

Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 830

Int.Cl.³

3(51) C 07 D307/52

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2512 908
(31) P2608/82(22) 26.05.83
(32) 22.11.82(44) 23.05.84
(33) YU(71) siehe (73)
(72) HRIBAR-KUKELJ, ALENKA, DIPL.-ING.; ZMITEK, JANKO, DIPL.-ING.; LAH, JOLANDA, YU;
(73) LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMICNIH IZDELKOV, N. SOL. O., LJUBLJANA, YU

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N-[2-[[[5-(DIMETHYLAMINO)-METHYL-2-FURANYL]METHYL]THIO]ÄTHYL]-N'-METHYL-2-NITRO-1,1-ÄTHENDIAMIN

(57) Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von N-[2-[[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-äthendiamin (Ranitidin) der Formel I und seinen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen beschrieben, bei welchem 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthanamin der Formel II mit 1-Nitro-3-methylketenimin der Formel $\text{CH}_3\text{-N}=\text{C}=\text{CHNO}_2$ zur gewünschten Verbindung umgesetzt wird. 1-Nitro-3-methylketenimin wird „in situ“ durch Umsetzung von 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitroäthen der Formel III in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Acetonitril, mit der Lösung eines Schwermetallsalzes, wie AgNO_3 , CuCl , in demselben Lösungsmittel in Anwesenheit von einem Protonenakzeptor, wie Triäthylamin, bei Raumtemperatur gebildet. Ranitidin ist ein wertvolles Arzneimittel in der Behandlung von Ulkus-Krankheiten. Wegen des sehr einfachen Reaktionsverlaufs und der außerordentlich kurzen Reaktionszeit ist das Verfahren hervorragend für den industriellen Maßstab geeignet. Formeln I bis III

Berlin, 6. 10. 1983

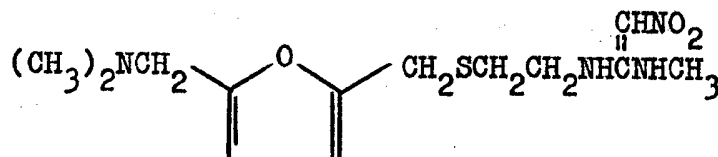
AP C 07 D/251 290 8

61 768 11

Verfahren zur Herstellung von N-[2-[[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-äthendiamin

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von N-[2-[[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-äthendiamin der Formel



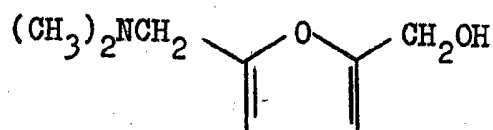
und seinen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen wie Hydrochloriden, Hydrobromiden u. a.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verbindung ist unter dem internationalen Freinamen Ranitidin bekannt und wurde zum ersten Mal in der DE-OS 2 734 070 als selektiver H₂-Antagonist beschrieben, was bedeutet, daß sie die durch die Histamin-H₂-Rezeptoren stimulierte Magensäuresekretion inhibiert. Ranitidin stellt, vorzugsweise in Form seines Hydrochlorid-Salzes, ein wertvolles Arzneimittel zur Behandlung von Ulkus-Krankheiten dar.

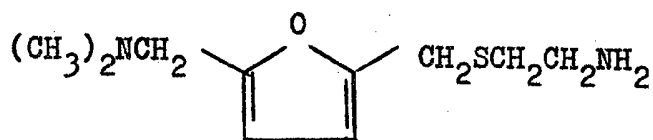
- 2 -

In der angegebenen DE-OS wurden auch verschiedene Methoden der Ranitidin-Synthese beschrieben. Als Ausgangsverbindung wurde in der günstigsten Synthese 5-(N,N-Dimethylamino)-methyl-2-hydroxy-methylfuran der Formel



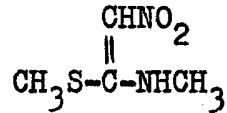
verwendet, eine bekannte Verbindung, die in guter Ausbeute (70 %) aus 2-Furan-methanol (Furfuryl-Alkohol) mittels Mannich-Reaktion auf die von Gill und Ing, J. Chem. Soc. 4728-4731 (1958), beschriebene Weise hergestellt werden kann.

5-(N,N-Dimethylamino)methyl-2-hydroxy-methylfuran wurde dann in einer Ausbeute von 54 % mit Cisteamin-hydrochlorid zu 2-[[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]thio]-äthanamin (Beispiel A der angeführten DE-OS) der Formel



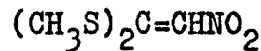
umgesetzt, welches eine wertvolle Zwischenverbindung in der Ranitidinsynthese darstellt. Diese Zwischenverbindung kann anschließend (Beispiel 15 der angeführten DE-OS) mit 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitroäthen der Formel

- 3 -



zu Ranitidin umgesetzt werden.

Andererseits kann die Zwischenverbindung auch zunächst mit 1,1-bis(Methylthio)-2-nitroäthen der Formel



zu N-[2-[[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]-thio]äthyl]-N'-methyl-thioharnstoff und dieser weiter mit Methylamin zur gewünschten Verbindung umgesetzt werden.

Ein Nachteil der bekannten Verfahren liegt darin, daß in der Stufe der Herstellung der Zwischenverbindung die Verwendung von Cisteamin-hydrochlorid, einer teuren Chemikalie, notwendig ist und daß die Ausbeuten in dieser Stufe niedrig sind. In der Endstufe der Umsetzung des Zwischenproduktes zu Ranitidin entsteht das giftige und unangenehm riechende Methylmercaptan, welches die Umwelt verschmutzt. Die Umsetzung nimmt außerdem lange Reaktionszeiten in Anspruch.

In der jüngeren DE-OS 3 100 364 ist zwar die Ersetzung von teurem Cisteamin durch das preiswertere 2-Chloräthylamin-hydrochlorid bzw. Äthylenimin als Schlüsselverbindung bei der Ranitidin-Synthese beschrieben, allerdings muß bei dieser Umsetzung die Ausgangsverbindung 5-(N,N-Dimethyl-

amino)methyl-2-hydroxymethylfuran zunächst zum entsprechenden Thiol, welches eines der Schlüsselzwischenprodukte ist, umgesetzt werden, wodurch die Synthese um zwei Stufen verlängert wird.

Die Schlüsselreaktion, d. h. die Umsetzung beider Zwischenverbindungen, 5-(N,N-Dimethylamino)methyl-2-thiomethylfurans in Form seines Oxalsäuresalzes mit 1-(2-Chloräthyl)-amino-1-methylamino-2-nitroäthens, ist äußerst langwierig.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens, mit dem man Ranitidin in guter Ausbeute, bei außerordentlich kurzen Reaktionszeiten und somit unter Einsparung von Energie herstellen kann.

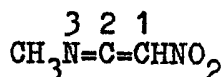
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Ranitidin unter Verwendung von preisgünstigem und leicht zugänglichem 2-Mercapto-äthanol, welches noch wesentlich billiger als 2-Chloräthylamin-hydrochlorid ist, anstelle von teurem Cisteaminhydrochlorid und unter Verlaufs der Schlüsselreaktion bei Raumtemperatur und Vermeidung der Entwicklung von toxischem Methylmercaptan herzustellen.

Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst. Dazu wird 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]-methyl]thio]äthanamin, hergestellt nach dem Verfahren,

- 5 -

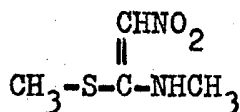
welches in unserer gleichzeitig eingereichten Patentanmeldung beschrieben ist, mit dem äußerst reaktiven 1-Nitro-3-methylketenimin (N-Methyl-nitroketenimin) der Formel



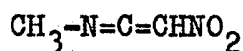
welches eine neue und in der Literatur noch nicht beschriebene Verbindung ist, zu Ranitidin umgesetzt.

Aus der Literatur (A. F. Ferris und B. A. Schultz, J. Org. Chem. 26 (1963), 71 - 74; C. G. Mc Carty et al, J. Org. Chem. 35 (1970), 2067 - 2069) ist die Methode der Eliminierung von Methyl-mercaptan aus den N-substituierten N'-Cyano-S-methyl-isothioharnstoffen zu Guanidin-Derivaten bekannt. Sie verläuft über die "in situ" entstandenen äußerst reaktiven N-Cyanocarbodiimide als Zwischenprodukte, die jedoch nicht beständig sind und somit nicht isoliert werden können und schwer zu charakterisieren sind.

Eine ähnliche Reaktion der Eliminierung von Methyl-mercaptan aus 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitroäthen der Formel



welche zum intermediären "in situ" entstandenen, äußerst reaktiven neuen 1-Nitro-3-methyl-ketenimin (N-Methylnitroketenimin) der Formel



- 6 -

führen würde, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden und ebensowenig ist eine solche Methode zur Synthese von Keteniminen bekannt. Gerade ein solcher Reaktionsverlauf wurde jedoch beim erfindungsgemäßen Verfahren überraschend festgestellt.

Die Schlüsselstufe im neuen erfindungsgemäßen Verfahren zur Synthese von Ranitidin stellt die Umsetzung von 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthanamin mit dem "in situ" gebildeten 1-Nitro-3-methyl-ketenimin dar. Die letztgenannte Verbindung wird dadurch gebildet, daß eine Lösung eines Schwermetallsalzes wie AgNO_3 , CuCl_2 , CuCl , HgCl_2 , ZnCl_2 usw. als Katalysator in einem organischen Lösungsmittel wie Methanol oder Acetonitril mit einer Lösung von 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitroäthen und Triäthylamin in demselben Lösungsmittel bei Raumtemperatur versetzt wird. Triäthylamin wird als Protonenakzeptor verwendet. Das sofort quantitativ ausfallende Metallmercaptid wird abfiltriert. Dadurch wird die Umweltverschmutzung durch das toxische Methylmercaptan beseitigt.

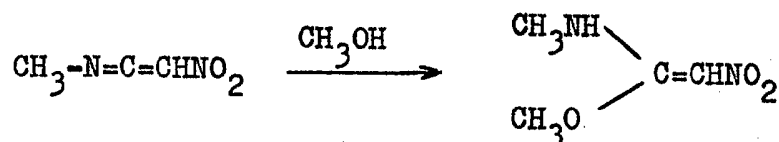
Die Reaktion verläuft äußerst schnell, innerhalb weniger Minuten, bei Raumtemperatur zu Ranitidin, wobei für eine hohe Ausbeute bei der Synthese und einem günstigen Reaktionsverlauf die Reihenfolge der Reagenzienzugabe, wie aus den Beispielen ersichtlich, wichtig ist.

Das "in situ" gebildete 1-Nitro-3-methyl-ketenimin kann durch das IR-Spektrum des Reaktionsgemisches, welches bei

- 7 -

2170 cm^{-1} eine für den Keteniminbereich ($\text{C}=\text{C}=\text{N}-$) charakteristische Absorption (2200 - 2050 cm^{-1}) aufweist, nachgewiesen werden.

Die Bildung von 1-Nitro-3-methyl-ketenimin kann indirekt mittels einer getrennten Umsetzung mit einem niederen Alkohol wie Methanol nachgewiesen werden. Dabei entsteht z. B. das neue Kristallin 1-Methoxy-2-methylamino-2-nitro-äthen



Es ist nämlich bekannt, daß Ketenimine mit Alkoholen schnell zu gut kristallisierten Produkten umgesetzt werden können.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert, jedoch in keiner Weise eingeschränkt.

Beispiel 1

N-[2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]-äthyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-äthendiamin (Ranitidin)

198 mg (2 mmol) CuCl werden in 25 ml Acetonitril gelöst. Diese Lösung wird unter Rühren innerhalb 5 Minuten tropfen-

- 8 -

weise mit einer Lösung von 428 mg (2 mMol) 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthanamin, 296 mg (2 mMol) 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitroäthen und 200 mg Triäthylamin in 10 ml Acetonitrol versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft, mit 30 ml Chloroform versetzt und dreimal mit je 20 ml wässrigen Ammoniak extrahiert. Die ammoniakalischen Extrakte werden verworfen. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft.

Es wird reines Ranitidin erhalten, welches hinsichtlich des Smp., IR, NMR und MS mit dem gemäß Beispiel 15 der DE-OS 2 734 070 erhaltenen Produkt identisch ist.

Beispiel 2

N-[2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]-äthyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-äthendiamin (Ranitidin)

340 mg (2 mMol) AgNO_3 werden in 12 ml Methanol gelöst. Diese Lösung wird innerhalb 5 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 214 mg (1 mMol) 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthanamin, 163 mg (1,1 mMol) 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitroäthen und 100 mg Triäthylamin versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit 20 ml Chloroform versetzt und mit 15 ml HCl (1:1) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit NaHCO_3 neutralisiert und zweimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden

mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es wird reines Ranitidin erhalten. Das Produkt ist hinsichtlich des Smp., IR, NMR und MS mit dem gemäß Beispiel 15 der DE-OS 2 734 070 erhaltenen Produkt identisch.

Beispiel 3

Nachweis von 1-Nitro-3-methyl-ketenimin im Reaktionsgemisch

Bildung von 1-Methoxy-1-methylamino-2-nitroäthen

170 mg (1 mMol) AgNO_3 werden in 6 ml Methanol gelöst. Diese Lösung wird mit 30 mg (0,2 mMol) 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitroäthen und anschließend mit 100 mg Triäthylamin versetzt. Es scheidet sich sofort Silbermercaptid aus. Der Niederschlag wird filtriert, das Filtrat eingedampft und das Produkt durch Zugabe von 2 ml Isopropanol kristallisiert. Es entsteht 1-Methoxy-1-methylamino-2-nitroäthen mit hoher Ausbeute (90 %), Smp. 98 - 103 °C. Nach Umkristallisierung aus abs. Äthanol Smp. 112 °C bis 114 °C.

Analyse für $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$:

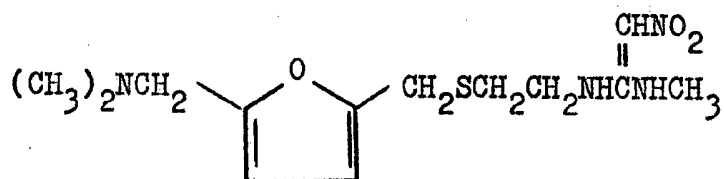
ber.:	C	36,36 %	H	6,10 %	N	21,20 %
gef.:	C	36,13 %	H	6,24 %	N	21,30 %

M = 132

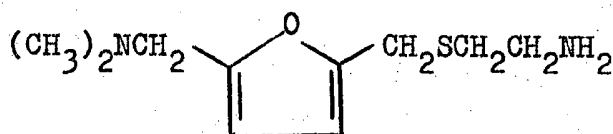
NMR(CDCl_3): 7,0 und 7,1 (zwei s, NHMe; 6,16 (s, OMe); 3,36 (s, CH), 1,4 (breit, NH-).

Erfindungsanspruch

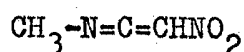
1. Verfahren zur Herstellung von N-[2-[[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-äthendiamin der Formel



und seinen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, gekennzeichnet dadurch, daß man 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]äthanamin der Formel

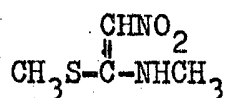


mit 1-Nitro-3-methyl-ketenimin der Formel



bei Raumtemperatur umgesetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß 1-Nitro-3-methyl-ketenimin "in situ" durch Umsetzung einer Lösung von 1-Methylthio-1-methylamino-2-nitro-äthen der Formel



in einem polaren organischen Lösungsmittel mit der Lösung eines Schwermetallsalzes in demselben Lösungsmittel in Anwesenheit eines Protonenakzeptors bei Raumtemperatur gebildet wird.

3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man als polares organisches Lösungsmittel Methanol oder Acetonitril verwendet.
4. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man als Schwermetallsalz AgNO_3 , CuCl_2 , CuCl , HgCl_2 oder ZnCl_2 verwendet.
5. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man als Protonenakzeptor Triäthylamin verwendet.