



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 400 146 B**

PATENTSCHRIFT

(12)

(21) Anmeldenummer: 2203/91

(51) Int.Cl.⁶ : **C07D 307/52**

(22) Anmeldetag: 6.11.1991

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1995

(45) Ausgabetag: 25.10.1995

(30) Priorität:

9.11.1990 HU 7074/90 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

ES 544063B ES 550519B GB 2169063A

(73) Patentinhaber:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.
H-1475 BUDAPEST X (HU).

(72) Erfinder:

JESZENSZKI ANDOR DIPL.CHEM.
BUDAPEST (HU).
LOSONCZI BELA DIPL.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
CZEH MARIA
CSOLNOK (HU).
GODO LASZLO DIPL.CHEM.
BUDAPEST (HU).
STEFKO BELA DIPL.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
BENCZIK TAMAS DIPL.CHEM.
ESZTERGOM (HU).

(72) Erfinder:

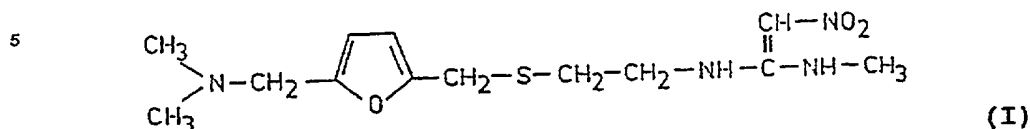
PERGER MARIA
ESZTERGOM-KERTVAROS (HU).
HERMANN LASZLO DIPL.CHEM.
BUDAPEST (HU).
HAVASI GABOR DIPL.CHEM.
DOROG (HU).
KALVIN PETER DIPL.CHEM.
ESZTERGOM-KERTVAROS (HU).
STEFAN LASZLO DIPL.CHEM.
DOROG (HU).
BALOGH TIBOR DIPL.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
KASZTREINER ENDRE DIPL.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
MAKK NANDOR DIPL.CHEM. DR.
KISMAROS (HU).
TOLDY LAJOS DIPL.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
DIESLER ESZTER DIPL.CHEM.
BUDAPEST (HU).
LAZAR ARPAD DIPL.CHEM.
BUDAPEST (HU).
MATYUS PETER DIPL.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
USKERT EMILIA DIPL.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-(2-((5DIMETHYLAMINOMETHYL-2-FURYL)-METHYLTHIO)-ÄTHYL)-AMINO-1-METHYLAMINO-2-NITROÄTHYLEN

(57) Bei einem neuen Verfahren zur Herstellung von 1-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furfuryl)-methylthio]-äthyl]-amino-1-methylamino-2-nitroäthylen (Ranitidin) wird ein Diketenimin-Derivat mit Methylamin umgesetzt. Das Diketenimin-Derivat kann von Cysteamin-hydrochlorid und einem Furfurylderivat gewonnen werden.

AT 400 146 B

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]äthyl}-amino-1-methylamino-2-nitroäthyl (internationale Bezeichnung: Ranitidin) der Formel (I)



10

Es ist bekannt, dass die Verbindung der Formel (I) durch ihre sehr starke, H-2 Rezeptor hemmende Wirkung der Wirkstoff ausgezeichneter Heilmittel gegen Magen- und Duodenumschwüre ist.

Die Herstellung der Verbindung der Formel (I) wurde zuerst in der GB-PS 1 565 966 auf drei Wegen beschrieben. Diese Methoden können nur mit einer ziemlich niedriger Ausbeute und durch viele Verfahrensschritte verwirklicht werden und ausserdem sollen schwierige Reinigungsmethoden verwendet werden, um eine reine Substanz zu gewinnen.

Nachdem die Verbindung der Formel (I) als ein Heilmittel-Wirkstoff bedeutend geworden war, wurden weitere Verfahren ausser der obigen ausgearbeitet. Heute sind mehr als zehn Ranitidin-Synthesen bekannt, deren jedes aber durch irgendeinen Nachteil beschwert ist. Mehrere Verfahren gehen von dem entsprechenden Thiolderivat aus (siehe z. B. US-PS 4 497 961 und US-PS 4 440 938), diese beanspruchen aber einen ziemlich schwer herstellbaren, Nitrogruppe enthaltenden Reaktionspartner (z. B. Aziridinderivat).

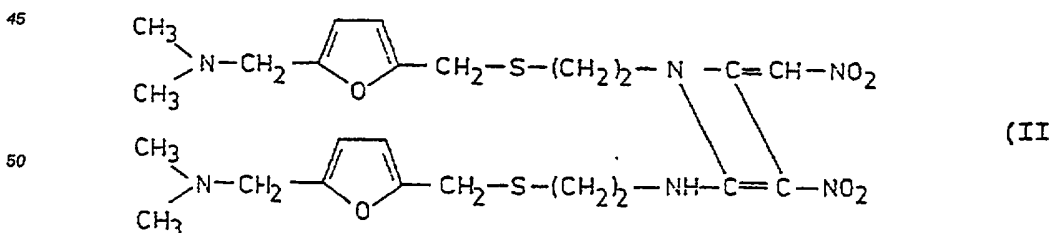
Eine geistvolle Methode wird in den EP-A 0 055 625 und EP-A 0 219 225 mitgeteilt, gemäss denen die sich in der 2-Stellung des Furanrings bindende Dimethylaminomethyl-Gruppe in dem letzten Schritt der Synthese eingebaut wird. Der Nachteil dieser Methoden steht darin, dass der letzte Schritt infolge der verschiedenen Nebenreaktionen mit einer überraschend niedrigen Ausbeute vonstatten geht.

Von den verschiedenen Synthesen anderen Types ist die HU-PS 196 979 erwähnenswert, gemäss deren die Verbindung der Formel (I) über eine Substanz mit einer vorausgesetzten Ketenimin-Struktur hergestellt werden kann. Diese Substanz wurde nicht isoliert, ihre chemische Eigenschaften wurden nicht angegeben. Die Reaktion wurde in einer äusserst dünnen Lösung (5 g/360 ml Lösungsmittel) ausgeführt und eine bedeutende (50 % des Gewichtes des gewonnenen Produktes erreichende) Menge Silbernitrat wurde angewandt. Nach den Beispielen dieser Patentschrift wurde ein *in situ* hergestelltes Ketenimin aus einem Methylthio-nitro-Derivat durch Behandlung mit Silbernitrat, unter Wirkung von Methylamin gewonnen, aus dem unmittelbar ohne Isolierung rohes Ranitidin hergestellt wurde. Die Ausbeute des umkristallisierten Ranitidin betrug nur 58 bis 73 % (auf das Methylthio-nitro-Derivat berechnet).

Ziel der Erfindung ist demnach die Ausarbeitung eines Verfahrens, wonach das gewünschte Ranitidin-Endprodukt in einem industriellen Masstabe mit einer hohen Ausbeute in einfacher Weise hergestellt werden kann.

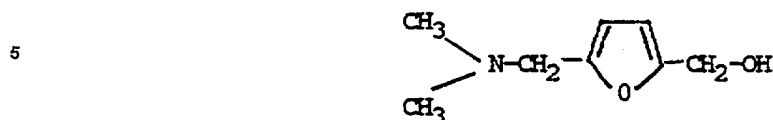
Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, dass das gewünschte Ziel aus einer bisher unbekannten, neuen Verbindung mit einer Diketenimin-Struktur durch eine Einschrittreaktion (Eintopfsynthese) sehr wirksam verwirklicht und Ranitidin aus dem obigen Deketenimin mit einer beinahe 100 %-igen Ausbeute hergestellt werden kann.

Es wurde nämlich in Versuchen gefunden, dass das Diketenimin-Derivat der Formel (II)

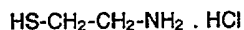


55 chemisch 1-{2-[(5-N,N-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthyl}-2-{2-[(5-N,N-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-1-äthylamino}-3-nitro-4-nitromethylen-2-azetin - ausgehend von Cysteamin-hydrochlorid und Furfurylderivat, einfach zu gewinnen ist, da es mit Methylamin in einem bestimmten Molverhältnis ausgezeichnet reagiert, wodurch eine Ranitidin-Base hervorragender Qualität in einer einfachen, sich bei

Zimmertemperatur abspielenden Reaktion erhalten wird. Erreicht wird dies dadurch, daß man das Furfuryl-derivat der Formel



10 mit Cysteamin-hydrochlorid der Formel



und dann mit 1-Nitro-2,2-di(methylthio)äthen der Formel



reagieren läßt. Daraufhin wird dann die unreaktierte Nitroverbindung entfernt, die Mischung mit in Alkanol gelöstem Zinksalz reagieren gelassen. Auf diese Weise erhält man dann eine Diketenimin-Verbindung, die einfach in einem einzigen Schritt zu Ranitidin mit einer Ausbeute von nahezu 100% umgewandelt werden kann.

25 Gegenstand der Erfindung ist demnach ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]äthyl}amino-1-methylamino-2-nitroäthylen der Formel (I) in der Weise, daß man die Diketenimin-Verbindung der Formel (II) mit Methylamin umsetzt.

Methylamin wird in Gasform oder als eine wäßrige Lösung, bevorzugt bei einer Temperatur zwisch 0 ° C und 70 ° C, verwendet.

30 Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung geht man derart vor, daß man das Diketenimin-Derivat der Formel (II) mit 10 Mol 40gewichts%-iger wäßriger Methylamin-Lösung bei einer Temperatur zwischen 20 ° C und 25 ° C reagieren läßt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird geklärt, filtriert, extrahiert und die Verbindung der Formel (I), d.h. Ranitidin wird aus der organischen Phase gewonnen.

35 Der wichtigste Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die gewählte Verbindung der Formel (I) in einer Ausbeute über 90% mittels einer einfachen Technologie herstellbar ist. Die derart gewonnene Base kann man mit einer Säure einfacherweise in ein Salz überführen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

40 Beispiel zur Herstellung der Ausgangssubstanz

87 g (0,56 Mol) 4-Dimethylaminomethylfurfurylalkohol und 51,8 g (0,46 Mol) Cysteamin-hydrochlorid werden portionsweise zu 36 g Salzsäure zugesetzt. Die Mischung wird dann auf den Siedepunkt erwärmt, auf Raumtemperatur (25 ° C) abgekühlt und es werden dann 132 g 20%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung bei der gleichen Temperatur zugesetzt.

Das erhaltene braune, ölige Produkt wird dann in 270 ml Toluol extrahiert. Nach der Trennung der wäßrigen Phase mit 80 ml Toluol gewaschen, die kombinierte Toluollösung wird dann über 15 g des Anhydrats von Natriumsulfat getrocknet und durch 9 g einer Mischung geklärt, die Celit und Aktivkohlenstoff in einem Verhältnis von 1:1 enthält.

50 Nach der Filtration werden 61,8 g (0,374 Mol) an 1-Nitro-2,2-di-(methylthio)-äthen zugesetzt (von dem etwa die Hälfte aus der Reaktionsmischung in wiederverwendbarer Form gewonnen werden kann), die Reaktionsmischung wird eine Stunde lange refluxiert, dann auf Raumtemperatur gekühlt und zweimal mit 150 ml und dann einmal mit 160 ml 0,1 N-Salzsäure extrahiert. Die gesamte Entfernung der unreaktierten Nitroverbindung wird dann durch Dünnschichtchromatographie (TLC) untersucht. Wenn diese Reaktion unvollständig ist, wird eine weitere Extraktion mit zusätzlichen 20 ml 0,1 N-Salzsäurelösung durchgeführt. Nach Einstellung des pH-Wertes der Salzsäurelösung zwischen 7,5 und 8 durch Zusatz einer 0,2 N-Natriumhydroxidlösung können 23,5 g 1-Nitro-2,2-di-(methylthio)-äthen gewonnen werden. Die Toluollösung

wird mit 400 ml Methanol extrahiert.

Daraufhin werden 200 g Zinkchlorid in 2000 ml Methanol gelöst und das obige methanolische Extrakt von 400 ml wird tropfenweise bei Raumtemperatur dieser Lösung zugesetzt. Nach Zusatz von 100 g Triäthylamin wird diese Reaktionsmischung bei 40 °C 18 h lang gerührt.

5 Daraufhin wird die Mischung mit 25 g Aktivkohlenstoff und 20 g Celit 30 min lang geklärt, dann gefiltert und die erhaltene Lösung wird bei 20 °C auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens unter Stickstoff bei verringertem Druck von 10^{-4} MPa verdampft und dann bei -15 °C gekühlt. Nach Abfiltern des festen Niederschlages wird der ölige Rest unter verringertem Druck von 100 Pa erhalten, dessen Gewicht nach 2 h unverändert ist. Auf diese Weise werden 50 g eines Produktes erhalten (die Ausbeute berechnet für die

10 Nitroverbindung ist 79,5%), der Schmelzpunkt liegt zwischen -39 °C und -35 °C (Zersetzung über 176 °C).

UV ($\alpha_{\max}$): 331,6 nm

IR: 1370 und 1530 cm^{-1} (NO_2 -Gruppe); 1630 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$)

Ausführungsbeispiele

15

Beispiel 1

Einer Lösung von 8,5 g (0,015 Mol) 1-{2-[(5-N,N-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]äthyl}-2-{2-[(5-N,N-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-1-äthylamino}-3-nitro-4-nitromethylen-2-azetin der Formel (II) (im folgenden: Diketenimin-Derivat) in 30 ml Wasser gibt man 41 g (0,5 Mol) 40 gewichts%-ige wässrige Methylamin-Lösung während 15 Minuten bei Zimmertemperatur zu. Das Gemisch wird 1 Stunde gerührt, 15 Minuten mit dem Gemisch von 0,5 g Celit und 0,5 g Aktivkohle bei Zimmertemperatur geklärt und filtriert. Das Filtrat wird zuerst mit 40 ml und dann zweimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknung des vereinigten Extraktes über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Trocknungsmittel abfiltriert, das Lösungsmittel wird abdestilliert und der ölige Rückstand aus 35 ml Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält 1-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthyl}-amino-1-methylamino-2-nitroäthylen (Ranitidin) in einer Ausbeute von 9 g (94 %), Schmp.: 71-73 °C. Das Produkt enthält keine, durch Dünnschichtchromatographie nachweisbare Verunreinigung.

30 Beispiel 2

Man verfährt wie im Beispiel 1 mit der Ausnahme, dass Methylamin-Gas bei Zimmertemperatur langsam in eine wässrige Lösung des Diketenimin-Derivates führt, bis das Diketenimin-Derivat völlig verzehrt wird. (Das wird durch Dünnschichtchromatographie mit einem Entwicklungssystem von Aceton/Äthylacetat/Ammoniumhydroxid = 5:5:1 nachgewiesen). Ranitidin wird in einer Ausbeute von 9,1 g (95,5 %) erhalten, Schmp.: 71-73 °C. Das Produkt enthält keine, durch Dünnschichtchromatographie nachweisbare Verunreinigung.

Beispiel 3

40

A) Man geht, wie im Beispiel 1 beschrieben, vor mit der Ausnahme, dass nur 8 g (0,1 Mol) 40 gewichts%-ige wässrige Methylamin-Lösung zur Reaktion verwendet und das Reaktionsgemisch nach der Zugabe 2 Stunden gerührt wird. So gewinnt man Ranitidin in einer Ausbeute von 8,9 g (93,4 %).

45 B) Die feuchten Kristalle der Ranitidin-Base werden in 30 ml Äthanol gelöst und mit einem Gemisch von 0,5 g Celit und 0,5 g Aktivkohle 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Das Klärmittel wird abfiltriert und die zurückgebliebene Lösung wird durch 30 %-iges äthanolisches Hydrogenchlorid auf einen pH-Wert von 5 bis 6 gesauert. Nach Kühlung (in einem Bad von 0 °C) und Rühren scheidet das Produkt aus. Es wird filtriert und mit 10 ml Äthanol unter einer Temperatur von 5 °C gewaschen. Der zum Waschen verwendete Äthanol kann als Medium in einem folgenden Ansatz benützt werden. In dieser

50

Weise werden 8,05 g Ranitidin-hydrochlorid (Ausbeute 76,1 %) gewonnen.

Beispiel 4

55 Das im Beispiel 1 beschriebene Verfahren kann man derart durchführen, dass das nach Abdampfen von Chloroform gewonnene Öl in 30 ml absolutem Äthanol gelöst und der pH-Wert der Lösung mit konzentrierter äthanolischer Hydrogenchlorid-Lösung auf 5 bis 6 eingestellt wird. Nach Animpfen wird die Lösung 1 Stunde bei 5 bis 10 °C gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Äthanol bei einer Temperatur von 5 °C gewaschen und im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. So erhält man 9,4 g

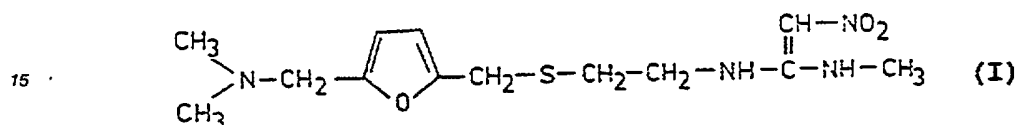
(89 %) Ranitidin-hydrochlorid.

Beispiel 5

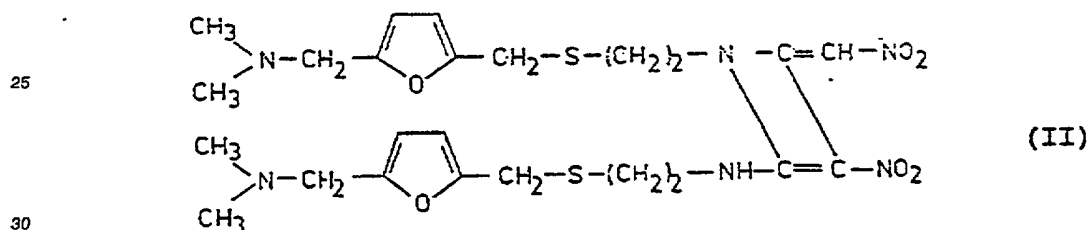
- 5 Führt man das im Beispiel 4 beschriebene Verfahren in einem 1000-fachen Masstabe aus, so erhält man Ranitidin-hydrochlorid in einer Ausbeute von 950 g (89,9 %).

Patentansprüche

- 10 1. Verfahren zur Herstellung von 1-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]äthyl}-amino-1-methylamino-2-nitroäthyl der Formel (I),



- 20 **dadurch gekennzeichnet**, dass man das Diketenimin-Derivat 1-{2-[(5-N,N-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthyl}-2-{2-[(5-N,N-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-1-äthylamino}-3-nitro-4-nitromethylen-2-azetin der Formel (II)



mit Methylamin umgesetzt.

- 35 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Methylamin in Gasform oder in einer wässrigen Lösung verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 70 °C durchführt.
- 40 4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass man das Diketenimin-Derivat der Formel (I) mit 2,2 bis 35 Mol 20 bis 50 gewichtsprozentiger wässriger Methylamin-Lösung bei Zimmertemperatur umsetzt.
- 45 5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass man 10 Mol 40 gewichtsprozentige wässrige Methylamin-Lösung in der Reaktion verwendet.