

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



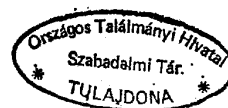
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
194849 B

(22) A bejelentés napja: 83. 05. 24. (21) 1827/83
(33) YU:
(32) 82. 11. 22.
(31) P 2608/82

(51) Int. Cl.
C 07 D 307/52



(41) (42) A közzététel napja: 1984. 04. 30.
(45) Megjelent: 1989. 06. 14.

(72) Feltalálók:
HRIBAR-KIKELJ Alenka, ZMITEK Janko,
Ljubljana, LAH Jolanda, Menges, YU

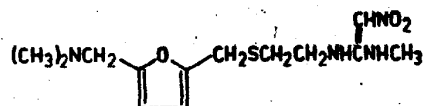
(73) Szabadalmaz:
LEK, Tovarna Farmaceutskih in Kemicalnih Iz-
delkov, Ljubljana, YU

(54) ELJÁRÁS N-[2-[[[5-DIMETIL-AMINO/METIL-2-FURIL]-METIL]- -TIO]-ETIL]-N'-METIL-2-NITRO-1,1-ETILÉN-DIAMIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

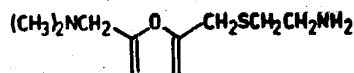
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű N-[2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tlo]-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etén-diamin (ranitidin) előállítására a (III) képletű 2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tlo]-etán-aminnak (IV) képletű 1-metil-tlo-1-metil-amino-2-nitroeténnel történő reagáltatásával.

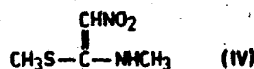
A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy a (III) és (IV) képletű vegyületet szobahőmérsékleten poláros szerves oldószerben nehézfém-só és protonmegkötő-szer jelenlétében reagáltatják.



(I)



(III)



(IV)

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű N-[2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tlo]-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etén-diamin előállítására a (III) képletű 2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tlo]-etán-aminnak a (IV) képletű 1-metil-tlo-1-metil-amino-2-nitro-eténnel való reakciójával.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület ranitidin néven ismert és először a 27 34 070 számú NSZK-beli közrebocsátási iratban írták le szelektív H₂-antagonista tulajdonságú anyagként. E vegyület inhibálja a hisztamin H₂ receptorokon keresztül stimulált gyomorsav kiválasztást. A ranitidin és e vegyület sósavas sói kedvező hatású vegyületek, amelyek a gyomorfekély kezelésére használhatóak.

A fent említett közrebocsátási iratban a ranitidin előállítására több eljárást ismertetnek. Kiindulási anyagként a (II) képletű 5-(N,N-dimetil-amino)-metil-2-hidroxi-metil-furánt használják. E vegyületet 2-furán-metanolból (furfuril alkohol) Mannich reakció segítségével állítják elő jó hozammal (70%). (Gill és Ing.: J. Chem. Soc. 4278-4731 (1958)). Ezt követően a kapott 5-(N,N-dimetil-amino)-metil-2-hidroxi-metil-furánt ciszteamin-hidrokloriddal reagáltatják, amikor is a (III) képletű 2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tlo]-etán-amin kapnak 54%-os hozammal. (A fent említett közrebocsátási irat A példája ismerteti a műveletet.) A kapott vegyület a ranitidin szintézisének közbelső terméként használható. Ezt a közbelső terméket a (IV) képletű 1-metil-tlo-1-metil-amino-2-nitro-eténnel reagáltatva ranitidint lehet előállítani. (A közrebocsátási irat 15. példája szerinti.)

Másik megoldásként a kapott közbelső terméket az (V) képletű 1,1-bisz-(metil-tlo)-2-nitro-eténnel reagáltatják, amikor is N-[2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tlo]-etil]-N'-metil-tlo-karbamidot kapnak, majd a kapott vegyületet metil-aminnal reagáltatva a kívánt vegyülethez jutnak el.

Az ismert megoldás hátránya, hogy közbelső terméként ciszteamin-hidrokloridot használnak, ami drága vegyület, ezenkívül a művelet hozama igen alacsony. A ranitidin szintézis utolsó lépésében a mérgező és igen kellemetlen szagú metil-merkaptán keletkezik, ami környezet-szennyező anyag. Az ismert eljárás során a reakció idők igen hosszúak.

A 31 00 364 számú NSZK-beli közrebocsátási irat szerinti eljárás kulcslépése az a művelet, amelynek során az 5-(N,N-dimetil-amino)-metil-2-tlo-metil-furánt oxálsavas só formájában 1-(2-klór-etil)-amino-1-metil-amino-2-nitro-etánnal reagáltatnak; ez a lépés igen hosszadalmas művelet.

A találmány szerinti megoldással jó hozammal lehet előállítani ranitidint, igen rövid reakcióidő alatt, ezenkívül energiát lehet megtakarítani.

Az ismert megoldásnál vizes közegben, magas hőmérsékleten több óráig tart a reakció, a

reakció során toxikus metil-merkaptán képződik, a vizet csökkentett nyomáson, azeotrópos desztillációval kell eltávolítani a reakcióelegyből.

5 A találmány szerinti eljárás előnye, hogy a művelet szobahőmérsékleten megy végbe, vízmentes közegben, a toxikus metil-merkaptán képződése nélkül. A találmány szerinti megoldásnál a metil-merkaptánt nehézfém-sóvá alakítjuk és szűréssel eltávolítjuk.

10 A metil-merkaptánnak elkülönítése N-szubsztituált N'-clano-S-metil-izotiokarbamidból ismert eljárás [A.F. Ferris és B.A. Schultz: J. Org. Chem. 26 (1963), 71-74; C-G. McCarty és tsai, J. Org. Chem. 35 (1970), 2067-2069]. A művelet során az igen reakcióképes N-clano-karbo-dimid in situ képződik, e vegyület azonban nem stabil, nem különíthető el és nehezen jellemezhető.

20 A találmány szerinti eljárásnál közbelső terméként a nagymértékben reakcióképes (VI) képletű 1-nitro-3-metil-ketén-imin (N-metil-nitro-ketén-imin) keletkezik metil-merkaptán helyett. Ez az átalakulás új, eddig nem vált ismertté. A keletkezett közbelső termék gyorsan tovább reagál a célvegyület keletkezéséig.

25 A találmány szerinti eljárásnál a ranitidin előállítás kulcslépése a 2-[5 (dimetil amino)-metil-2-furil]-metil-tlo-etán-aminnak a (IV) képletű vegyületből közbelső terméként keletkező (VI) képletű 1-nitro-3-metil-ketén-iminnel való in situ reakciója. Ez a közbelső termék akkor keletkezik, ha valamely nehéz fém-só, így ezüst-nitrát, réz-(II)klorid, réz-(I)klorid, higany-klorid, cink-klorid oldatát katalizátorként alkalmazva (IV) képletű 1-metil-tlo-1-metil-amino-2-nitro-etént és trietil-amint szerves oldószerben, így metanolban vagy acetonnitrilben, szobahőmérsékleten reagáltatunk. A trietil-amin proton-megkötő anyagként van jelen. A reakció során fém-merkaptid vegyület keletkezik pillanatszerűen és kvantitatíve, a csapadék azonnál lecsúszhat. A csapadék eltávolításával nem jön létre toxikus metil-merkaptán, ami a környezetet szennyezné.

40 A találmány szerinti eljárás igen gyorsan végbemegy és ranitidin kedvező hozammal keletkezik. Az in situ képződő (VI) képletű 1-nitro-3-metil-ketén-imin keletkezése IR spektrummal ellenőrizhető: 2170 cm⁻¹-nél a ketén-imin kötésre (C=C=N) jellemző abszorpció (2200-2050) jelentkezik.

45 Az 1-nitro-3-metil-ketén-imin képződés közvetve kimutatható valamely rövidszénláncú alkohollal, így metanollal végzett reakcióval. A művelet során eddig nem ismert 1-metoxi-2-metil-amino-2-nitro-etén képződik kristályos anyag formájában. Az átalakulást az A reakcióvázlat szemlélteti. Ismeretes, hogy a ketén-iminek alkoholokkal gyorsan és jó hozammal reagálnak.

60 A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik.

65

1. példa

N-[2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tio-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-eten-diamin

(Ranitidin)

198 mg (2 mmól) CuCl₂-t 25 ml acetonnitrilben oldunk. Az oldatot keverés közben szobahőmérsékleten 5 percen belül 428 ml (2 mmól) 2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tio-eten-amin, 296 mg (2 mmól) 1-metil-tio-1-metil-amino-2-nitro-eten, 200 mg trietil-amin és 10 ml, aceto-nitril elegyéhez adjuk. A keletkező csapadékot leszűrjük, a szűrletet eredeti térfogatának felére bepároljuk; a maradékhoz 30 ml kloroformot adunk, majd háromszor 20-20 ml vizés ammónia-oldattal extrahálunk. Az ammónia tartalmú extraktumot elöntjük. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Tiszta ranitidint kapunk. A kapott termék azonos a 27 34 070 számú NSZK-beli közrebocsátási irat 15. példájában leírt anyaggal.

Hozam: 0,29 g (20%)

Op.: 70-71 °C

MMR spektrum azonos a 2. példában megadott adatokkal.

2. példa

N-[2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tio-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-eten-diamin

(Ranitidin)

340 mg (2 mmól) ezüst-nitrátot 12 ml metanolban oldunk, az oldatot 5 perc alatt szobahőmérsékleten 214 mg (1 mmól) 2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tio-eten-amin, 163 mg (1,1 mmól) 1-metil-tio-1-metil-amino-2-nitro-eten és 100 mg trietil-amin oldatához csepegtetjük. A képződött csapadékot leszűrjük, a szűrletet 20 ml kloroformmal hozzuk össze és 15 ml sósavval (1:1 kirázzuk). A vizes fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, 30-30 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. Tiszta ranitidint kapunk.

Hozam: 0,78 g (58%).

Op.: 70-71 °C.

MMR: 2,3 (s, 3H), 2,5-3,6 (m, 8H), 2,4 (s, 6H), 6,4-6,9 (m, 3H)

Elemanalízis a C₁₃H₂₂N₄O₃S (314,40) képlet

5 alapján:

számított: C%=49,66, H%=7,05, N%=17,82; talált: C%=49,42, H%=6,95, N%=17,80.

3. példa

1-nitro-3-metil-ketén-imin-klmutatása
1-metoxi-1-metilamino-2-nitro-eten előállítása

170 mg (1 mmól) ezüst-nitrátot 6 ml metanolban oldunk. Ezt az oldatot 30 mg (0,2 mmól) 1-metil-tio-1-metil-amino-2-nitro-etenel, majd ezt követően 100 mg trietil-ammínnal hozzuk össze. Ezüst merkaptid csapódik le azonnal. A csapadékot leszűrjük, a szűrletet betöményítjük; 2 ml izopropanol hozzáadása után csapadék válik le. 1-metoxi-1-metil-amino-2-nitro-ent kapunk kedvező hozammal. (90%).

20

Op.: 98-103 °C.

M=132

MMR (CDCl₃): 7,0 és 7,1 (két s, NHMe) 6,16 (s, OMe); 1,4 (széles, NH-).

25

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

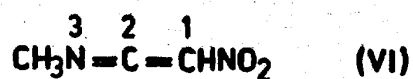
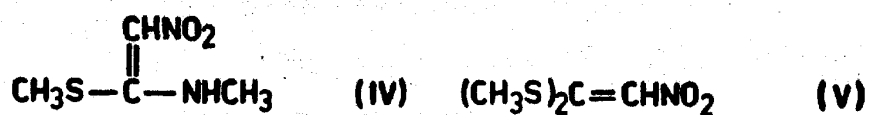
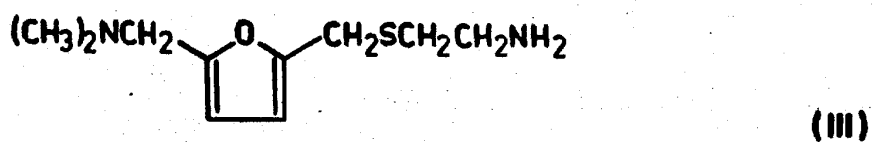
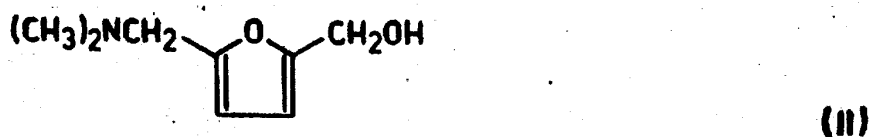
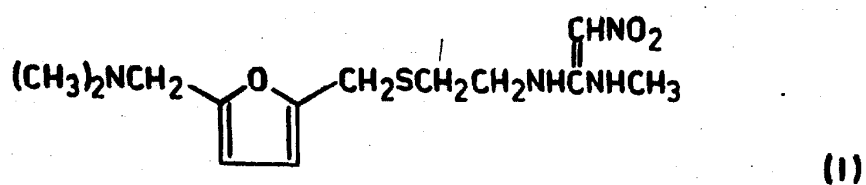
1. Eljárás az (I) képletű *N*-[2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tio-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-eten-diaminnak előállítására a (III) képletű 2-[[[5-(dimetil-amino)-metil-2-furil]-metil]-tio-eten-aminnak a (IV) képletű 1-metil-tio-1-metil-amino-2-nitro-etenel történő reagáltatásával, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót szobahőmérsékleten poláros szerves oldószerben nehézfém-só és protonmegkötő-szer jelenlétében játszadjuk le.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy poláros szerves oldószerként metanol vagy acetonnitril alkalmazunk.

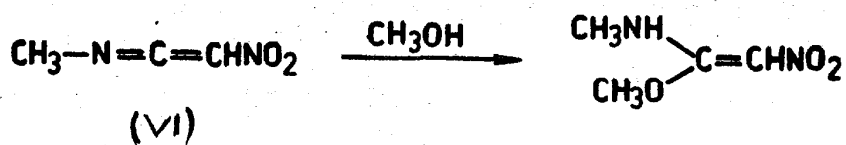
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy proton-megkötő anyagként trietil-amin használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nehézfém-sóként AgNO₃-ot vagy CuCl₂-ot alkalmazunk.

1 lap képletekkel



A reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

M 6922. Nyomdaipari vállalat, Ungvár