción de que p no es 0 cuando E es oxígeno
20 y Z es furilo o tienilo).

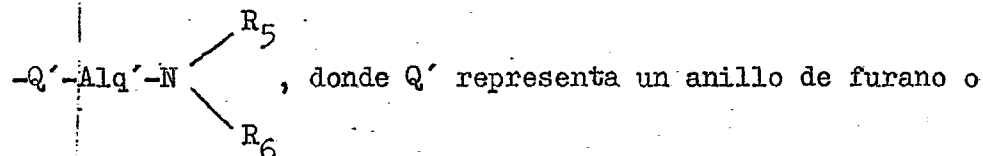
4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Y
representa $=O$, $=S$, $=CHNO_2$, $=NCN$ o $=NSO_2CH_3$; R_1 y R_2 , que
pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos hidrógeno o alquilo inferior o bien R_1 y R_2 junto
25 con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un
anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; Q representa un ani-
llo de furano o tiofeno cuya incorporación al resto de la
molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 2
y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación al resto de la
30 molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 1

1

y 3; X representa -O- o -S-; n representa 0 o 1; m representa 2 ó 3; Alq representa -CH₂-; q representa 0, 1, 2 ó 3; p representa 0, 1 ó 2; E representa -CH₂-, -O- o -S- y Z representa furilo, (alquil inferior)imidazolilo, fenil-hidro-

5

xialquil-furilo, piridilo, hidroxialquilfenilo o



10

tiofeno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 2 y 5 o un anillo de benceno cuya incorporación al resto de la molécula se realiza a través de enlaces en las posiciones 1 y 3; Alq' representa -CH₂- y R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior o bien R₅ y R₆ unidos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

15

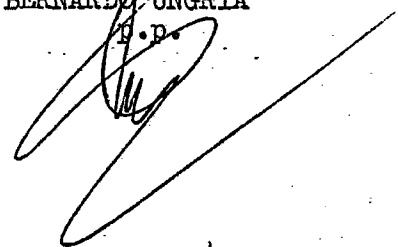
20

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

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

25

Madrid, 22 de diciembre de 1.978
BERNARDO UNGRIA



30