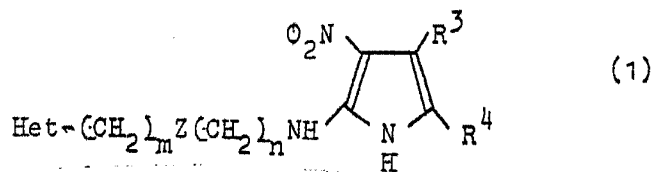


Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de compuestos nitro que muestran actividad como antagonistas de receptores H_2 de histamina.

5 Muchas sustancias fisiológicamente activas ejercen sus acciones biológicas por interacción con puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es una de tales sustancias y tiene múltiples acciones biológicas. Aquellas acciones biológicas de histamina que son inhibidas por drogas llamadas normalmente "antihistaminas", de las cuales la mepiramina, 10 difenilhidramina y clorofeniramina son ejemplos típicos, son mediadas a través de receptores H_1 de histamina. Sin embargo, otras acciones biológicas de histamina no son inhibidas "antihistamina" y las acciones de este tipo, que son inhibidas por burimamida, son mediadas a través de receptores que se denominan receptores H_2 de histamina, definiéndose los receptores H_2 15 como aquellos receptores de histamina que no son bloqueados por mepiramina pero si lo son por burimamida. Los compuestos que bloquean receptores H_2 de histamina son denominados antagonistas de receptores H_2 de histamina.

20 El bloqueo de receptores H_2 de histamina es de valor a la hora de inhibir las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "antihistaminas". Por consiguiente, los antagonistas de receptores H_2 de histamina son de utilidad, por ejemplo, como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos, como agentes anti-inflamatorios y como agentes que 25 actúan sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, como inhibidores de los efectos de histamina sobre la presión sanguínea.

30 Los compuestos preparados mediante el procedimiento de esta invención son representados por la estructura 1:



en la que Het es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, totalmente insaturado, que contiene al menos un átomo de nitrógeno y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, trifluormetilo, hidroximetilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o amino, o un heterociclo de 5 miembros totalmente insaturado que contiene un átomo de oxígeno o azufre como único heteroátomo y está sustituido por un grupo $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-A}$ en donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alqueno inferior, arilalquilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, (alquilo inferior)amino o di(alquilo inferior)amino o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado, y A es un grupo alcanodiilo C_{1-6} recto o ramificado; Z es azufre, metileno u oxígeno; m es 0, 1 ó 2 y n es 2 ó 3, con la condición de que $m + n$ es 3 ó 4; R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y R^4 es hidrógeno o alquilo inferior.

Tal y como aquí se definen los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" se emplean respectivamente para representar grupos alquilo y alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que pueden ser rectos o ramificados, y el término "alqueno inferior" se emplea para representar grupos alqueno que contienen de 3 a 6 átomos de carbono, y que pueden ser rectos o ramificados.

Ejemplos de heterociclos nitrogenados representados por Het son imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-tiadiazol y 1,3,4-tiadiazol. El grupo $(CH_2)_m$ está enlazado preferiblemente a un átomo de carbono del heterociclo Het adyacente a un átomo de nitrógeno. El heterociclo de Het es con preferencia imidazol. En particular, Het puede ser 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (especialmente metilo), halógeno (especialmente cloro o bromo), trifluormetilo o hidroximetilo. Otros grupos Het adecuados son 2-piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (especialmente metilo), alcoxi inferior (especialmente metoxi), halógeno (especialmente cloro o bromo), amino o hidroxilo; 2-tiazolilo; 3-isotiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo; 3-(1,2,5)-tiadiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo y 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolilo). Ejemplos específicos de grupos Het son 5-metil-4-imidazolilo, 5-bromo-4-imidazolilo, 3-bromo-2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo y 3-hidroxi-2-piridilo.

Cuando Het es un heterociclo de 5 miembros conteniendo un oxígeno como único heteroátomo, el grupo $(CH_2)_m$ está enlazado preferiblemente a un átomo de carbono del heterociclo adyacente al heteroátomo. El grupo R^1R^2N-A- está enlazado preferiblemente al otro átomo de carbono del heterociclo adyacente al átomo de oxígeno. R^1 y R^2 son preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior (especialmente metilo), fenilalquilo inferior en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno, o di(alquilo inferior)amino (alquilo inferior). A es con preferencia un grupo alquileno, -recto que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, particularmente metileno. Ejemplos específicos de tales grupos

Het son 5-(4-(dimetilamino)butil)-2-furilo y 5-((dimetilamino)-metil)-2-furilo.

Preferiblemente Z es azufre.

Preferiblemente m es 1 y n es 2.

5 R^3 es preferiblemente hidrógeno, metilo, arilo, arilmetileno o heteroarilmetileno. Ejemplos de grupos arilo y de la mitad arilo de los grupos arilmetileno representados por R^3 son fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno, particularmente
10 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3-clorofenilo, 5- ó 6- (2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo) y 4- ó 5- (1,3-benzodioxolilo). Ejemplos de grupos heteroarilo representados por R^3 son 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, cuyos grupos están opcionalmente sustituidos por uno
15 o más grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, y particularmente 3-piridilo, 6-metil-3-piridilo y 6-metoxi-3-piridilo.

R^4 es con preferencia metilo y más preferiblemente R^4 es hidrógeno.

20 Ejemplos de compuestos específicos de la invención son:

2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol

2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitro-4-metilpirrol

25 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitro-4-bencilpirrol

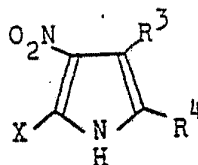
2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitro-4-(2-feniletil)pirrol

2- $\sqrt{2}$ -(metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitro-4-fenilpirrol

30 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitro-4-n-butilpirrol

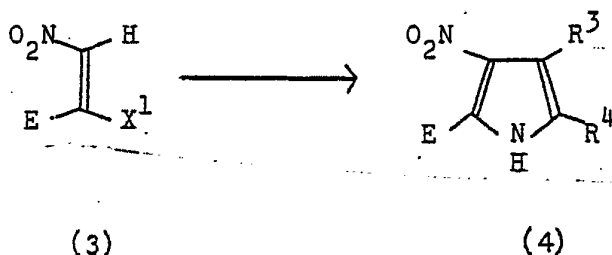
2-[(3-cloropirid-2-il)metiltio]etilamino-3-nitropirrol y
2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)etilamina.

Los compuestos de fórmula 1 se preparan, de acuerdo con el procedimiento de la invención, haciendo reaccionar un
5 compuesto de fórmula $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{Y}$ en donde Y es $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ u, opcionalmente, cuando m es 1 ó 2, un grupo saliente desplazable por un mercaptán, por ejemplo halógeno, fosfonio trisustituido (por ejemplo trifenilfosfonio) o sulfoniloxi sustituido (por ejemplo, p-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o tri-
10 fluormetanosulfoniloxi) con un compuesto de fórmula 2:



en donde X es $\text{QSO}-$ ó QSO_2- (en donde Q es alquilo inferior, arilo o arilalquilo u otro grupo saliente que sea desplazable con una amina (cuando Y es $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, y X es $\text{HS}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$
15 cuando Y es un grupo saliente desplazable por un mercaptán. Esta reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente, por ejemplo, un alcohol inferior. En general, se emplea una temperatura elevada, por ejemplo, el punto de ebullición de la mezcla de reacción. X es preferiblemente $\text{QSO}-$; siendo Q preferiblemente metilo o bencilo. Podrá apreciarse que cuando R^1 y R^2 son hidrógeno o alquilo inferior sustituido por (alquilo inferior)amino, puede ser necesario proteger los grupos amino en los sustituyentes $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{A}-$ de los compuestos de
20 fórmula $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Y}$ para evitar reacciones secundarias competitivas.
25

Los compuestos de fórmula (1) y los compuestos intermedios de fórmula (2) en donde X es QSO- ó QSO₂-, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (3)



5 en donde E es Het-(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH- ó QS- y X¹ es QS- ó⁻ (cuando E es QS-) QSO- con una aminocetona de fórmula H₂NCHR⁴COR³ o un aminoacetal o aminocetal de fórmula H₂NCHR⁴CR³(OR⁵)₂ en donde R⁵ es alquilo inferior. Podrá apreciarse que cuando E es

10 Het(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH y Het tiene un sustituyente que incluye un grupo amino primario o secundario, dichos grupos amino deberán protegerse durante esta reacción. Cuando se emplea una aminocetona, la reacción se efectuará generalmente bajo condiciones básicas, por ejemplo, con etóxido sódico en etanol y la reacción proporcionará un compuesto de fórmula 4 de forma directa.

15 Cuando se utiliza un aminoacetal o aminocetal, la reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones neutras, por ejemplo en etanol hirviendo, y el producto se cicliza bajo condiciones ácidas, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente (por ejemplo, éter o un alcohol inferior), para

20 dar un compuesto de fórmula 4. El compuesto de fórmula 4 en donde E es QS- puede convertirse a un compuesto de fórmula 2 en donde X es QSO- por reacción con un equivalente de peróxido de hidrógeno y puede convertirse en un compuesto de fórmula 2 en donde X es QSO₂- por reacción con dos equivalentes o más de

25 peróxido de hidrógeno.

Los compuestos intermedios de fórmula 2 en donde X es $\text{HS}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula 2 en donde X es $\text{QSO}-$ ó QSO_2- con una amina de fórmula $\text{HS}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$.

5 Los compuestos de fórmula 1 bloquean receptores H_2 de histamina, es decir, inhiben las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "antihistaminas" tal como mepiramina pero que son inhibidas por burimamida. Por ejemplo, inhiben la secreción estimulada con histamina de ácido gástrico
10 de estómagos perforados de ratas anestesiadas con uretano, a dosis de 0,5 a 256 micromoles por kg intravenosamente. Su actividad como antagonistas de receptores H_2 de histamina se demuestra también por su capacidad para inhibir otras acciones de histamina que no son medidas por receptores H_1 de histamina. Por
15 ejemplo, inhiben las acciones de histamina sobre el atrio aislado del cobayo y útero aislado de la rata. Inhiben la secreción basal de ácido gástrico y también la estimulada por pentagastrina o por alimentos. En un ensayo convencional, tal como la medición de la presión sanguínea en el gato anestesiado, a
20 dosis de 0,5 a 256 micromoles por kg, intravenosamente, inhiben la acción vasodilatadora de histamina. La potencia de los compuestos se ilustra por una dosis eficaz que produce una inhibición del 50 % de la secreción de ácido gástrico en la rata anestesiada y una inhibición del 50 % de taquicardia inducida
25 por histamina en el atrio aislado del cobayo (inferior a 10^{-4} molar).

• Para su empleo terapéutico, los compuestos farmacológicamente activos se administrarán normalmente como una composición farmacéutica que comprende al menos uno de tales
30 compuestos en forma de la base libre o en forma de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable con un ácido y en

asociación con un diluyente o vehículo farmacéutico. Dichas sales de adición incluyen aquellas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y maléico y las sales pueden formarse convenientemente a partir de las correspondientes bases por procesos convencionales, por ejemplo, haciendo reaccionar la base con un ácido en un alcohol inferior o mediante el uso de resinas intercambiadoras de iones para formar la sal requerida, bien directamente a partir de la base o bien a partir de una sal de adición diferente.

El vehículo farmacéutico usado puede ser sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sucrosa, talco, gelatina, agar, peptina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua.

Si se emplea un vehículo sólido, las composiciones pueden prepararse en forma de una tableta, cápsula, comprimido o pastilla. La cantidad de vehículo sólido en una dosis unitaria será generalmente de 25 a 300 mg aproximadamente. Si se emplea un vehículo líquido, las composiciones pueden tener la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril por ejemplo contenido en una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por técnicas convencionales implicando procesos tales como mezclado, granulación y compresión o disolución de los ingredientes tal y como sea adecuado para la forma deseada de composición. Las composiciones de esta invención son preferiblemente dosis unitarias conteniendo cada una de ellas suficiente ingrediente activo para bloquear receptores H_2 de histamina. Cada dosis unitaria contiene preferiblemente al ingrediente activo en una cantidad de 50 a 250 mg apro

ximadamente.

Los receptores H_2 de histamina pueden ser bloqueados por administración de un compuesto activo de la invención o una composición farmacéutica a base de dicho compuesto.

5 El ingrediente activo se administra preferiblemente de una a seis veces por día. La dosis diaria será generalmente de 150 a 1.500 mg aproximadamente.

La vía de administración puede ser oral o parenteral.

10 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos en donde las temperaturas se ofrecen en grados centígrados:

EJEMPLO 1

15 (a)(i) Se refluxe durante 20 horas una solución de 8 g (0,06 moles) de dietilacetal de aminoacetaldehído y 10 g (0,06 moles) de 1-nitro-2,2-bis-metiltioetileno en 100 ml de etanol. El disolvente se separa in vacuo. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con tetracloruro de carbono/cloroformo (7:3) y el producto se cristaliza en propan-2-ol para dar 1-nitro-2-metiltio-2-(2,2-dietoxietilamino)etileno (8,7 g, 58%) p.f. 73-73,5°.

20 (ii) Se agita durante 2 horas y media a temperatura ambiente una solución de 11 g (0,08 moles) de dietilacetal de aminoacetaldehído y 15 g (0,08 moles) de 1-nitro-2-metiltio-2-metilsulfinitileno en 200 ml de metanol. El disolvente se separa
25 in vacuo dejando un residuo oleoso amarillo que, después de la trituración con propan-2-ol, proporciona 1-nitro-2-metiltio-2-(2,2-dietoxietilamino)etileno (9,8, 49%) p.f. 72-74°.

(b) Se pasa cloruro de hidrógeno seco a través de una so-

lución agitada de 9,7 g (0,04 moles) de 1-nitro-2-metiltio-2-(2,2-dietoxietilamino)etileno en 250 ml de éter seco a 5-10°, durante 3 horas. La mezcla resultante se basifica vertiéndola en 300 ml de solución de carbonato potásico. La mezcla se filtra para dar un sólido amarillo y la fase acuosa del filtrado se separa y extracta con éter (2 x 150 ml). Las soluciones etéreas combinadas se evaporan a un residuo. Este residuo y el sólido filtrado anteriormente se recrystalizan en acetona-cloroformo para dar 2-metiltio-3-nitropirrol (3,4 g, 54%)

p.f. 212-213°.

Encontrado: C, 38,0; H, 3,8; N, 17,7; S, 20,1; $C_5H_6N_2O_2S$
requiere: C, 38,0; H, 3,8; N, 17,7; S, 20,3 %.

(c) Se calienta a 60° durante 4 horas y media una solución de 2,5 g (0,016 moles) de 2-metiltio-3-nitropirrol en 70 ml de ácido acético glacial y 2 ml (0,017 moles) de peróxido de hidrógeno de 100 volúmenes. El disolvente se separa in vacuo (después de comprobar primeramente que no existe peróxido) y el residuo se recrystaliza en propan-2-ol para dar 2-metilsulfinil-3-nitropirrol (2,3 g, 85% p.f. 162-164°.

Encontrado: C, 34,45; H, 3,4; N, 15,9; S, 18,3; $C_5H_6N_2O_3S$
requiere: C, 34,5; H, 3,5; N, 16,1; S, 18,4 %.

(d) Una solución de 2 g (0,01 moles) de 2-metilsulfinil-3-nitropirrol y 2 g (0,01 moles) de 2-(5-metil-4-imidazolimetiltio)etilamina en 50 ml de metanol se refluje durante 7 días y se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluída con acetato de etilo y el eluado se evapora hasta sequedad y se recrystaliza en propan-2-ol para dar 2-(5-metil-4-imidazolimetiltio)etilamino-3-nitropirrol (0,96 g, 31 %) p.f. 161-162°.

Encontrado: C, 46,9; H, 5,45; N, 24,6; S, 11,0; $C_{11}H_{15}N_5O_2S$
requiere: C, 47,0; H, 5,4; N, 24,9; S, 11,4 %.

EJEMPLO 2

5 (a) Se añaden en porciones 5,7 g (0,1 moles) de hidró-
xido potásico triturado a una solución en reflujo de 9,3 g
(0,05 moles) de 1-nitro-2-metiltio-2-metilsulfiniletileno y
5,6 g (0,05 moles) de hidrocloruro de aminoacetona en 100 ml
de metanol. El reflujo se continua durante 5 minutos y a con-
tinuación se enfría la mezcla y se separa el disolvente in vacuo.
10 Se añade agua al residuo y el sólido se recristaliza en cloro-
formo/metanol/éter de petróleo para dar 2-metiltio-3-nitro-4-
metilpirrol (1,45 g, 16 %) p.f. 216-216,5.

Encontrado: C, 41,9; H, 4,6; N, 16,2; S, 18,8; $C_6H_8N_2O_2S$
Requiere: C, 41,85; H, 4,7; N, 16,3; S, 18,6 %.

15 (b) El empleo de una cantidad equivalente de 2-metil-
tio-3-nitro-4-metilpirrol en lugar de 2-metiltio-3-nitropirrol
en el procedimiento del ejemplo 1(c) proporciona 2-metilsulfi-
nil-3-nitro-4-metilpirrol en un rendimiento del 82 %, p.f.
161-162° (acetato de etilo).

20 Encontrado: C, 38,5; H, 4,4; N, 14,9; S, 16,9; $C_6H_8N_2O_3S$
requiere: C, 38,3; H, 4,3; N, 14,9; S, 17,0 %.

(c) El empleo de una cantidad equivalente de 2-metil-
sulfinil-3-nitro-4-metilpirrol en lugar de 2-metilsulfinil-3-
nitropirrol en el procedimiento del ejemplo 1 (d) proporciona
25 2-/2-(5-metil-4-imidazolimetiltio)etilamino/-3-nitro-4-metil-
pirrol, p.f. 172° en un rendimiento del 25 %.

Encontrado: C, 48,95; H, 6,0; N, 23,8; S, 10,8; $C_{12}H_{17}N_5O_2S$
requiere: C, 48,8; H, 5,8; N, 23,7; S, 10,9 %.

EJEMPLO 3

(a) Una solución de metóxido sódico (1,9 g (0,08 4 mo-

les) de sodio disuelto en 100 ml de metanol) y una solución de 7,9 g (0,042 moles) de hidrocloreuro de 1-amino-3-fenilpropan-2-ona en 100 ml de metanol, se añaden simultaneamente gota a gota a una solución agitada de 7,7 g (0,042 moles) de 1-nitro-2-metiltio-2-metilsulfiniletieno en metanol. La temperatura se mantiene en unos 60° durante la adición, la cual requiere 25 minutos. El disolvente se separa entonces in vacuo y el aceite residual de color rojo oscuro se cromatografía en una columna de gel de sílice. La elución y recristalización con éter de petróleo/acetato de etilo (7:3) proporciona 2-metiltio-3-nitro-4-bencilpirrol (2,95 g, 28,5 %) p.f. 190-192,5°.

Encontrado: C, 57,8; H, 4,85; N, 11,35; S, 12,6; $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ requiere: C, 58,05; H, 4,9; N, 11,3; S, 12,9 %.

(b) El empleo de una cantidad equivalente de 2-metiltio-3-nitro-4-bencilpirrol en lugar de 2-metiltio-3-nitropirrol en el procedimiento del ejemplo 1(c) proporciona 2-metilsulfinil-3-nitro-4-bencilpirrol (1,7 g, 58%) p.f. 189-190° (acetato de etilo).

Encontrado: C, 54,3; H, 4,6; N, 10,7; S, 11,9; $C_{12}H_{12}N_2O_3S$ Requiere: C, 54,5; H, 4,6; N, 10,6; S, 12,1 %.

(c) El empleo de una cantidad equivalente de 2-metilsulfinil-3-nitro-4-bencilpirrol en lugar de 2-metilsulfinil-3-nitropirrol en el procedimiento del ejemplo 1 (d) proporciona 2- $\sqrt{2}$ -(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino $\sqrt{2}$ -3-nitro-4-bencilpirrol (1,08 g, 52 %) p.f. 192,5-193°.

Encontrado: C, 58,6; H, 5,7; N, 18,9; S, 8,5; $C_{18}H_{21}N_5O_2S$ requiere: C, 58,2; H, 5,7; N, 18,85; S, 8,6 %.

EJEMPLO 4

(a) Se mezclan 6,87 g (0,040 moles) de hidrocloreuro de α -aminoacetofenona con 7,25 g (0,040 moles) de 1-nitro-2-

metiltio-2-metilsulfiniletileno en 300 ml de metanol seco y se calienta a 60°. Se añaden gota a gota, con agitación, metóxido sódico (a partir de 0,92 g de sodio, 0,080 átomos-gramo) en 25 ml de metanol, en un periodo de 10 minutos aproximadamente. Terminada la adición, la mezcla se agita a 60° durante una hora y se filtra luego para dar 2-metiltio-3-nitro-4-fenilpirrol, 5,66, p.f. 259-261° desc.

Encontrado: C, 56,0; H, 4,3; N, 11,85; $C_{11}H_{10}N_2O_2S$
Requiere: C, 56,4; H, 4,3; N, 12,0 %

(b) se suspenden 3 g (0,013 moles) de 2-metiltio-3-nitro-4-fenilpirrol en 200 ml de ácido acético glacial y se añade 1,45 g (0,013 moles) de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla se agita a 80° durante 5 horas, tras lo cual la mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo sólido se recristaliza en isopropanol para dar 2,52 g de 2-metilsulfinil-3-nitro-4-fenilpirrol, p.f. 197° (descomposición).

Encontrado: C, 52,5; H, 4,05; N, 11,3; $C_{11}H_{10}N_2O_3S$
Requiere: C, 52,8; H, 4,0; N, 11,2 %

(c) se disuelven parcialmente 2 g (0,008 moles) de 2-metilsulfinil-3-nitro-4-fenilpirrol en 150 ml de etanol y se añade una solución de 1,37 g (0,008 moles) de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en un poco de etanol. La mezcla se refluxe durante 7 días, tras lo cual se separa la mezcla y cromatografía sobre una columna de gel de sílice, recogiendo el producto requerido por elución con acetato de etilo. El sólido en bruto se recristaliza en 2-propanol para dar 2-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil)amino-3-nitro-4-fenilpirrol (0,46 g), p.f. 182-184°.

Encontrado: C, 56,8; H, 5,5; N, 19,8; S, 8,7 ; $C_{17}H_{19}N_5O_2S$
Requiere: C, 57,1; H, 5,4; N, 19,6; S, 9,0 %

EJEMPLO 5

5 (a) El empleo de una cantidad equivalente de hidroclo-
ruro de 1-amino-4-fenilbutan-2-ona en lugar de hidroclo-
ruro de 1-amino-3-fenilpropan-2-ona en el procedimiento del
ejemplo 3 (a) proporciona 2-metiltio-3-nitro-4-(2-feniletil)-
pirrol, p.f. 198-200.

10 (b) El empleo de una cantidad equivalente de 2-me-
tiltio-3-nitro-4-(2-feniletil)pirrol en lugar de 2-metiltio-
3-nitropirrol en el procedimiento del ejemplo 1 (c) propor-
ciona 2-metilsulfinil-3-nitro-4-(2-feniletil)pirrol, p.f.
171,5-173^o en un rendimiento del 75 %.

15 (c) El empleo de una cantidad equivalente de 2-metil-
sulfinil-3-nitro-4-(2-feniletil)pirrol en lugar de 2-metil-
sulfinil-3-nitropirrol en el procedimiento del ejemplo 1 (d)
proporciona 2- $\left[\begin{array}{c} \text{2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino} \end{array} \right]$ -3-
nitro-4-(2-feniletil)pirrol p.f. 186-187^o en un rendimiento
del 31 %.

EJEMPLO 6

20 (i) Se añaden en porciones 39,6 g de hidruro sódico
(50 % en aceite) a una solución de 107,5 g de acetoacetato de
etilo en éter seco bajo nitrógeno. Se añaden gota a gota,
en dos horas y media, 100 g de cloruro de valerilo a la suspen-
sión agitada y se vierte entonces en 500 ml de agua destilada
y la capa de éter se separa y se seca. El éter se separa pa-
25 ra dar 142g de 2-valerilacetoacetato de etilo como un aceite
amarillo.

30 (ii) Una solución de 41,3 de nitrito sódico en agua
se añade lentamente a una solución enfriada de 118,7 g de 2-
valerilacetoacetato de etilo en 100 ml de ácido acético y la
temperatura se mantiene por debajo de 10^o. Se añaden 100 g de

hielo seguido por 105 g de anhídrido acético. Se añaden en porciones 65,4 g en total de polvo de zinc, manteniendo la temperatura por debajo de 20° con agitación, hasta que se termina la reacción. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y se filtra entonces. El sólido se lava con cloroformo y el filtrado se extracta con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con solución de carbonato sódico y se seca. El disolvente se separa bajo vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con éter de petróleo (p.e. 60-80°)/acetato de etilo, para dar 2-acetamido-3-oxoheptanoato de etilo (13,5 g) el cual se utiliza sin purificación adicional.

(iii) Se hidrolizan 10,4 g de 2-acetamido-3-oxoheptanoato de etilo por calentamiento bajo reflujo con 80 ml de ácido clorhídrico al 50 % durante 9 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad para dar 5,8 g de hidrocloreuro de 1-amino-2-hexanona en forma de un aceite de color rojo oscuro.

(iv) Se disuelven 5,8 g de hidrocloreuro de 1-amino-2-hexanona en 100 ml de metanol y se mezcla con una solución de 6,8 g de 1-metiltio-1-metilsulfinil-2-nitroetileno en 100 ml de metanol caliente. Se añade en porciones una solución de metóxido sódico en metanol (a partir de 1,7 g de sodio), con agitación, en un periodo de 2 horas a 60°, y la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo se tritura con agua y el sólido se filtra y se seca para dar 3,9 g de 2-metiltio-3-nitro-4-n-butilpirrol.

(v) Se suspenden 3,7 g de 2-metiltio-3-nitro-4-n-butilpirrol en 50 ml de ácido acético glacial y se añaden 1,62 g de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla se calienta a 80° durante 7 horas y se evapora luego a un aceite de color marrón.

El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna empleando gel de sílice, y se eluye con benceno y cloroformo, para dar un aceite que cristaliza tras el reposo. Este se re-
cristaliza en 2-propanol para dar 1,6 g de 2-metilsulfinil-3-
nitro-4-n-butilpirrol, p.f. 133-134°.

5

(vi) Se disuelven 2,78 g de 2-metilsulfinil-3-nitro-4-n-butilpirrol en etanol y se añade a una solución de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina (2,08 g) en etanol (total 100 ml). La mezcla se calienta bajo reflujo durante 9 días.
La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice empleando cloroformo y acetato de etilo para dar 0,65 g de producto en bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto en bruto se disuelve en 30 ml de isopropanol y se hace reaccionar con una solución de 0,5 g de ácido maleico en 2-propanol. La mezcla se calienta en un baño de vapor de agua durante unos cuantos minutos y se deja enfriar, proporcionando cristales de color amarillo brillante de maleato de 2-[2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil]amino-3-nitro-4-n-butilpirrol (0,19 g) p.f. 94-95°.

10

15

20

EJEMPLO 7

Se neutralizan 1,22 g de dihidrobromuro de 2-(3-cloro-2-piridilmetiltio)etilamina por reacción con hidróxido sódico acuoso y la base libre se extracta en cloroformo. Después de evaporar el disolvente, la base se disuelve en etanol y se añade a una solución etanólica de 0,59 g de 2-metil-sulfinil-3-nitropirrol. La mezcla se refluje durante 10 días, se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con cloroformo. El producto en bruto se recrystaliza en 2-propanol para dar 2-[2-(3-cloro-

25

30

2-piridilmetiltio)etilamino-3-nitropirrol, p.f. 144-147° desc.

Encontrado: C, 45,98; H, 4,20; N, 17,57; $C_{12}H_{13}N_4O_2SCl$

Requiere: C, 46,08, H, 4,19; N, 17,91 %

EJEMPLO 8

5 Una solución de 3 g (0,014 moles) de 2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)etilamina y 2 g (0,011 moles) de 2-metilsulfinil-3-nitropirrol en 50 ml de etanol, se refluxe durante 7 días y se evapora entonces hasta sequedad. El residuo se purifica por elusión en una columna de gel de sílice con acetato de etilo-éter de petróleo(p.e. 60-80°)(4:1) para dar 2-(2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)etilamino)-3-nitropirrol, p.f. 67-67°.

10

EJEMPLO 9 a 31

El empleo de una cantidad equivalente de:

- 15 (a) 2-(2-imidazolilmetiltio)etilamina
(b) 2-(4-imidazolilmetiltio)etilamina
(c) 2-(5-bromo-4-imidazolilmetiltio)etilamina
(d) 2-(5-trifluormetil-4-imidazolilmetiltio)etilamina
(e) 2-(5-hidroximetil-4-imidazolilmetiltio)etilamina
20 (f) 2-(2-piridilmetiltio)etilamina
(g) 2-(3-metil-2-piridilmetiltio)etilamina
(h) 2-(3-metoxi-2-piridilmetiltio)etilamina
(i) 2-(3-amino-2-piridilmetiltio)etilamina
(j) 2-(3-hidroxi-2-piridilmetiltio)etilamina
25 (K) 2-(3-isotiazolilmetiltio)etilamina
(l) 2-(4-bromo-3-isotiazolilmetiltio)etilamina
(m) 2-(3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
(n) 2-(4-cloro-3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
(o) 2-(5-amino-2-(1,3,4)-tiadiazolilmetiltio)etilamina
30 (p) 2-((5-dimetilaminometil)-2-furil)metiltio)etilamina

- (q) 2-((5-metilaminometil)-2-furil)metiltio)etilamina
(r) 2-((5-pirrolidino)metil)-2-furil)metiltio)etilamina
(s) 2-((5-metiletilaminometil)-2-furil)metiltio)etilamina
(t) 2-((5-dimetilaminometil)-2-tienil)metiltio)etilamina
5 (u) 2-((5-metilaminometil)-2-tienil)metiltio)etilamina
(v) 2-((5-(1-pirrolidino)metil)-2-tienil)metiltio)etilamina
(w) 2-((5-metiletilaminometil)-2-tienil)metiltio)etilamina

en lugar de 2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamina en el procedimiento del ejemplo 1 conduce a la preparación de:

10 EJEMPLO No.

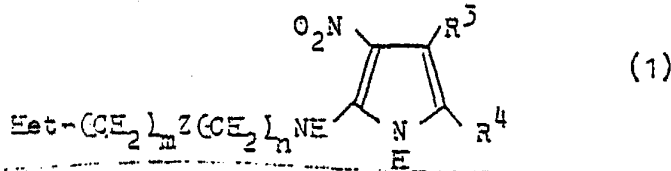
9. 2- $\sqrt{2}$ -(2-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
10. 2- $\sqrt{2}$ -(4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
11. 2- $\sqrt{2}$ -(5-bromo-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
15 12. 2- $\sqrt{2}$ -(5-trifluormetil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino/3-nitropirrol
13. 2- $\sqrt{2}$ -(5-hidroximetil-4-imidazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
14. 2- $\sqrt{2}$ -(2-piridilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
20 15. 2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-piridilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
16. 2- $\sqrt{2}$ -(3-metoxi-2-piridilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
17. 2- $\sqrt{2}$ -(3-amino-2-piridilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
18. 2- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-2-piridilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
19. 2- $\sqrt{2}$ -(3-isotiazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
25 20. 2- $\sqrt{2}$ -(4-bromo-3-isotiazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
21. 2- $\sqrt{2}$ -(3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol
22. 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-3-(1,2,5)-tiadiazolilmetiltio)etilamino/3-nitropirrol

23. 2- $\sqrt{2}$ -(5-amino-2-(1,3,4)-tiadiazolilmetiltio)etilamino γ -3-nitropirrol
24. 2- $\sqrt{2}$ -(5-dimetilaminometil)-2-furilmetiltio)etilamino γ -3-nitropirrol
- 5 25. 2- $\sqrt{2}$ -(5-(metilaminometil)-2-furilmetiltio)etilamino γ -3-nitropirrol
26. 2- $\sqrt{2}$ -(5-(1-pirrolidinometil)-2-furilmetiltio)etilamino γ -3-nitropirrol
27. 2- $\sqrt{2}$ -(5-(metiletilaminometil)-2-furilmetil)tio)etilamino γ -3-nitropirrol
- 10 28. 2- $\sqrt{2}$ -(5-(dimetilaminometil)-2-tienilmetiltio)etilamino γ -3-nitropirrol
29. 2- $\sqrt{2}$ -(5-(metilaminometil)-2-tienilmetiltio)etilamino γ -3-nitropirrol
- 15 30. 2- $\sqrt{2}$ -(5-(1-pirrolidinometil)-2-tienilmetiltio)etilamino γ -3-nitropirrol
31. 2- $\sqrt{2}$ -(5-(metiletilaminometil)-2-tienilmetil)tio)etilamino γ -2-nitropirrol.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar compuestos nitro,
de fórmula:



5 en la que Het es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, totalmente insaturado, que contiene al menos un átomo de nitrógeno y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, trifluormetilo, hidroximetilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o amino, o

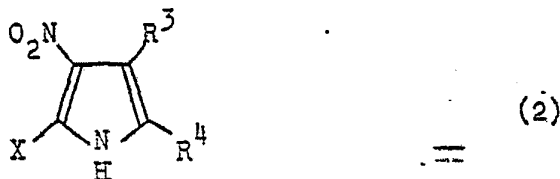
10 un heterociclo de 5 miembros totalmente insaturado que contiene un átomo de oxígeno o azufre como único heteroátomo y está sustituido por un grupo $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-A-}$ en donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alqueno inferior, arilalquilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, (alquilo inferior)amino

15 o di(alquilo inferior)amino o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado, y A es un grupo alcanodilo C_{1-6} recto o ramificado; Z es azufre, metileno u oxígeno; m es 0, 1 ó 2 y n es 2 ó 3, con la condición de que $m + n$ es 3 ó 4; R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y R^4

20 es hidrógeno o alquilo inferior ; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{Y}$ en donde Y es $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ u opcionalmente cuando m es 1 ó 2, un grupo saliente des-

pa

plazable por un mercaptan, tal como halógeno, fosfonio trisustituido (tal como trifenilfosfonio) o sulfoniloxi sustituido (tal como p-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi), con un compuesto de fórmula:



en la que X es QSO₂ ó QSO₂ - en donde Q es alquilo inferior, arilo o arilalquilo, u otro grupo saliente que sea desplazable con una amina, cuando Y es -Z(CH₂)_nNH₂, y X es HS(CH₂)_nNH₂ cuando Y es un grupo saliente desplazable por un mercaptan.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Het es imidazol, piridina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-tiadiazol ó 1,3,4-tiadiazol.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque (CH₂)_m está enlazado a un átomo de carbono del heterociclo Het adyacente a un átomo de nitrógeno.

20 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Het es 2- ó 4-imidazolilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (especialmente metilo), halógeno (especialmente cloro o bromo), trifluormetilo o hidroximetilo; 2-piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior (especialmente metilo), alcoxi inferior (especialmente metoxi), halógeno (especialmente cloro o bromo), amino o hidroxilo; 2-tiazolilo; 3-isotiazolil
25 opcionalmente sustituido por cloro o bromo; 3-(1,2,5)-tiadiazolilo opcionalmente sustituido por cloro o bromo; ó 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolilo).

19

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Het es un grupo 5-metil-4-imidazolilo, 5-bromo-4-imidazolilo, 3-bromo-2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo o 3-hidroxi-2-piridilo.

5 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R⁴ es metilo.

7.- Procedimiento para preparar compuestos nitro, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 APR 1938
SMITH KLINE & French LABORATORIES
D. de Elmsdorff J. Suarez
LIMITED.

