



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

234 470

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 07 10 83

(21) (PV 7384-83)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 307/52

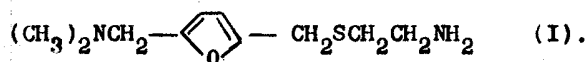
(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 01 03 87

(75)
Autor vynálezu VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 5-dimethylaminomethyl-2- [(2-aminoethyl)thiomethyl]-furanu

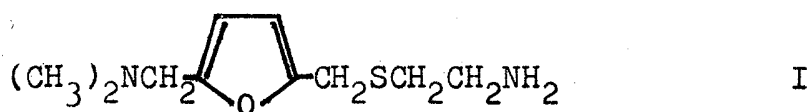
Vynález se týká způsobu přípravy
5-dimethylaminomethyl-2- [(2-aminoethyl)
thiomethyl]-furanu vzorce I jako důleži-
tého meziprojektu při výrobě některých
synthetických léčiv



Tato látka se připraví z 5-dimethylami-
nomethyl-2-furanylmethylisothiuronium-
chloridu, který se nejprve hydrolysuje
v prostředí nižších alkoholů roztoky al-
kalických hydroxidů, nejlépe sodného ne-
bo draselného a vzniklá alkalická sůl
5-dimethylaminomethyl-2-furanmethanthio-
lu se kondenzuje s 2-halogenethylaminy,
kde halogen značí chlor nebo brom, při-
čemž se tak v nepřetržitém sledu dvou
reakcí získá žádaný amin vzorce I ve
výtěžcích, dosahujících podle způsobu
provedení 86 až 95 % v průměru na jeden
reakční stupeň.

234 470

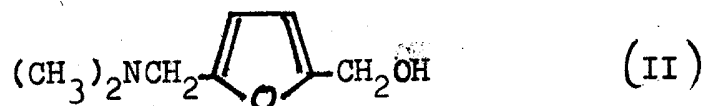
Vynález se týká způsobu přípravy 5-dimethylamino-methyl-2[(2-aminoethyl)thiomethyl]-furanu vzorce I



Látka vzorce I podle vynálezu je klíčovým mezi-
produktem při synthese N-{2-[[(5-dimethylaminomethyl)-
2-furanyl]-methylthio]ethyl}-N'-methyl-2-nitro-1,1-
ethendiaminu. Tato látka je známa pod mezinárodním
názvem ranitidin a byla poprvé popsána v roce 1978 (B.J.
Price a spol.: DOS 2,734.070). Náleží do skupiny selek-
tivních H₂-antagonistů a způsobuje tak inhibici sekrece
žaludeční šťávy, vyvolanou podrážděním histaminových
H₂-receptorů.

V důsledku toho se ranitidinu používá, převážně
ve formě solí, zvláště hydrochloridu, s úspěchem k
léčbě chorob žaludečních vředů jakož i duodenálních
vředů, dále při patologických hypersekrečních stavech
a pod.

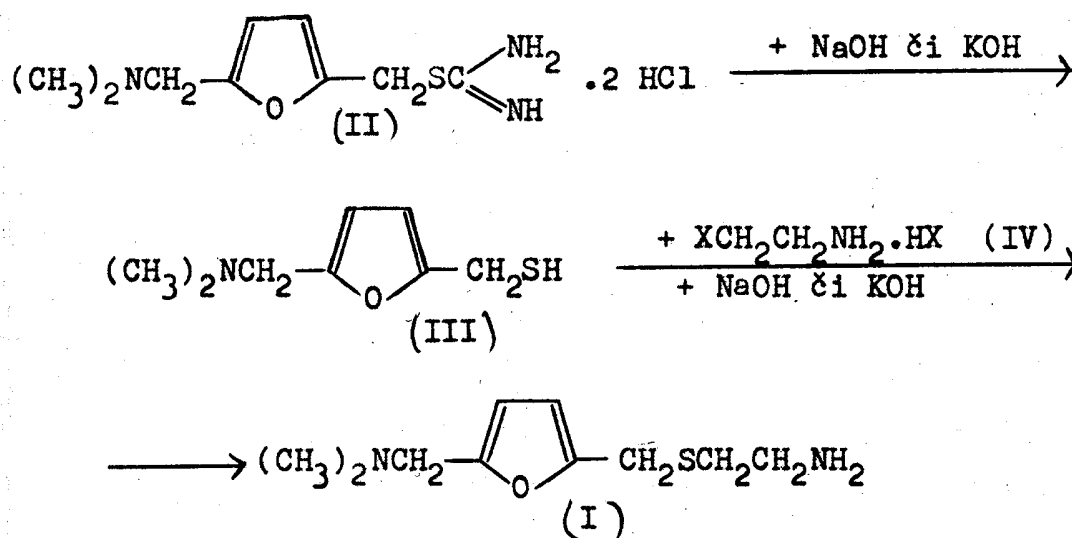
Podle původního patentu (DOS 2,734.070) se látka vzorce I získává kondensací 5-dimethylaminomethyl-2-furanmethanolu ^{vzorce} (II) s hydrochloridem cysteaminu s výtěžky 36 až 54% podle způsobu provedení.



Nevýhodou tohoto způsobu je nutnost použití hydrochloridu cysteaminu, který je velice drahý a vlivem snadné oxidovatelnosti vzdušným kyslíkem málo stálý. Jeho příprava, spočívající většinou v reakci sirovodíku s ethyleniminem (na př. W.O. Foye a spol.: J.Pharm.Sci. 51, 168, 1962) je technologicky i časově značně náročná, výtěžky jsou nízké a značně kolísavé a především pak vychází ze značně drahého, silně toxického a explosivního ethyleniminu.

Účelem tohoto vynálezu proto bylo nalezení nového způsobu přípravy látky vzorce I, který by nevyžadoval použití cysteaminu ani jiné sloučeniny, k jejíž přípravě by bylo nutno v některé fázi syntesy použít ethyleniminu, čímž by bylo docíleno jednak pozitivního ovlivnění ekonomických ukazatelů a současně by byla eliminována práce s ethyleniminem, jehož nevýhody byly výše označeny.

Princip nyní navrženého řešení tohoto problému je vyjádřen následujícím schématem:



Podle tohoto vynálezu se 5-dimethylaminomethyl-2-furanylmethylisothiuroniumchlorid vzorce II (na př. R.Toso se sp.: Acta Pharm.Jugoslav. 31, 117, 1981) alkalicky hydrolysuje na 5-dimethylaminomethyl-2-furanylmethanthiol vzorce III, jenž se přebytkem alkálií převede na alkalický thiolát a ten se přímo kondensuje se solemi 2-halogenethylaminů IV (X = Cl nebo Br) za přítomnosti alkalického hydroxidu na žádaný amin I, jenž se tak získá v jediné operaci.

Postup podle vynálezu spočívá v tom, že se isothiuroniová sůl vzorce II v prostředí nižšího alkoholu s 1 až 3 uhlíkovými atomy hydrolysuje v atmosféře dusíku varem s alkoholickým nebo vodným roztokem přebytečného alkalického hydroxidu za vzniku alkalické soli thiolu III. K reakční směsi, ochlazené na teplotu 0 až 30 °C, se pak přidá pevná sůl 2-halogenethylaminu IV, s výhodou hydrochlorid 2-chlorethylaminu (IV, X = Cl) nebo hydrobromid 2-bromethylaminu (IV, X = Br), nebo její alkoholický roztok, a vzniklá suspenze se míchá nejprve za uvedené teploty a pak za teploty

45 až 60 °C a po jejím ochlazení se vyloučené anorganické soli odfiltrují. Filtrát se odpařením zbaví rozpouštědel a odparek se buď rozmíchá mezi organické rozpouštědlo, s výhodou benzen nebo toluen, a mezi koncentrovaný vodný roztok alkalického uhličitanu nebo hydroxidu, s výhodou sodného nebo draselného, nebo se odparek rozmíchá pouze s organickým rozpouštědlem. Rozpouštědlový podíl se po oddělení zfiltruje, rozpouštědlo se odpaří a zbylý olej se podrobí vakuové destilací, čímž se získá žádaný amin I ve výtěžku 74 až 91 %.

Potřebný hydrochlorid 2-chlorethylaminu se získá ve výtěžku až 95% z ethanolaminu po převedení na hydrochlorid působením thionylchloridu (K.Ward, Jr.: J.Am.Chem.Soc. 57, 915, 1935; G.W.Raizis a L.W.Clemence: J.Am.Chem.Soc. 63, 3126, 1941; P.D.Jones se sp.: J.Org.Chem. 9, 125, 1944 a j.), hydrobromid 2-bromethylaminu lze připravit přímo z ethanolaminu varem s 48%ní kyselinou bromovodíkovou ve výtěžcích nad 90% (F.Cortese se sp.: Org.Synth., Coll.Vol. 2, 91, 1946, a j.).

Výhody postupu podle tohoto vynálezu lze shrnout především do těchto bodů:

- a) Odpadá práce s toxickým a explosivním ethylenimínem jakož i se sirovodíkem;
- b) není nutno pracovat s basami thiolu III a halogenethylaminů, jejichž izolace vzhledem k vysoké rozpustnosti jak solí tak basí ve vodě je spojena se značnými ztrátami.

Volný thiol III se krom toho snadno vzdušným kyslíkem oxida-
duje na disulfid, který je pro reakci bezcenný a představu-
je další ztráty. Base 2-halogenethylaminů IV ($X = Cl$ či Br)
jsou thermolabilní a velice nestálé, neboť již v krátké do-
bě podléhají autokondensaci a polymeraci (na. př. G.D.Jones
se sp.: J.Org.Chem. 2, 125, 1944). Nadto jsou tyto base
škodlivé zdraví, protože jde o látky stužkově blízké du-
síkatému yperitu.

Skutečnost, že uvedené nedostatky jsou podle tohoto
vynálezu prakticky eliminovány, umožňuje vysokou výtěžnost
aminu vzorce I, zvyšuje značně bezpečnost při práci tím že
odstraňuje nutnost zacházení s látkami ohrožujícími zdraví
a snižuje energetickou náročnost popsaného procesu.

Následující příklady popisují pouze některé možnosti
způsobu provedení přípravy látky vzorce I a vynález nijak
neomezují.

Příklad 1

Ke směsi 40 g isothiuroniové soli II a 280 ml methanolu se
v atmosféře dusíku přikape roztok 40,3 g 85%ního hydroxidu
draselného v 160 ml methanolu, směs se zahřívá za míchání
5 hod. na teplotu zpětného toku, ochladí se na 20 °C a při-
sype se 16,2 g hydrochloridu 2-chlorethylaminu. Míchá se
nejprve 45 min. při teplotě místnosti a pak 1 hod. při
45 až 55 °C, pak se ochladí, vyloučené soli se odfiltrují
a filtráty ve vakuu odpaří. Odparek se rozmíchá mezi nasy-
cený roztok uhličitanu draselného a 200 ml etheru, orga-
nický podíl se oddělí a extrakce se ještě dvakrát opakuje.
Spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, ether
se odpaří a zbylá kapalina se destiluje. Získá se 22,1 g

frakce o t.v. 127 až 130 °C/100 Pa, což odpovídá výtěžku 74% žádaného aminu I, v průměru 86% výtěžek na jeden reakční stupeň.

Příklad 2

20 g isothiuroniové soli II se rozmíchá v 125 ml methanolu, v atmosféře dusíku se přikape roztok 16 g 85%ního hydroxidu draselného v 75 ml methanolu a směs se zahřívá 5,5 hod. na teplotu zpětného toku. Po ochlazení se přilije roztok 4,5 g hydroxidu draselného v 20 ml methanolu, za míchání se přikape roztok 14,3 g hydrobromidu 2-bromethylaminu ve 35 ml methanolu, míchá se 30 min. při teplotě místnosti a pak 40 min při teplotě 45 až 50 °C, suspence se ochladí, bromid draselný se odfiltruje a z filtrátů se methanol odpaří. Odparek se rozmíchá s benzenem, suspence se zfiltruje, filtráty se odpaří a zbylá kapalina se destiluje. Získá se 12,1 g frakce o t.v. 133 až 137 °C/140 až 150 Pa, $n_D^{25} = 1,5300$, což odpovídá výtěžku 80,9% a tedy v průměru výtěžku 90% na jeden reakční stupeň.

Příklad 3

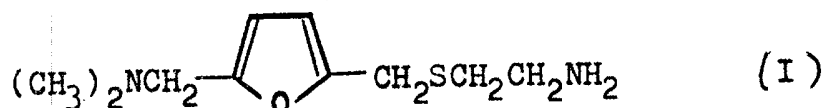
567 g isothiuroniové soli II se suspenduje v 3400 ml 2-propanolu, v atmosféře dusíku se přikape za míchání roztok 397 g hydroxidu sodného ve 400 ml vody, směs se zahřívá 5,5 hod. na teplotu zpětného toku, ochladí na 24 až 27 °C, přisype se 232 g hydrochloridu 2-chlorethylaminu, míchá se 50 min. při teplotě místnosti a pak dalších 60 min při teplotě 50 až 55 °C a nechá se přes noc stát. Vyloučené soli

se odsají, promyjí 2-propanolem, filtráty se odpaří, odparek se rozmíchá s 1200 ml toluenu a zbytek nerozpuštěných solí se odfiltruje. Po odpaření rozpouštědla se zbylá kapalina podrobí destilaci. Získá se tak 386 g frakce o t.v. 138 až 142 °C/133 až 200 Pa, $n_D^{24} = 1,5301$, což odpovídá výtěžku 91,0% a tedy průměrnému výtěžku 95,4% na jeden reakční stupeň.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

234 470

Způsob přípravy 5-dimethylaminomethyl-2-[(2-aminoethyl)-thiomethyl]-furanu vzorce I



vyznačený tím, že se 5-dimethylaminomethyl-2-furanylmethylisothiuroniumchlorid zahřívá v atmosféře dusíku a v prostředí nižšího alkoholu s 1 až 3 uhlíky atomy na teplotu zpětného toku s vodným nebo alkoholickým roztokem alkalického hydroxidu, s výhodou sodného nebo draselného, při čemž se vzniklý 5-dimethylaminomethyl-2-furanmethanthiol, převedený přebytkem alkálií na svou alkalickou sůl, nechá reagovat přímo v suspensi za teploty 45 až 60 °C s pevnými solemi 2-halogenethylaminů, kde halogen značí chlor nebo brom, nebo s jejich alkoholickými roztoky, při čemž se po odstranění anorganických solí žádaný amin vzorce I izoluje vytřepáním do organického rozpouštědla, s výhodou benzenu, toluenu nebo etheru, jeho roztok se po oddělení a filtraci odpaří a amin vzorce II se vyčistí destilací ve vakuu.