

PATENTSCHRIFT 144 056

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	144 056	(44)	24.09.80	Int. Cl. ³ 3(51)	C 07 D 401/12 C 07 D 403/12 C 07 D 413/12 C 07 D 417/12
(21)	AP C 07 D / 213 269	(22)	30.05.79		
(31)	24117/78 32313/78	(32)	30.05.78 04.08.78	(33)	GB

-
- (71) siehe (73)
- (72) Roantree, Michael L.; Young, Rodney Chr., GB
- (73) Smith Kline & French Laboratories ltd., Herfordshire, GB
- (74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24
-

(54) Verfahren zur Herstellung von als Histamin
H₂-Rezeptor-Antagonisten wirkenden Nitroverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nitropyrrolen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel Het(CH₂)_mY mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, wobei die einzelnen Reste die im Erfindungsanspruch angegebene Bedeutung haben. Diese Verbindungen sind wertvolle Histamin H₂-Rezeptor-Antagonisten. - Formeln I und II -

-1- 213 269

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von als Histamin H_2 -Rezeptor-Antagonisten wirkenden Nitroverbindungen.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel zur Hemmung von biologischen Histaminwirkungen, die durch die sogenannten "Antihistaminika" nicht gehemmt werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die biologische Wirkung zahlreicher physiologisch aktiver Substanzen beruht auf einer Wechselwirkung mit speziellen Stellen, die als Rezeptoren bezeichnet werden.

1 Histamin ist ein derartiger Wirkstoff, der eine viel-
fältige biologische Wirkungsweise aufweist. Bei den
biologischen Histaminwirkungen, die durch sogenannte
"Antihistaminika", wie Mepyramin, Diphenhydramin und
5 Chlorpheniramin, gehemmt werden, wirken Histamin H_1 -
Rezeptoren als Vermittler. Bei anderen biologischen
Histaminwirkungen, die durch Antihistaminika nicht ge-
hemmt werden, bei denen aber Burimamid als Hemmstoff
wirkt, dienen Rezeptoren, die als Histamin H_2 -Rezepto-
10 ren bezeichnet werden, als Vermittler. Somit sind H_2 -
Rezeptoren als Histamin-Rezeptoren definiert, die durch
Burimamid blockiert und durch Mepyramin nicht blockiert
werden. Verbindungen mit blockierender Wirkung für
Histamin H_2 -Rezeptoren werden als Histamin H_2 -Rezeptor-
15 Antagonisten bezeichnet.

Die Blockade von Histamin H_2 -Rezeptoren erweist sich
bei der Hemmung von biologischen Histaminwirkungen, die
durch Antihistaminika nicht gehemmt werden, als wert-
20 voll. Histamin H_2 -Rezeptor-Antagonisten sind deshalb
wertvoll als Hemmstoffe der Magensäuresekretion, als
entzündungshemmende Wirkstoffe und als Wirkstoffe, die
das kardiovaskuläre System beeinflussen und zum Bei-
spiel die Wirkung von Histamin auf den Blutdruck hem-
25 men.

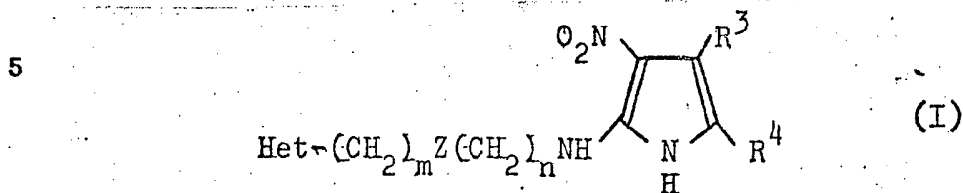
Ziel der Erfindung:

30 Ziel der Erfindung ist es, neue Arznei-
stoffe bereitzustellen, die als Histamin H_2 -Rezeptor-
Antagonisten wirken.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

35 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, zusätzliche
Arzneistoffe zur Blockade von Histamin H_2 -Rezeptoren
bereitzustellen.

1 Die Erfindung betrifft die Herstellung von Nitropyrrolen
der allgemeinen Formel I



in der

10 Het einen 5- oder 6-gliedrigen, vollständig ungesättig-
ten Heterocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom,
der gegebenenfalls durch niedere Alkyl- oder Alkoxyreste,
Halogenatome, Trifluormethyl-, Hydroxymethyl-, Hydroxyl-
oder Aminogruppen substituiert ist, oder einen vollstän-
15 dig ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus mit einem Sauer-
stoff- oder Schwefelatom als einzigem Heteroatom, der durch den
Rest R¹R²N-A- substituiert ist, wobei R¹ und R² gleich oder
verschieden sind und jeweils Wasserstoffatome, niedere
Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, niedere Alkenyl-, Aralkyl-,
20 durch niedere Alkoxy-, (nieder-Alkyl)-amino- oder Di-
(nieder-alkyl)-aminoreste substituierte niedere Alkyl-
reste darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom,
an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen
Heterocyclus bilden und A einen geradkettigen oder
25 verzweigten C₁-C₆-Alkandiylrest darstellt, bedeutet,
Z ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder eine Methy-
lengruppe bedeutet,
m den Wert 0, 1, oder 2 und n den Wert 2 oder 3 hat,
mit der Massgabe, dass die Summe von m + n den Wert
30 3 oder 4 hat,
R³ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest,
einen Aryl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylrest bedeu-
tet und
R⁴ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest
35 bedeutet.

Unter dem Ausdruck "niederer Alkylrest" und "niederer

1 Alkoxyrest" sind geradkettige und verzweigte Reste mit
1 bis 4 Kohlenstoffatomen und unter dem Ausdruck "nie-
derer Alkenylrest" geradkettige oder verzweigte Reste
mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen.

5

Beispiele für stickstoffhaltige Heterocyclus im Rahmen
von Het sind Imidazol, Pyridin, Thiazol, Isothiazol, Oxa-
zol, Isoxazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,5-Thiadiazol und 1,3,4-
Thiadiazol. Der Rest $(CH_2)_m$ ist vorzugsweise an ein dem
10 Stickstoffatom im Heterocyclus Het benachbartes Kohlen-
stoffatom gebunden. Vorzugsweise handelt es sich bei dem
Heterocyclus Het um Imidazol. Insbesondere kann es sich
bei Het um eine 2- oder 4-Imidazolygruppe handeln, die
gegebenenfalls durch niedere Alkylreste, insbesondere
15 die Methylgruppe, Halogenatome, insbesondere Chlor oder
Brom, Trifluormethyl- oder Hydroxymethylgruppen substi-
tuiert ist. Weitere Beispiele für Het sind die 2-Pyri-
dylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch niedere
Alkylreste, insbesondere die Methylgruppe, niedere Al-
20 koxyreste, insbesondere die Methoxygruppe, Halogenatome,
insbesondere Chlor oder Brom, Amino- oder Hydroxylgrup-
pen; die 2-Thiazolygruppe; die 3-Isothiazolygruppe,
gegebenenfalls substituiert durch Chlor oder Brom; die
3-(1,2,5)-Thiadiazolygruppe, gegebenenfalls substitu-
25 iert durch Chlor oder Brom; und die 2-(5-Amino-1,3,4-
thiadiazolyl)-gruppe. Spezielle Beispiele für Het sind
die 5-Methyl-4-imidazolyl-, 5-Brom-4-imidazolyl-, 3-Brom-
2-pyridyl-, 3-Chlor-2-pyridyl-, 3-Methoxy-2-pyridyl- und
3-Hydroxy-2-pyridylgruppe.

30

Handelt es sich bei Het um einen 5-gliedrigen Heterocy-
clus mit einem Sauerstoffatom als einzigem Heteroatom,
ist der Rest $(CH_2)_m$ vorzugsweise an ein dem Heteroatom
benachbartes Kohlenstoffatom des Heterocyclus gebunden.
35 Der Rest R^1R^2N-A ist vorzugsweise an das andere dem Sauer-
stoffatom im Heterocyclus benachbarte Kohlenstoffatom

L

1 gebunden. R^1 und R^2 bedeuten vorzugsweise Wasserstoff-
atome, niedere Alkylreste, insbesondere Methylgruppen,
Phenyl-(nieder-alkyl)-reste, wobei die Phenylgruppe
gegebenenfalls durch niedere Alkyl- oder Alkoxyreste
5 oder Halogenatome substituiert ist, oder Di-(nieder-
alkyl)-amino-(nieder-alkyl)-reste. A bedeutet vorzugs-
weise einen α , ω -geradkettigen Alkylenrest mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen, insbesondere die Methylengruppe. Spe-
zielle Beispiele für Het sind die 5-(4-(dimethylamino)-
10 butyl)-2-furyl- und 5-((Dimethylamino)-methyl)-2-furyl-
gruppe.

Z bedeutet vorzugsweise ein Schwefelatom. m hat vorzugs-
weise den Wert 1 und n den Wert 2.

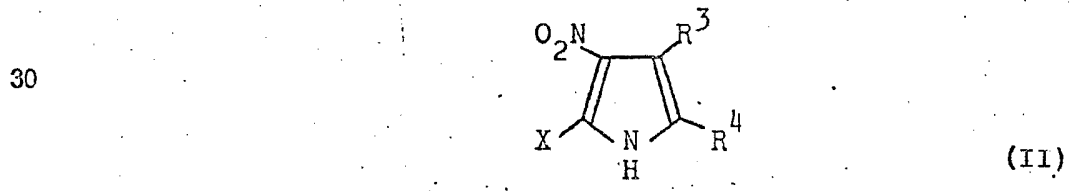
15 R^3 bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom, die Methyl-
gruppe oder einen Aryl-, Arylmethylen- oder Heteroaryl-
methylenrest. Beispiele für Arylreste im Rahmen von R^3
sind Phenylgruppen, die gegebenenfalls durch einen oder
20 mehrere niedere Alkylreste, niedere Alkoxyreste oder Ha-
logenatome substituiert sind, insbesondere die 3-Methyl-
phenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl- und 3-
Chlorphenylgruppe, sowie die 5- oder 6-(2,3-Dihydro-1,4-
benzodioxinyl)- und 4- oder 5-(1,3-Benzodioxolyl)-gruppe.
25 Beispiele für Heteroarylreste im Rahmen von R^3 sind die
2-Furyl-, 2-Thienyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- und 4-Pyri-
dylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere
niedere Alkylreste oder niedere Alkoxyreste substituiert
sein können, insbesondere die 3-Pyridyl-, 6-Methyl-3-py-
30 ridyl- und 6-Methoxy-3-pyridylgruppe.

R^4 bedeutet vorzugsweise die Methylgruppe und insbeson-
dere ein Wasserstoffatom.

35 Spezielle Beispiele für nach dem erfindungsgemässen Ver-
fahren erhältliche Verbindungen sind:

- 1 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)- $\overline{\text{Y}}$ -
3-nitropyrrol,
- 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)- $\overline{\text{Y}}$ -
3-nitro-4-methylpyrrol,
- 5 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)- $\overline{\text{Y}}$ -
3-nitro-4-benzylpyrrol,
- 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)- $\overline{\text{Y}}$ -
3-nitro-4-(2-phenyläthyl)-pyrrol,
- 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(Methyl-4-imidazolylmethylthio)- $\overline{\text{Y}}$ -3-
10 nitro-4-phenylpyrrol,
- 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)- $\overline{\text{Y}}$ -
3-nitro-4-n-butylpyrrol,
- 2- $\overline{\text{Z}}$ -(3-Chlorpyrid-2-yl)-methylthio- $\overline{\text{Y}}$ - $\overline{\text{Z}}$ - $\overline{\text{Y}}$ -
pyrrol und
- 15 2-(5-Dimethylaminomethyl-2-furylmethylthio)- $\overline{\text{Y}}$ -
äthylamin.

Erfindungsgemäss werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel Het-(CH₂)_mY, in der Y den Rest
 20 -Z(CH₂)_nNH₂ oder gegebenenfalls, wenn m den Wert 1 oder 2 hat, eine durch ein Mercaptan ersetzbare, austretende Gruppe, beispielsweise ein Halogenatom, eine tri-substituierte Phosphoniumgruppe (wie die Triphenylphosphoniumgruppe) oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe
 25 (wie die p-Toluolsulfonyloxy-, Methansulfonyloxy- oder Trifluormethansulfonyloxygruppe) bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II umsetzt



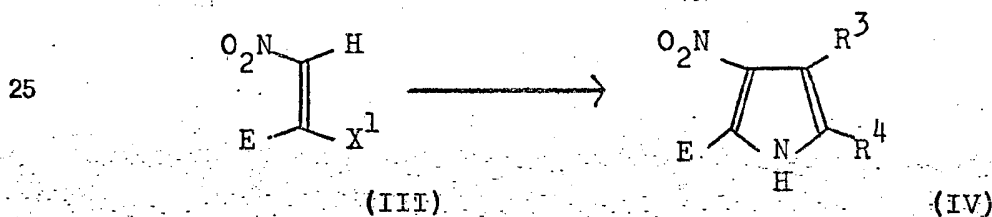
35 in der X den Rest QSO- oder QSO₂- bedeutet, wobei Q einen niederen Alkylrest, einen Aryl- oder Aralkylrest oder eine andere durch ein Amin ersetzbare, austretende

1 Gruppe darstellt, wenn Y der Rest $-Z(CH_2)_nNH_2$ ist, oder X den Rest $HS(CH_2)_nNH$ darstellt, wenn Y eine durch ein Mercaptan ersetzbare, austretende Gruppe ist.

5 Diese Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise eines niederen Alkanols, durchgeführt. Im allgemeinen werden erhöhte Temperaturen angewendet, beispielsweise wird die Umsetzung bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

10 X bedeutet vorzugsweise den Rest QSO-, wobei Q vorzugsweise eine Methyl- oder Benzylgruppe darstellt. Für den Fall, dass R^1 und R^2 Wasserstoffatome oder durch (nieder-Alkyl)-aminoreste substituierte niedere Alkylreste bedeutet, kann es erforderlich sein, die Aminogruppen in den R^1R^2N -A-Substituenten der Verbindungen der allgemeinen Formel $Het(CH_2)_mY$ zur Verhinderung von Nebenreaktionen zu schützen.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II, in denen X den Rest QSO oder QSO_2 bedeutet, lassen sich gemäss nachstehender Reaktionsgleichung



30 durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der E den Rest $Het-(CH_2)_mZ(CH_2)_nNH-$ oder QS- und X^1 den Rest QS- oder (wenn E den Rest QS- darstellt) QSO bedeutet, mit einem Aminoketon der allgemeinen Formel $H_2NCHR^4COR^3$ oder einem Aminoacetal oder Aminoketal der allgemeinen Formel $H_2NCHR^4CR^3(OR^5)_2$, in der R^5 einen niederen Alkylrest darstellt, herstellen. Für den Fall, dass E den Rest $Het(CH_2)_mZ(CH_2)_nNH-$ bedeutet und Het einen Substituenten mit einer primären oder sekundären

1 Aminogruppe bedeutet, sollten diese Aminogruppen während
der Umsetzung geschützt werden. Bei Verwendung eines
Aminoketons wird die Umsetzung im allgemeinen unter ba-
5 sischen Bedingungen, beispielsweise mit Natriumäthylat
in Äthanol durchgeführt, wobei man direkt eine Verbin-
dung der allgemeinen Formel IV erhält. Bei Verwendung
eines Aminoacetals oder Aminoketals wird die Umsetzung
vorzugsweise unter neutralen Bedingungen, beispielswei-
10 se in siedendem Äthanol, durchgeführt, wobei das er-
haltene Produkt unter sauren Bedingungen, beispielswei-
se durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in einem Lö-
sungsmittel (wie Diäthyläther oder einem niederen Alka-
nol) unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen For-
mel IV cyclisiert wird. Verbindungen der allgemeinen
15 Formel IV, in der E den Rest QS- bedeutet, lassen sich
in Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der X den
Rest QSO- bedeutet, durch Umsetzung mit 1 Äquivalent
Wasserstoffperoxid umwandeln. Dementsprechend lässt sich
eine Umwandlung in Verbindungen der allgemeinen Formel
20 II, in der X den Rest QSO₂- bedeutet, durch Umsetzung
mit 2 oder mehr Äquivalenten Wasserstoffperoxid durch-
führen.

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II, in der
25 X den Rest HS(CH₂)_nNH- bedeutet, lassen sich durch Um-
setzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in
der X den Rest QSO- oder QSO₂- bedeutet, mit einem Amin
der allgemeinen Formel HS(CH₂)_nNH₂ herstellen.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wirken blockie-
rend auf Histamin H₂-Rezeptoren, d.h. sie hemmen die
biologischen Histaminwirkungen, die durch Antihistamini-
ka, wie Mepyramin, nicht gehemmt, aber durch Burimamid
gehemmt werden. Beispielsweise hemmen die erfindungsge-
35 mäss hergestellten Verbindungen bei intravenöser Ver-
abfolgung an mit Urethan anästhetisierte Ratten in Dosen von
0,5 bis 256 µMol / kg die durch Histamin stimulierte Ma-

1 gensäuresekretion aus den lumenperfundierten Mägen. Ihre
Aktivität als Histamin H_2 -Rezeptor-Antagonisten lässt
sich auch durch ihre Fähigkeit, andere Histaminwirkungen,
5 bei denen Histamin H_1 -Rezeptoren nicht als Vermittler
auftreten, zu hemmen, erläutern. Z.B. hemmen sie die
Histaminwirkung am isolierten Meerschweinchenatrium und
am isolierten Rattenuterus. Ferner hemmen sie die basa-
le und die durch Pentagastrin oder durch Nahrungsauf-
10 nahme stimulierte Magensäuresekretion. In einem herkömm-
lichen Test, beispielsweise bei der Blutdruckmessung
an anästhetisierten Katzen, hemmen die erfindungsgemäss
hergestellten Verbindungen bei intravenöser Verabfol-
gung in Dosen von 0,5 bis 256 μMol pro kg die gefäss-
erweiternde Wirkung von Histamin. Die Wirksamkeit der
15 erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen wird durch
eine wirksame Dosis (ED), die eine 50-prozentige Hemmung
der Magensäuresekretion bei der anästhetisierten Ratte
und eine 50-prozentige Hemmung der durch Histamin in-
duzierten Tachykardie beim isolierten Meerschweinchen-
20 atrium hervorruft, von weniger als 10^{-4}m erläutert.

Für therapeutische Zwecke werden die Verbindungen der
Erfindung im allgemeinen in Form von Arzneipräparaten
25 verabfolgt, die mindestens eine Verbindung der allge-
meinen Formel I in Form der freien Base oder in Form
eines pharmakologisch verträglichen Salzes mit einer
Säure zusammen mit einem pharmakologisch verträglichen
Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthalten. Entspre-
chende Salze leiten sich beispielsweise von Salzsäure,
30 Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefel-
säure und Maleinsäure ab. Die Salze werden zweckmässiger-
weise nach an sich üblichen Verfahren aus den entspre-
chenden Basen hergestellt, beispielsweise durch Um-
setzung einer Base mit einer Säure in einem niederen
35 Alkanol. Die Salze lassen sich auch unter Verwendung
von Ionenaustauscherharzen entweder direkt aus der
Base oder aus einem anderen Salz herstellen.

1 Es kommen feste oder flüssige Trägerstoffe in Frage.
Beispiele für feste Trägerstoffe sind Lactose, Kaolin,
Saccharose, Talcum, Gelatine, Agar, Pektin, Gummi arabi-
cum, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Beispiele für
5 flüssige Trägerstoffe sind Sirup, Erdnussöl, Olivenöl
und Wasser.

Unter Verwendung von festen Trägerstoffen lassen sich
Tabletten, Kapseln oder Pastillen herstellen. Die Menge
10 an festem Trägerstoff in einer Einheitsdosis beträgt
im allgemeinen etwa 25 bis etwa 300 mg. Bei Verwendung
eines flüssigen Trägerstoffs lassen sich Arzneipräpara-
te in Form von Sirups, Emulsionen, Weichgelatine-kapseln,
sterilen Injektionsflüssigkeiten, beispielsweise in Am-
15 pullen, oder wässrigen oder nicht-wässrigen flüssigen
Suspensionen herstellen. Die Arzneipräparate werden nach
an sich üblichen Verfahren hergestellt, beispielsweise
durch Vermischen, Granulieren und Verpressen oder Lösen
der entsprechenden Bestandteile. Vorzugsweise werden die
20 Arzneipräparate in Form von Dosiseinheiten zur Verfü-
gung gestellt, die eine für die Blockade der Histamin
 H_2 -Rezeptoren ausreichende Wirkstoffmenge enthalten.
Insbesondere sind pro Dosiseinheit etwa 50 bis etwa 250
mg Wirkstoff enthalten.

25 Durch Verabfolgung von erfindungsgemäss hergestellten
Wirkstoffen oder von diese Wirkstoffe enthaltenden Arz-
neipräparaten lassen sich Histamin H_2 -Rezeptoren blockie-
ren.

30 Die Wirkstoffe werden vorzugsweise 1- bis 6 mal täglich
verabfolgt. Die tägliche Dosis beträgt im allgemeinen
etwa 150 bis etwa 1500 mg. Die Verabfolgung kann auf
oralem oder parenteralem Weg erfolgen.

35

1 Ausführungsbeispiele:

B e i s p i e l 1

5 (a) (I) Eine Lösung von 8 g (0,06 Mol) Aminoacetaldehyd-
diäthylacetal und 10 g (0,06 Mol) 1-Nitro-2,2-
bis-methylthioäthylen in 100 ml Äthanol wird 20
Stunden unter Rückfluss erwärmt. Der nach dem
Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem
10 Druck erhaltene Rückstand wird an einer mit Kie-
selgel gepackten Säule unter Elution mit einem
Gemisch aus Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform
im Verhältnis von 7 : 3 chromatographiert. Das
Produkt wird aus Propan-2-ol kristallisiert. Man
erhält 8,7 g (58 Prozent d. Th.) 1-Nitro-2-me-
15 thylthio-2-(2,2-diäthoxyäthylamino)-äthylen vom
F. 73 bis 73,5°C.

20 (II) Eine Lösung von 11 g (0,08 Mol) Aminoacetaldehyd-
diäthylacetal und 15 g (0,08 Mol) 1-Nitro-2-me-
thylthio-2-methylsulfinyläthylen in 200 ml Metha-
nol wird 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur ge-
rührt. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels
unter vermindertem Druck erhaltene gelbe, ölige
Rückstand wird mit Propan-2-ol verrieben. Man
25 erhält 9,8 g (49 Prozent d.Th.) 1-Nitro-2-
methylthio-2-(2,2-diäthoxyäthylamino)-äthylen
vom F. 72 bis 74°C.

30 (b) Durch eine Lösung von 9,7 g (0,04 Mol) 1-Nitro-2-
methylthio-2-(2,2-diäthoxyäthylamino)-äthylen in 250
ml wasserfreiem Diäthyläther wird unter Rühren bei
5 bis 10°C 3 Stunden wasserfreier Chlorwasserstoff
geleitet. Das erhaltene Gemisch wird alkalisch ge-
35 macht, indem man es in 300 ml Kaliumcarbonatlösung
giesst. Nach dem Filtrieren des Gemisches erhält
man einen gelben Feststoff. Die wässrige Phase des

1 Filtrats wird abgetrennt und 2 mal mit je 150 ml
 Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherlö-
 sungen werden zu einem Rückstand eingedampft. Der
 Rückstand und der vorher abfiltrierte Feststoff wer-
 5 den aus einer Mischung von Aceton und Chloroform um-
 kristallisiert. Man erhält 3,4 g (54 Prozent d.Th.)
 2-Methylthio-3-nitropyrrol vom F. 212 bis 213°C.

10 $C_5H_6N_2O_2S$

	C	H	N	S
gef.:	38,0	3,8	17,7	20,1
ber.:	38,0	3,8	17,7	20,3 %

15 (c) Eine Lösung von 2,5 g (0,016 Mol) 2-Methylthio-3-ni-
 tropyrrol in 70 ml Eisessig und 2 ml H_2O_2 (0,017 Mol,
 100 vol) wird 4 1/2 Stunden auf 60°C erwärmt. So-
 dann wird nach Feststellung, dass kein Peroxid ver-
 blieben ist, das Lösungsmittel unter vermindertem
 Druck entfernt. Der Rückstand wird aus Propan-2-ol
 20 kristallisiert. Man erhält 2,3 g (85 Prozent d.Th.)
 2-Methylsulfinyl-3-nitropyrrol vom F. 162 bis 164°C:

25 $C_5H_6N_2O_3S$

	C	H	N	S
gef.:	34,45	3,4	15,9	18,3
ber.:	34,5	3,5	16,1	18,4 %

30 (d) Eine Lösung von 2 g (0,01 Mol) 2-Methylsulfinyl-3-
 nitropyrrol und 2 g (0,01 Mol) 2-(5-Methyl-4-imida-
 zolylmethylthio)-äthylamin in 50 ml Methanol wird
 7 Tage unter Rückfluss erwärmt und sodann zur Trockne
 eingedampft. Der Rückstand wird an einer mit Kiesel-
 gel gepackten Säule unter Elution mit Essigsäure-
 äthylester chromatographiert. Das Eluat wird zur
 35 Trockne eingedampft und aus Propan-2-ol umkristalli-
 siert. Man erhält 0,96 g (31 Prozent d.Th.) 2- $\overline{\text{C}}$ -
 (5-Methyl-5-imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{C}}$ -3-ni-
 tropyrrol vom F. 161 bis 162°C.

1	$C_{11}H_{15}N_5O_2S$	C	H	N	S
	gef.:	46,9	5,45	24,6	11,0
	ber.:	47,0	5,4	24,9	11,4 %

5

B e i s p i e l 2

(a) 5,7 g (0,1 Mol) zerkleinertes Kaliumhydroxid werden portionsweise zu einer unter Rückfluss siedenden Lösung von 9,3 g (0,05 Mol) 1-Nitro-2-methylthio-2-methylsulfinyläthylen und 5,6 g (0,05 Mol) Aminoaceton-hydrochlorid in 100 ml Methanol gegeben. Das Erwärmen unter Rückfluss wird 5 Minuten fortgesetzt. Anschliessend wird das Gemisch abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der nach Versetzen des Rückstands mit Wasser gebildete Feststoff wird aus einer Mischung von Chloroform, Methanol und Petroläther umkristallisiert. Man erhält 1,45 g (16 Prozent d.Th.) 2-Methylthio-3-nitro-4-methylpyrrol vom F. 216 bis 216,5°C.

20

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

25

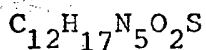
(b) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 (c) anstelle von 2-Methylthio-3-nitropyrrol eine äquivalente Menge an 2-Methylthio-3-nitro-4-methylpyrrol so erhält man 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-methylpyrrol vom F. 161 bis 162°C (Essigsäureäthylester) in einer Ausbeute von 82 Prozent d.Th.

30

	$C_6H_8N_2O_3S$	C	H	N	S
35	gef.:	38,5	4,4	14,9	16,9
	ber.:	38,3	4,3	14,9	17,0 %

L

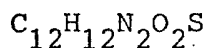
1 (c) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 (d) an-
 stelle von 2-Methylsulfinyl-3-nitropyrrol eine äqui-
 valente Menge an 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-methyl-
 pyrrol, so erhält man 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Methyl-4-imidazolyl-
 5 methylthio)-äthylamino- $\overline{\text{Z}}$ -3-nitro-4-methylpyrrol vom
 F. 172°C in einer Ausbeute von 25 Prozent d.Th.



	C	H	N	S
10 gef.:	48,95	6,0	23,8	10,8
ber.:	48,8	5,8	23,7	10,9 %

B e i s p i e l 3

15 (a) Eine Lösung von Natriummethylat (1,9 g (0,084 Mol)
 Natrium gelöst in 100 ml Methanol) und eine Lösung
 von 7,9 g (0,042 Mol) 1-Amino-3-phenylpropan-2-on-
 hydrochlorid in 100 ml Methanol werden gleichzeitig
 unter Rühren zu einer Lösung von 7,7 g (0,042 Mol)
 1-Nitro-2-methylthio-2-methylsulfinyläthylen in Me-
 20 thanol getropft. Während der etwa 25-minütigen Zu-
 gabe wird eine Temperatur von etwa 60°C eingehal-
 ten. Anschliessend wird das Lösungsmittel unter ver-
 mindertem Druck entfernt. Das verbleibende dunkel-
 rote Öl wird an einer mit Kieselgel gepackten Säule
 25 chromatographiert. Nach Elution und Umkristalisa-
 tion unter Verwendung eines Gemisches aus Petrol-
 äther und Essigsäureäthylester im Verhältnis 7 : 3
 erhält man 2,95 g (28,5 Prozent d.Th.) 2-Methyl-
 thio-3-nitro-4-benzylpyrrol vom F. 190 bis 192,5°C.

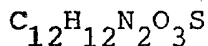


	C	H	N	S
30 gef.:	57,8	4,85	11,35	12,6
ber.:	58,05	4,9	11,3	12,9 %

35

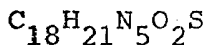
L

1 (b) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 (c) an-
 5 stelle von 2-Methylthio-3-nitropyrrol eine äquiva-
 lente Menge an 2-Methylthio-3-nitro-4-benzylpyrrol,
 so erhält man 1,7 g (58 Prozent d.Th.) 2-Methyl-
 10 sulfanyl-3-nitro-4-benzylpyrrol vom F. 189 bis 190°C.
 (Essigsäureäthylester).



	C	H	N	S
10 gef.:	54,3	4,6	10,7	11,9
ber.:	54,5	4,6	10,6	12,1 %

(c) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 (d) an-
 15 stelle von 2-Methylsulfanyl-3-nitropyrrol eine äqui-
 valente Menge an 2-Methylsulfanyl-3-nitro-4-benzyl-
 pyrrol, so erhält man 1,08 g (52 Prozent d.Th.) 2-
 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino-
 3-nitro-4-benzylpyrrol vom F. 192,5 bis 193°C.



	C	H	N	S
20 gef.:	58,6	5,7	18,9	8,5
ber.:	58,2	5,7	18,85	8,6 %

B e i s p i e l 4

25 (a) 6,87 g (0,040 Mol) α -Aminoacetophenon-hydrochlorid
 werden in 300 ml wasserfreiem Methanol mit 7,25 g
 (0,040 Mol) 1-Nitro-2-methylthio-2-methylsulfanyl-
 30 äthylen vermischt und auf 60°C erwärmt. Sodann wird
 innerhalb von 10 Minuten unter Rühren Natriummethyl-
 lat (hergestellt aus 0,92 g (0,080 Grammatom) Natrium in 25
 ml Methanol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird
 das Gemisch 1 Stunde bei 60°C gerührt und sodann fil-
 triert. Man erhält 5,66 g 2-Methylthio-3-nitro-4-
 35 phenylpyrrol vom F. 259 bis 261°C (Zers.).

	C	H	N	
$C_{11}H_{10}N_2O_2S$				
gef.:	56,0	4,3	11,85	
ber.:	56,4	4,3	12,0	%

5 (b) 3,00 g (0,013 Mol) 2-Methylthio-3-nitro-4-phenylpyrrol werden in 200 ml Eisessig suspendiert und sodann mit 1,45 g (0,013 Mol) 30-prozentigem Wasserstoffperoxid versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 80°C gerührt und sodann zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 2,52 g 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-phenylpyrrol vom F. 197°C (Zers.).

	C	H	N	
$C_{11}H_{10}N_2O_3S$				
gef.:	52,5	4,05	11,3	
ber.:	52,8	4,0	11,2	%

20 (c) 2,0 g (0,008 Mol) 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-phenylpyrrol werden in 150 ml Äthanol partiell gelöst. Sodann wird eine Lösung von 1,37 g (0,008 Mol) 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin in einer geringen Menge Äthanol zugesetzt. Das Gemisch wird 7 Tage unter Rückfluss erwärmt. Anschliessend wird das Gemisch abgestreift und an einer mit Kieselgel gepackten Säule chromatographiert, wobei das gewünschte Produkt mit Essigsäureäthylester eluiert wird. Der rohe Feststoff wird aus 2-Propanol umkristallisiert. Man erhält 0,46 g 2-(2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthyl)-amino-3-nitro-4-phenylpyrrol vom F. 182 bis 184°C.

	C	H	N	S
$C_{17}H_{19}N_5O_2S$				
gef.:	56,8	5,5	19,8	8,7
ber.:	57,1	5,4	19,6	9,0

B e i s p i e l 5

- 1
- (a) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 3 (a) an-
stelle von 1-Amino-3-phenylpropan-2-on-hydrochlorid
eine äquivalente Menge an 1-Amino-4-phenylbutan-2-
5 on-hydrochlorid, so erhält man 2-Methylthio-3-nitro-
4-(2-phenyläthyl)-pyrrol vom F. 198 bis 200°C.
- (b) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 (c) an-
stelle von 2-Methylthio-3-nitropyrrol eine äquivalen-
10 te Menge an 2-Methylthio-3-nitro-4-(2-phenyläthyl)-
pyrrol, so erhält man in einer Ausbeute von 75 Prozent
d.Th. 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-(2-phenyläthyl)-
pyrrol vom F. 171,5 bis 173°C.
- 15 (c) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 (d) an-
stelle von 2-Methylsulfinyl-3-nitropyrrol eine äqui-
valente Menge an 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-(2-phen-
yläthyl)-pyrrol, so erhält man in einer Ausbeute
von 31 Prozent d. Th. 2- \int 2-(5-Methyl-4-imidazolyl-
20 methylthio)-äthylamino \int -3-nitro-4-(2-phenyläthyl)-
pyrrol vom F. 186 bis 187°C.

B e i s p i e l 6

- 25 (I) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl, 39,6 g) wird por-
tionsweise unter Stickstoff zu einer Lösung von 107,5
g Acetoessigsäureäthylester in wasserfreiem Diäthyl-
äther gegeben. In die Suspension werden innerhalb von
2 1/2 Stunden unter Rühren 100 g Valerylchlorid ein-
getropft. Anschliessend wird das Gemisch in 500 ml
30 destilliertes Wasser gegossen. Die Ätherphase wird
abgetrennt und getrocknet. Nach dem Entfernen des
Äthers erhält man 142 g 2-Valerylacetoessigsäureäthyl-
ester in Form eines gelben Öls.
- 35 (II) Eine Lösung von 41,3 g Natriumnitrit in Wasser wird
langsam zu einer gekühlten Lösung von 118,7 g 2-Vale-
rylacetoessigsäureäthylester in 100 ml Essigsäure ge-

1 geben, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten
wird. Nach Zugabe von 100 g Eis werden 105,0 g
Essigsäureanhydrid zugesetzt. Sodann werden insgesamt
5 65,4 g Zinkstaub portionsweise zugegeben, wobei
bis zur Beendigung der Umsetzung bei einer Tempera-
tur unter 20°C gerührt wird. Das Gemisch wird über
Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und sodann
filtriert. Der Feststoff wird mit Chloroform ge-
waschen. Das Filtrat wird mit Chloroform extrahiert.
10 Die Chloroformextrakte werden mit Natriumcarbonat-
lösung gewaschen und getrocknet. Der nach dem Ent-
fernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck
erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch
an Kieselgel unter Elution mit einem Gemisch aus
15 Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C und Essig-
säureäthylester gereinigt. Man erhält 13,5 g 2-Acet-
amido-3-oxoheptansäureäthylester, der ohne weitere
Reinigung verarbeitet wird.

20 (III) 10,4 g 2-Acetamido-3-oxoheptansäureäthylester wer-
den 9 Stunden mit 80 ml 50-prozentiger Salzsäure unter
Rückfluss hydrolysiert. Nach dem Eindampfen des
Gemisches zur Trockne erhält man 5,8 g 1-Amino-2-
hexanon-hydrochlorid in Form eines dunkelroten Öls.

25 (IV) 5,8 g 1-Amino-2-hexanon-hydrochlorid werden in 100
ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit einer Lö-
sung von 6,8 g 1-Methylthio-1-methylsulfinyl-2-
nitroäthylen in 100 ml warmem Methanol vermischt.
30 Sodann wird eine aus 1,7 g Natrium hergestellte
Natriummethylatlösung in Methanol innerhalb von
2 Stunden bei 60°C unter Rühren zugetropft. Der
nach dem Eindampfen des Gemisches erhaltene Rück-
stand wird mit Wasser verrieben. Der Feststoff
35 wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 3,9 g
2-Methylthio-3-nitro-4-n-butylpyrrol.

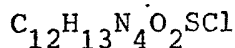
1 (V) 3,7 g 2-Methylthio-3-nitro-4-n-butylpyrrol werden
in 50 ml Eisessig suspendiert. Sodann werden 1,62 g
30-prozentiges Wasserstoffperoxid zugesetzt. Das
Gemisch wird 7 Stunden auf 80°C erwärmt und sodann
5 zu einem braunen Öl eingedampft. Das Rohprodukt
wird säulenchromatographisch an Kieselgel unter Elu-
tion mit Benzol und Chloroform gereinigt. Man er-
hält ein Öl, das beim Stehenlassen kristallisiert.
Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man
10 1,6 g 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-n-butylpyrrol vom
F. 133 bis 134°C.

(VI) 2,78 g 2-Methylsulfinyl-3-nitro-4-n-butylpyrrol wer-
den in Äthanol gelöst. Die erhaltene Lösung wird
15 mit einer Lösung von 2,08 g 2-(5-Methyl-4-imidazo-
lylmethylthio)-äthylamin in Äthanol (insgesamt 100
ml) versetzt. Das Gemisch wird 9 Tage unter Rück-
fluss erwärmt. Der nach dem Eindampfen der Lösung
erhaltene Rückstand wird an einer mit Kieselgel
20 gepackten Säule unter Verwendung von Chloroform
und Essigsäureäthylester als Elutionsmittel chro-
matographiert. Man erhält 0,65 g Rohprodukt in Form
eines braunen Öls. Dieses Rohprodukt wird in 30 ml
Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g
25 Maleinsäure in 2-Propanol umgesetzt. Das Gemisch
wird einige Minuten auf einem Dampfbad erwärmt und
sodann zum Abkühlen stehengelassen. Man erhält 0,19
g 2-2-2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthyl-7-
amino-3-nitro-4-n-butylpyrrol-maleat in Form von
30 hellgelben Kristallen vom F. 94 bis 95°C.

B e i s p i e l 7

1,22 g 2-(3-Chlor-2-Pyridylmethylthio)-äthylamindi-
hydrobromid werden durch Umsetzung mit wässrigem
35 Natriumhydroxid neutralisiert. Die freie Base wird
in Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Lö-

1 sungsmittels wird die Base in Äthanol gelöst und
 zu einer Lösung von 0,59 g 2-Methylsulfinyl-3-nitro-
 pyrrol in Äthanol gegeben. Das Gemisch wird 10 Ta-
 5 ge unter Rückfluss erwärmt und sodann zur Trockne
 eingedampft. Der Rückstand wird an einer mit Kiesel-
 gel gepackten Säule unter Elution mit Chloro-
 form chromatographiert. Das Rohprodukt wird aus
 2-Propanol umkristallisiert. Man erhält 2- \int 2-(3-
 Chlor-2-Pyridylmethylthio)-äthylamino \int -3-nitro-
 10 pyrrol vom F. 144 bis 147°C (Zers.).



	C	H	N	
gef.:	45,98	4,20	17,57	
ber.:	46,08	4,19	17,91	%

B e i s p i e l 8

Eine Lösung von 3 g (0,014 Mol) 2-(5-Dimethylamino-
 methyl-2-furylmethylthio)-äthylamin und 2 g (0,011 Mol)
 20 2-Methylsulfinyl-3-nitropyrrol in 50 ml Äthanol wird
 7 Tage unter Rückfluss erwärmt und sodann unter ver-
 mindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand
 wird säulenchromatographisch an Kieselgel unter Elu-
 tion mit einem Gemisch aus Essigsäureäthylester und
 25 Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis
 4 : 1 gereinigt. Man erhält 2- \int 2-(5-Dimethylaminome-
 thyl-2-furylmethylthio)-äthylamino \int -3-nitropyrrol vom
 F. 67°C.

B e i s p i e l e 9 bis 31

30 Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 anstelle von
 2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin die nach-
 stehend aufgeführten Verbindungen:

- 35 (a) 2-(2-Imidazolylmethylthio)-äthylamin
- (b) 2-(4-Imidazolylmethylthio)-äthylamin
- (c) 2-(5-Brom-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin

- 1 (d) 2-(5-Trifluormethyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin
(e) 2-(5-Hydroxymethyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamin
- 5 (f) 2-(2-Pyridylmethylthio)-äthylamin
(g) 2-(3-Methyl-2-pyridylmethylthio)-äthylamin
(h) 2-(3-Methoxy-2-pyridylmethylthio)-äthylamin
(i) 2-(3-Amino-2-pyridylmethylthio)-äthylamin
(j) 2-(3-Hydroxy-2-pyridylmethylthio)-äthylamin
- 10 (k) 2-(3-Isothiazolylmethylthio)-äthylamin
(l) 2-(4-Brom-3-isothiazolylmethylthio)-äthylamin
(m) 2-(3-(1,2,5)-Thiadiazolylmethylthio)-äthylamin
(n) 2-(4-Chlor-3-(1,2,5)-thiadiazolylmethylthio)-äthylamin
- 15 (o) 2-(5-Amino-2-(1,3,4)-thiadiazolylmethylthio)-äthylamin
(p) 2-((5-Dimethylaminomethyl)-2-furyl)-methylthio)-äthylamin
(q) 2-((5-Methylaminomethyl)-2-furyl)-methylthio)-äthylamin
- 20 (r) 2-((5-(1-Pyrrolidino)-methyl)-2-furyl)-methylthio)-äthylamin
(s) 2-((5-Methyläthylaminomethyl)-2-furyl)-methylthio)-äthylamin
- 25 (t) 2-((5-Dimethylaminomethyl)-2-thienyl)-methylthio)-äthylamin
(u) 2-((5-Methylaminomethyl)-2-thienyl)-methylthio)-äthylamin
(v) 2-((5-(1-Pyrrolidino)-methyl)-2-thienyl)-methylthio)-äthylamin
- 30 (w) 2-((5-Methyläthylaminomethyl)-2-thienyl)-methylthio)-äthylamin

so erhält man die nachstehend aufgeführten Verbindungen:

Beispiel Nr.

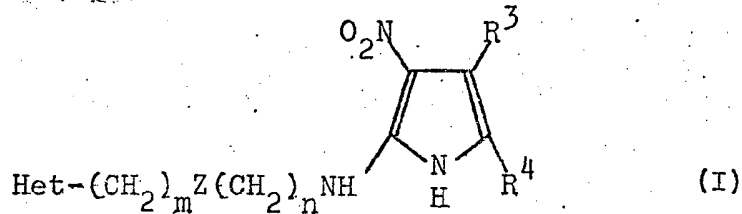
- 35 9. 2- \int 2-(2-Imidazolylmethylthio)-äthylamino \int -
3-nitropyrrol

- 1 10. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(4-Imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -
3-nitropyrrol
11. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Brom-4-imidazolylmethylthio)-äthyl-
amino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
- 5 12. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Trifluormethyl-4-imidazolylmethyl-
thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
13. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Hydroxymethyl-4-imidazolylmethyl-
thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
14. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(2-Pyridylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-
10 nitropyrrol
15. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-Methyl-2-pyridylmethylthio)-äthyl-
amino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
16. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-Methoxy-2-pyridylmethylthio)-äthyl-
amino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
- 15 17. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-Amino-2-pyridylmethylthio)-äthyl-
amino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
18. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-Hydroxy-2-pyridylmethylthio)-äthyl-
amino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
19. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-Isothiazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -
20 3-nitropyrrol
20. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(4-Brom-3-isothiazolylmethylthio)-
äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
21. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-(1,2,5)-Thiadiazolylmethylthio)-
äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
- 25 22. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(4-Chlor-3-(1,2,5)-thiadiazolylmethyl-
thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
23. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Amino-2-(1,3,4)-thiadiazolylmethyl-
thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
24. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Dimethylaminomethyl)-2-furylmethyl-
30 thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
25. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Methylaminomethyl)-2-furylmethyl-
thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
26. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-(1-Pyrrolidinomethyl)-2-furylmethyl-
thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol
- 35 27. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-Methyläthylaminomethyl)-2-furylme-
thyl)-thio)-äthylamino $\overline{\text{J}}$ -3-nitropyrrol

- 1 28. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-(Dimethylaminomethyl)-2-thienylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{Z}}$ -3-nitropyrrol
29. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-(Methylaminomethyl)-2-thienylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{Z}}$ -3-nitropyrrol
- 5 30. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-(1-Pyrrolidinomethyl)-2-thienylmethyl-thio)-äthylamino $\overline{\text{Z}}$ -3-nitropyrrol
31. 2- $\overline{\text{Z}}$ 2-(5-(Methyläthylaminomethyl)-2-thienylmethyl)-thio)-äthylamino $\overline{\text{Z}}$ -2-nitropyrrol
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- L

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Nitropyrrolen der allgemeinen Formel I



in der Het einen 5- oder 6-gliedrigen, vollständig ungesättigten Heterocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom, der gegebenenfalls durch niedere Alkyl- oder Alkoxyreste, Halogenatome, Trifluormethyl-, Hydroxymethyl-, Hydroxyl- oder Aminogruppen substituiert ist, oder einen vollständig ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus mit einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als einzigem Heteroatom, der durch den Rest R^1R^2N-A substituiert ist, wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoffatome, niedere Alkyl-, C_3-C_6 -Cycloalkyl-, niedere Alkenyl-, Arylalkyl-, durch niedere Alkoxy-, (nieder-Alkyl)-amino- oder Di-(nieder-alkyl)-aminoreste substituierte niedere Alkylreste darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden und A einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkandiylrest darstellt, bedeutet,

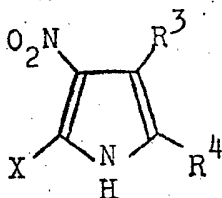
Z ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet,

m den Wert 0, 1 oder 2 und n den Wert 2 oder 3 hat, mit der Massgabe, dass die Summe von $m + n$ den Wert 3 oder 4 hat,

R^3 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylalkylrest bedeutet und

R^4 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest

1 bedeutet, gekennzeichnet dadurch, dass man eine Ver-
 bindung der allgemeinen Formel $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Y}$, in der
 Y den Rest $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ oder gegebenenfalls, wenn m
 den Wert 1 oder 2 hat, eine durch ein Mercaptan er-
 5 setzbare, austretende Gruppe, beispielsweise ein
 Halogenatom, eine trisubstituierte Phosphoniumgruppe
 (wie die Triphenylphosphoniumgruppe) oder eine substi-
 tuierte Sulfonyloxygruppe (wie die p-Toluolsulfonyl-
 oxy-, Methansulfonyloxy- oder Trifluormethansulfonyl-
 10 oxygruppe) bedeutet, mit einer Verbindung der all-
 gemeinen Formel II umsetzt



(II)

15 in der X den Rest $\text{QSO}-$ oder QSO_2- bedeutet (wobei Q
 einen niederen Alkylrest, einen Aryl- oder Arylalkyl-
 20 rest oder eine andere, durch ein Amin ersetzbare, aus-
 tretende Gruppe darstellt), wenn Y der Rest $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$
 ist, und X den Rest $\text{HS}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ darstellt, wenn Y eine
 durch ein Mercaptan ersetzbare, austretende Gruppe
 25 ist.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, dass
 sich Het von Imidazol, Pyridin, Thiazol, Isothiazol,
 Oxazol, Isoxazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,5-Thiadiazol oder
 30 1,3,4-Thiadiazol ableitet.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch,
 dass der Rest $(\text{CH}_2)_m$ an ein dem Stickstoffatom des Hete-
 rocyclus Het benachbartes Kohlenstoffatom gebunden
 35 ist.

1 4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, gekenn-
zeichnet dadurch, dass Het eine 2- oder 4-Imida-
zolylgruppe, gegebenenfalls durch niedere Alkyl-
reste, insbesondere die Methylgruppe, Halogenatome,
5 insbesondere Chlor- oder Bromatome, Trifluormethyl-
oder Hydroxymethylgruppen substituiert; 2-Pyridyl-
gruppe, gegebenenfalls durch niedere Alkylreste,
insbesondere die Methylgruppe, niedere Alkoxyreste,
insbesondere die Methoxygruppe, Halogenatome, ins-
10 insbesondere Chlor- oder Bromatome, Aminogruppen oder
Hydroxylgruppen substituiert; 2-Thiazolylgruppe; 3-
Isothiazolylgruppe, gegebenenfalls durch Chlor oder
Brom substituiert; 3-(1,2,5)-Thiadiazolylgruppe, ge-
gebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome substitu-
15 iert; oder 2-(5-Amino-1,3,4-Thiadiazolylgruppe) be-
deutet.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekenn-
zeichnet dadurch, dass Het die 5-Methyl-4-imidazo-
20 lyl-, 5-Brom-4-imidazolyl-, 3-Brom-2-pyridyl-, 3-
Chlor-2-pyridyl-, 3-Methoxy-2-pyridyl- oder 3-Hy-
droxy-2-pyridylgruppe bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, gekenn-
25 zeichnet dadurch, dass R⁴ die Methylgruppe be-
deutet.

7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, gekenn-
zeichnet dadurch, dass folgende Verbindungen her-
30 gestellt werden:

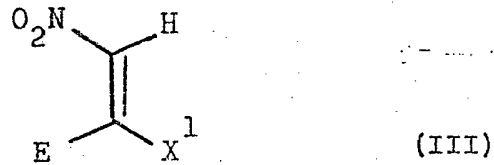
2- $\overline{\overline{2}}$ -(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\overline{7}}$ -
3-nitropyrrol,

2- $\overline{\overline{2}}$ -(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\overline{7}}$ -
3-nitro-4-methylpyrrol,

35 2- $\overline{\overline{2}}$ -(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\overline{7}}$ -
3-nitro-4-benzylpyrrol,

- 1 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{Z}}$ -
3-nitro-4-(2-phenyläthyl)-pyrrol,
- 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{Z}}$ -
3-nitro-4-phenylpyrrol,
- 5 2- $\overline{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-4-imidazolylmethylthio)-äthylamino $\overline{\text{Z}}$ -
3-nitro-4-n-butylpyrrol oder
2- $\overline{\text{Z}}$ -(3-Chlorpyrid-2-yl)-methylthio $\overline{\text{Z}}$ -äthylamino-3-
nitropyrrrol.

10 8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen $\overline{\text{I}}$ nach
Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, dass man eine Ver-
bindung der allgemeinen Formel III



in der E den Rest $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$ und X^1 den Rest
QS- bedeutet, mit einem Aminoketon der allgemeinen
20 Formel $\text{H}_2\text{NCHR}^4\text{COR}^3$ oder einem Aminoacetal oder Amino-
ketal der allgemeinen Formel $\text{H}_2\text{NCHR}^4\text{CR}^3(\text{OR}^5)_2$, wobei
 R^5 einen niederen Alkylrest bedeutet, umsetzt.

25

30

35

L