



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 1003755

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 29.05.79 (21) 2772805/23-04

(23) Приоритет - (32) 30.05.78

(31) 24117/78 (33) Великобритания

Опубликовано 07.03.83, Бюллетень № 9

Дата опубликования описания 10.03.82

(51) М. Кл.³

С 07 D 207/42

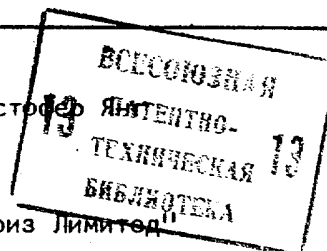
(53) УДК 547.
.743.4.07
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Майкл Лоренс Роунтри и Роуни Кристофер
(Великобритания)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Смит Клайн энд Фрэнч Лабораториз Лимитед"
(Великобритания)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
3-НИТРОПИРРОЛА

1

Изобретение относится к получению производных 3-нитропиррола, которые проявляют активность антагонистов H_2 -рецепторов гистамина.

Блокировка H_2 -рецепторов гистамина представляет ценность при ингибировании биологических действий гистамина, которые не ингибируются "антигистаминами". Антагонисты H_2 -рецепторов гистамина являются полезными, например, в качестве ингибиторов желудочной кислоты, в качестве противовоспалительных агентов и в качестве агентов, которые действуют на сердечно-сосудистую систему, например, в качестве ингибиторов действия гистамина на кровяное давление.

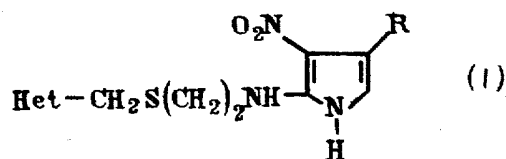
Известно получение аминов взаимодействием аминов и эфиров сульфокислот [1].

Целью изобретения является разработка, на основе известного метода, способа получения новых соединений,

2

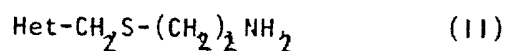
обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается согласно способу получения производных 3-нитропиррола общей формулы I



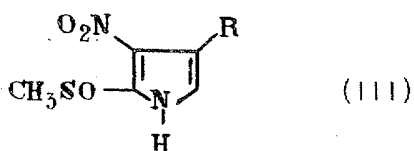
15 где Het - 5-метил-4-имидазолил-, 3-хлор-2-пиридил- или 5-диметиламинометил-2-фурилгруппа;

R - водород, метил, бутил, фенил, бензил, фенилэтил, в котором соединение общей формулы II



где Het - имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с производ-

ным 2-метилсульфинил-3-нитропирролом общей формулы III



где R имеет указанные значения, в среде низшего алканола при температуре кипения реакционной массы.

Соединения общей формулы I блокируют H_2 -рецепторы гистамина; т.е. они тормозят биологические действия гистамина, которые не ингибируются "антигистаминами", такими как мепирамин, но ингибируются буриаидом. Например, они ингибируют стимулируемую гистамином секрецию желудочного сока из желудков крыс с кровоточащей полостью, анестезированных уретаном, в дозах от 0,5 до 256 ммоль на килограмм при внутривенном введении. Их активность в качестве антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов также демонстрируется их способностью ингибировать другие действия гистамина, которые не связываются гистаминовыми H_1 -рецепторами. Например, они ингибируют действия гистамина на изолированное предсердие морских свинок и изолированную матку крыс. Они ингибируют базальную секрецию желудочного сока, а также секрецию, стимулируемую центрагастрином или пищей. При обычном испытании, таком как измерение кровяного давления у анестезированных кошек, в дозах от 0,5 до 256 ммоль на килограмм при внутривенном введении, они ингибируют сосудорасширяющее действие гистамина. Сила соединений иллюстрируется эффективной дозой, дающей 50% ингибирование секреции желудочного сока у анестезированных крыс и 50% ингибирование тахикардии, индуцируемой гистамином, в изолированном предсердии морских свинок (менее чем 10^{-4} молярная).

Для терапевтического применения фармакологически активные соединения обычно вводятся в виде фармацевтической композиции, включающей по крайней мере одно такое соединение в виде свободного основания или в форме их фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислот в сочетании с фармацевтическим разбавителем или носителем.

Пример 1. Раствор 2-метилсульфинил-3-нитропиррола (2 г, 0,01 моль) и 2-(5-метил-4-имидазолилметилтио) этиламина (2 г, 0,01 моль) в метаноле (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 7 дней и упаривают досуха. Остаток хроматографируют на колонке из силикагеля с элюированием этилацетатом и элюат упаривают досуха и перекристаллизовывают из 2-пропан-2-ола, получая 2-[2-(5-метил-4-имидазолилметилтио) этиламино]-3-нитропиррол (0,96 г, 31%), т.пл. 161-162°.

Найдено, %: C 46,9; H 5,45; N 24,6; S 11,0

$C_{11}H_{16}N_5O_2S$

Вычислено, %: C 47,0; H 5,4; N 24,9; S 11,4.

Пример 2. Замена 2-метилсульфинил-3-нитропиррола используемого в примере 1, эквивалентным количеством 2-метилсульфинил-3-нитро-4-метилпиррола дает 2-[2-(5-метил-4-имидазолилметилтио)-этиламино]-3-нитро-4-метилпиррол, т.пл. 172°, выход 25%.

Найдено, %: C 48,95; H 6,0; N 23,8; S 10,8

$C_{12}H_{17}N_5O_2S$

Вычислено, %: C 48,8; H 5,8; N 23,7; S 10,9

Пример 3. Замена 2-метилсульфинил-3-нитропиррола эквивалентным количеством 2-метилсульфинил-3-нитро-4-бензилпиррола дает 2-[2-(5-метил-4-имидазолилметилтио) этиламино]-3-нитро-4-бензилпиррола (1,08 г, 52%), т.пл. 192,5-193°.

Найдено, %: C 58,6; H 5,7; N 18,9; S 8,5

$C_{18}H_{21}N_5O_2S$

Вычислено, %: C 58,2; H 5,7; N 18,85; S 8,6

Пример 4. 2-Метилсульфинил-3-нитро-4-фенилпиррол (2,0 г, 0,008 моль) частично растворяют в этаноле (150 мл) и к смеси добавляют раствор 2-(5-метил-4-имидазолилметилтио) этиламина (1,37 г, 0,008 моль) в небольшом количестве этанола. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 7 дней, после чего смесь отпаривают и хроматографируют на колонке из силикагеля, собирая требуемый продукт элюированием этилацетатом. Неочищенное твердое вещество перекристаллизовывают из 2-пропанола,

получая 2-[2-(5-метил-4-имидазолил-метилтио) этиламино]-3-нитро-4-фенил-пиррол (0,46 г), т.пл. 182-184°.

Найдено, %: С 56,8; Н 5,5; N 19,8;
S 8,7

$C_{17}H_{19}N_5O_2S$

Вычислено, %: С 57,1; Н 5,4; N 19,6;
S 9,0

Пример 5. Замена 2-метилсульфинил-3-нитропиррола, используемого в примере 1, эквивалентным количеством 2-метилсульфинил-3-нитро-4-(2-фенилэтил) пиррола дает 2-[2-(5-метил-4-имидазолилметилтио) этиламино]-3-нитро-4-(фенилэтил) пиррол, т.пл. 186-187°, выход 31%.

Пример 6. 2-Метилсульфинил-3-нитро-4-бутилпиррол (2,68 г) растворяют в этаноле и добавляют к раствору 2-(5-метил-4-имидазолилметилтио) этиламина (2,08 г) в этаноле (всего 100 мл). Смесь нагревают при температуре дефлегмации в течение 9 дней. Раствор упаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке из силикагеля с использованием хлороформа и этилацетата, получая 0,65 г неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт растворяют в изопропанол (30 мл) и вводят в реакцию с раствором малеиновой кислоты (0,5 г) в 2-пропанол. Смесь подогревают на паровой бане в течение нескольких минут, а затем ей дают возможность охлаждаться и получают светло-желтые кристаллы 2-[2-(5-метил-4-имидазолилметилтио)этил]-амино-3-нитро-4-Н-бутилпирродамалеата (0,19 г), т.пл. 94-95°.

Пример 7. Дигидробромид 2-(3-хлор-2-пиридилметилтио)этиламина (1,22 г) нейтрализуют с помощью реакции с водной гидроокисью натрия, и свободное основание экстрагируют хлороформом. После упаривания растворителя основание растворяют в этаноле и добавляют к этанольному раствору 2-метилсульфинил-3-нитропиррола (0,59 г). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 10 дней, упаривают досуха, остаток хроматографируют на колонке из силикагеля с элюированием хлороформом. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из 2-пропанола, получая 2-[2-(3-хлор-

-2-пиридилметилтио) этиламино]-3-нитропиррол, т.пл. 144-147° с разложением.

Найдено, %: С 45,98; Н 4,20;
N 17,57

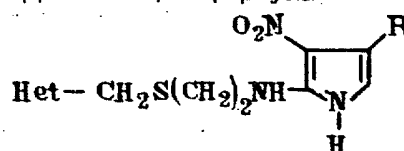
$C_{12}H_{13}N_4O_2SCl$

Вычислено, %: С 46,08; Н 4,19;
N 17,91.

Пример 8. Раствор 2-(5-диметиламинометил-2-фурилметилтио) этиламина (3 г, 0,014 моль) и 2-метилсульфинил-3-нитропиррола (2 г, 0,011 моль) в этаноле (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 7 дней и затем его упаривают досуха. Остаток очищают элюированием с колонки из силикагеля смесью этилацетата и петролейного эфира (т.пл. 60-80°) 4:1, получая 2-[2-(5-диметиламинометил-2-фурилметилтио) этиламино]-3-нитропиррол, т.пл. 67-67°.

Формула изобретения

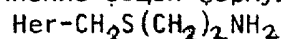
Способ получения производных 3-нитропиррола общей формулы



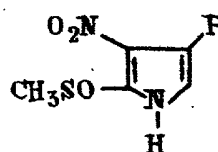
где Het - 5-метил-4-имидазолил-, 3-хлор-2-пиридил- или 5-диметиламинометил-2-фурил-группа;

R - водород, метил, бутил, фенил, бензил, фенилэтил,

отличающийся тем, что соединение общей формулы



где Het имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с производным 2-метилсульфинил-3-нитропирролом, общей формулы



где R имеет указанные значения, в среде низшего алканол при температуре кипения реакционной массы.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Т. 1, М., 1973, с. 504.

ВНИИПИ

Заказ 1608/49

Тираж 416 Подписное

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4