

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

237339
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 26 05 83
[21] (PV 3801-83)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 22 11 82
(P 2608/82) Jugoslávie
[40] Zveřejněno 14 12 84
[45] Vydáno 15 04 87

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 307/38

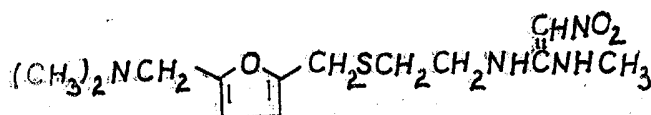
[72]
Autor vynálezu HRIBAR-KIKELJ ALENKA dipl. ing., LJUBLJANA, ŽMITEK JANKO dipl. ing., LJUBLJANA, LAH JOLANDA, MENGEŠ (Jugoslávie)
[73]
Majitel patentu LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV, N. SOL. O., LJUBLJANA (Jugoslávie)

(54) Způsob výroby N-(2-[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl-/thio]ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

1

2

Způsob výroby N-(2-[[5-(dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl/thio]ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu vzorce I

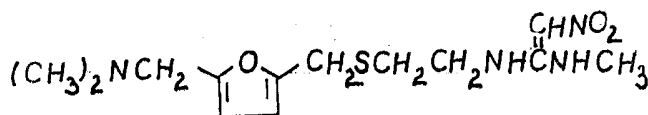


(I)

jakož i adičních solí této sloučeniny s kyselinami, přijatelných z fyziologického hlediska, reakcí 2-[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio]ethanaminu a 1-nitro-3-methylketoniminem vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě místnosti, v polárním organickém rozpouštědle, s roztokem soli těžkého kovu, v tomtéž rozpouštědle za přítomnosti příjemce protonu, přičemž vzniká v reakční směsi velmi reaktivní 1-nitro-3-methylketenimin, který okamžitě dále reaguje se sloučeninou vzorce II na požadovanou sloučeninu vzorce I.

Vynález se týká nového způsobu výroby N-(2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-fura-

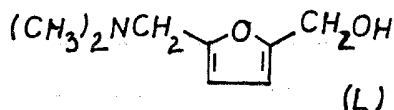
nyl)methyl/thio]ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu vzorce I



(I)

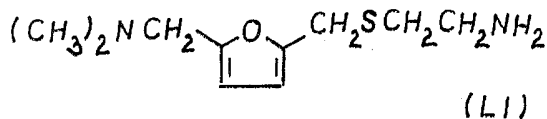
a adičních solí této sloučeniny s kyselinami, přijatelných z fyziologického hlediska, jako hydrochloridu, hydrobromidu a podobně. Sloučenina je známa pod mezinárodním názvem ranitidin a byla poprvé popsána v DOS 27 34 070 jako selektivní H₂-antagonista, což znamená, že způsobuje inhibici sekrece žaludeční šťávy, vyvolanou podrážděním histaminových H₂-receptorů. Ranitidin je s výhodou ve formě svého hydrochloridu cenným léčivem k léčbě vředové choroby.

Ve svrchu uvedeném spisu jsou také popsány různé způsoby výroby ranitidinu. Výchozí látkou pro nejvýhodnější popsaný způsob je 5-(N,N-dimethylamino)methyl-2-hydroxymethylfuran vzorce L

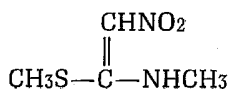


což je sloučenina, kterou je možno získat v dobrém výtěžku 70 % z 2-furanmethanolu (furfurylalkohol) Mannichovou reakcí způsobem, popsaným v publikaci Gill a Ing, J. Chem. Soc. 4728 až 4731 (1958).

5-(N,N-dimethylamino)methyl-2-hydroxymethylfuran se pak uvádí v reakci s cystaminhydrochloridem, čímž se ve výtěžku 54 % získá 2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio]ethanamin (příklad A uvedeného spisu) vzorce LI



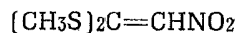
který je cenným meziproduktem při výrobě ranitidinu. Tento meziprodukt se pak (příklad 15 uvedeného spisu) uvádí v reakci s 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethenem vzorce LII



(LII)

za vzniku ranitidinu.

Je také možno postupovat tak, že se meziprodukt nejprve uvede v reakci s 1,1-bis-(methylthio)-2-nitroethenem vzorce LIII



(LIII)

za vzniku N-(2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio]ethyl)-N'-methylthiomocoviny a tato sloučenina se pak uvede v reakci s methylaminem za vzniku výsledné látky.

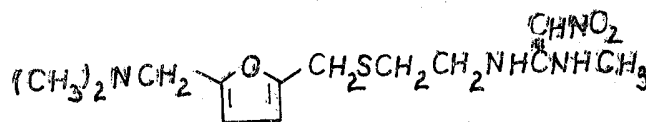
Nevýhoda známého způsobu spočívá v tom, že se při výrobě meziproduktu užívá cystaminhydrochlorid, který je velmi drahý a při jehož použití se navíc dosahuje nízkého výtěžku. Mimoto v konečném stupni výroby ranitidinu vzniká jedovatý a nepříjemně páchnoucí methylmerkaptan, který působí znečištění ovzduší. Mimoto trvá reakce velmi dlouho.

V pozdějším DOS 31 00 364 je popsána náhrada drahého cystaminu levnějším 2-chlorethylaminhydrochloridem nebo ethyleniminem, který je v tomto případě klíčovou látkou při syntéze ranitidinu, při této reakci je však zapotřebí nejprve převést výchozí 5-(N,N-dimethylaminomethyl-2-hydroxymethylfuran na odpovídající thiol, který je klíčovým meziproduktem, takže se způsob výroby prodlouží o 2 stupně.

Klíčová reakce, to jest reakce obou meziproduktů, 5-(N,N-dimethylamino)methyl-2-thiomethylfuranu ve formě soli s kyselinou oxalovou a 1-(2-chlorethyl)amino-1-methylamino-2-nitroethenu probíhá velmi pomalu.

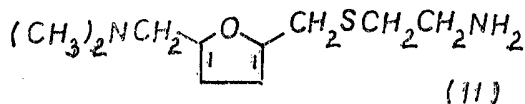
Vynález si klade za úkol navrhnout způsob výroby ranitidinu v dobrém výtěžku při krátké reakční době a tím s úsporou energie při použití levného a snadno dostupného 2-merkapt ethanolu, který je ještě podstatně levnější než 2-chlorethylaminhydrochlorid při vyloučení použití drahého cystaminhydrochloridu. Klíčová reakce by měla probíhat při teplotě místnosti bez vzniku toxického methylmerkaptanu.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby N-(2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio]ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu vzorce I



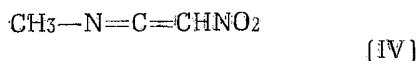
(1)

jakož i adičních solí této sloučeniny s kyseliny, přijatelných z fyziologického hlediska, reakcí 2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio]ethanaminu vzorce II



(11)

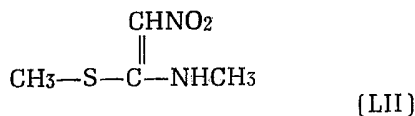
s 1-nitro-3-methylketenimidem vzorce IV



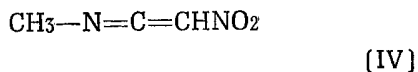
vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě místnosti, v polárním organickém rozpouštědle, např. methanolu nebo acetonitrilu, s roztokem soli těžkého kovu, například AgNO_3 nebo CuCl , v tomtéž rozpouštědle za přítomnosti příjemce protonu například triethylaminu, přičemž vzniká v reakční směsi velmi reaktivní 1-nitro-3-methylketenimin, který okamžitě dále reaguje se sloučeninou vzorce II na požadovanou sloučeninu vzorce I.

Z publikace A. F. Ferris a B. A. Schultz, J. Org. Chem. 26 (1963) 71 až 74 a C. G. McCarty a další, J. Org. Chem. 35 (1970), 2067 až 2069 je znám způsob eliminace methylmerkaptanu z N-substituovaných N'-kyano-S-methylisothiomočoviny za vzniku guanidinových derivátů. Tato reakce probíhá přes velmi reaktivní N-kyanokarbodiimidy, které vznikají přímo v reakční směsi jako meziproducty, nejsou však stálé, není je možno izolovat a je velmi těžké je charakterizovat.

Podobná reakce eliminace methylmerkaptanu z 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethenu vzorce LII



kteřá by vedla k intermediárnímu, v reakční směsi vzniklému velmi reaktivnímu novému 1-nitro-3-methylketeniminu (N-methylnitroketeniminu) vzorce IV



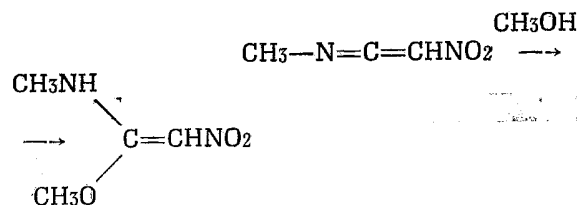
nebyla dosud v literatuře popsána a není také znám takový způsob výroby keteniminů. Právě tento průběh reakce však bylo možno neočekávaně zjistit při provádění způsobu podle vynálezu.

Základním stupněm způsobu podle vynálezu pro výrobu ranitidinu je reakce 2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio]ethanaminu s 1-nitro-2-methylketenimínem, který vznikne přímo v reakční směsi. Tato látka vzniká tím způsobem, že se uvede v reakci roztok soli těžkého kovu, jako dusičnanu stříbrného, chloridu měďnatého, chloridu měďného, chloridu rtuťnatého, chloridu zinečnatého a podobně jako katalyzátoru v organickém rozpouštědle, například methanolu a acetonitrilu s roztokem 1-methylthio-1-methylaminu-2-nitroethenu a triethylaminu v tomtéž rozpouštědle při teplotě místnosti. Triethylamin se užije jako příjemce protonů. Okamžitě se kvantitativně vysráží merkaptid kovu, který se oddělí filtrací. Tímto způsobem nemůže dojít ke znečištění ovzduší vznikem toxického methylmerkaptanu.

Reakce probíhá rychle v průběhu několika málo minut při teplotě místnosti na ranitidin, výtěžek je vysoký při dobrém průběhu reakce a postupném přidávání reakčních složek, jak bude zřejmé z následujících příkladů.

Přímo v reakční směsi vznikající 1-nitro-3-methylketenimin je možno charakterizovat spektrem reakční směsi v infračerveném světle, které obsahuje při 2170 cm^{-1} charakteristickou absorpci v rozmezí 2200 až 2050 cm^{-1} , typickou pro keteniminovou skupinu $\text{C}=\text{C}=\text{N}$.

Vznik 1-nitro-3-methylketeniminu je možno sledovat nepřímo oddělenou reakcí s nižším alkoholem jako methanolem. Vzniká nový krystalický 1-methoxy-2-methylamino-2-nitroethen podle reakčního schématu.



Je známo, že keteniminy je možno působením alkoholu převést na dobře krystalické produkty.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

N-(2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin
(ranitidin)

198 mg (2 mmol) chloridu měďného se rozpustí ve 25 ml acetonitrilu. Tento roztok se za stálého míchání v průběhu 5 minut po kapkách přidá k roztoku 428 mg (2 mmol) 2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio)ethanaminu, 296 mg (2 mmol) 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethenu a 200 mg triethylaminu v 10 ml acetonitrilu. Vzniklá sraženina se odfiltruje za odsávání, filtrát se odpaří na polovinu původního objemu, přidá se 30 ml chloroformu, a roztok se třikrát extrahuje 20 ml vodného amoniaku. Extrakty se odloží. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří.

Získá se čistý ranitidin, který je vzhledem k teplotě tání, spektru v infračerveném světle, NMR-spektru a hmotnostnímu spektru totožný s produktem z příkladu 15 německého spisu DOS 27 34 070.

Příklad 2

N-(2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin
(ranitidin)

340 mg (2 mmol) dusičnanu stříbrného se rozpustí ve 12 ml methanolu. Tento roztok se v průběhu 5 minut po kapkách smísí s roztokem 214 mg (1 mmol) 2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio)ethanaminu, 163 mg (1,1 mol) 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethenu a 100 mg triethylaminu. Vzniklá sraženina se odfiltruje, filtrát se smísí s 20 ml chloroformu a protřepává se s 15 ml kyseliny chlorovodí-

kové (1 : 1). Vodná fáze se neutralizuje hydrogenuhličitanem sodným a dvakrát extrahuje vždy 30 ml chloroformu. Extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří.

Získá se čistý ranitidin, který je vzhledem k teplotě tání, spektru v infračerveném světle, NMR-spektru a hmotnostnímu spektru totožný s produktem z příkladu 15 německého spisu DOS 27 34 070.

Příklad 3

Průkaz 1-nitro-3-methylketeniminu v reakční směsi

Tvorba 1-methoxy-1-methylamino-2-nitroethenu

170 mg (1 mmol) dusičnanu stříbrného se rozpustí v 6 ml methanolu. K roztoku se přidá 30 mg (0,2 mmol) 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethenu a pak 100 mg triethylaminu. Okamžitě se vyloučí merkaptid stříbra. Sraženina se odfiltruje, filtrát se odpaří a produkt nechá krystalizovat ze 2 mililitrů isopropanolu. Ve výtěžku 90 % se získá 1-methoxy-1-methylamino-2-nitroethenu o teplotě tání 98 až 103 °C.

Po překrystalování z absolutního ethanolu je teplota tání 112 až 114 °C.

Analýza pro $C_4H_8N_2O_3$

vypočteno:

C: 36,36, H: 6,10, N: 21,20 %,

nalezeno:

C: 36,13, H: 6,24, N: 21,30 %.

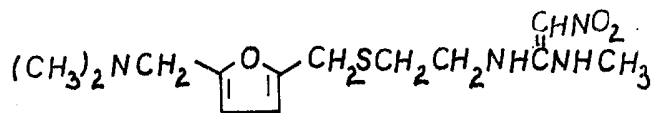
Molekulová hmotnost: 132

NMR-spektrum ($CDCl_3$):

7,0 a 7,1 (2 s, NHMe, 6,16 (s, OMe), 1,4 (široký, NH—), kde Me značí methyl.

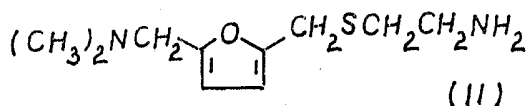
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N-(2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu vzorce I



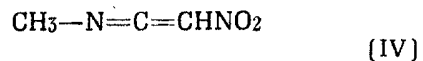
(I)

jakož i adičních solí této sloučeniny s kyselinami, přijatelných z fyziologického hlediska, reakcí 2-/[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl/thio)ethanaminu vzorce II



(II)

a 1-nitro-3-methylketoniminem vzorce IV



vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě místnosti, v polárním organickém rozpouštědle, například methanolu nebo a-

cetonitrilu, s roztokem soli těžkého kovu, například AgNO_3 nebo CuCl jako katalyzátorem v tomtéž rozpouštědle za přítomnosti příjemce protonu, například triethylaminu, přičemž vzniká v reakční směsi velmi reaktivní 1-nitro-3-methylketenimin, který okamžitě dále reaguje se sloučeninou vzorce II na požadovanou sloučeninu vzorce I.