



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91110543.3

[51]Int.Cl⁶

C07D405 / 14

[45]授权公告日 1996 年 9 月 25 日

[24]颁证日 96.6.29

[21]申请号 91110543.3

[22]申请日 91.11.9

[30]优先权

[32]90.11.9 [33]HU[31]7073 / 90

[73]专利权人 格德昂·理查德化学工厂股份公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72]发明人 A·杰曾兹基 B·罗森兹

M·C·N·科耶 L·戈多

B·斯蒂夫凯 T·本兹卡

L·赫尔曼 G·哈瓦斯 P·卡尔文

L·斯蒂芬 G·梅吉瑞

/ / (C07D405 / 14,307 : 00,205 : 00)

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

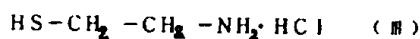
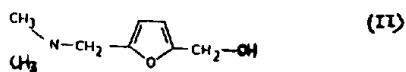
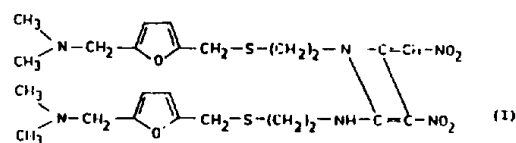
代理人 董嘉扬

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的双烯酮亚胺衍生物的制备方法

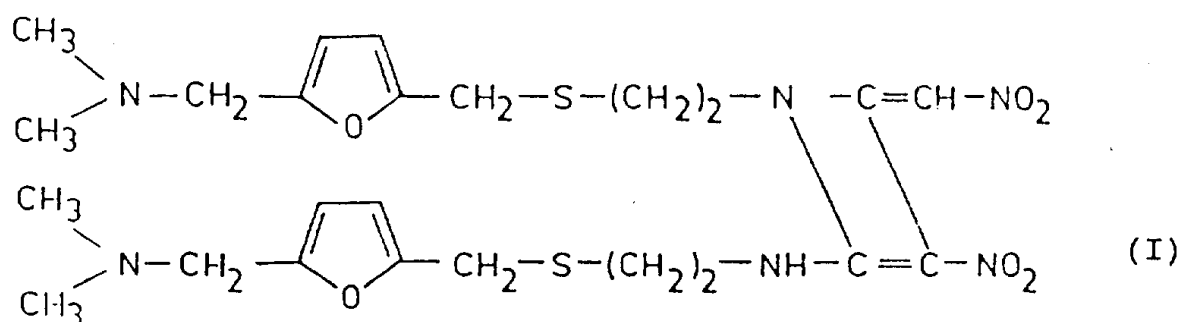
[57]摘要

式(I)所示新的双烯酮亚胺衍生物的制备方法,它包括将式(II)的糖醇衍生物与式(III)的半胱胺盐酸盐反应,然后与无机碱反应,再与式(IV)化合物反应,从反应混合物中除去未反应的式(IV)化合物,再在碱存在下将锌盐加到溶于C₁₋₄烷醇介质的剩余物中。该衍生物是合成雷尼替丁的关键中间体。

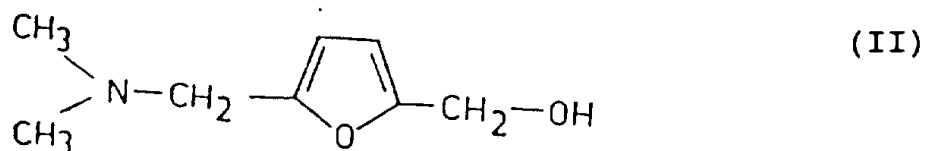


权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物 1- {2- [(5-N,N-二甲氨基甲基-2-呋喃基)-甲硫基]乙基} -2- {2- [(5-N,N-二甲氨基甲基-2-呋喃基)甲硫基]-1-乙氨基} -3-硝基-4-亚甲基硝基-2-氮杂环丁烯的制备方法,



该方法包括将式(II)的糠醇衍生物



与式(III)的半胱胺氢氯化物反应



然后与无机碱反应, 再与式(IV)的 1-硝基-2,2-二(甲硫基)乙烯反应,



从反应混合物中除去未反应的式(IV)硝基化合物，再在碱存在下将锌盐加到溶于 C_{1-4} 烷醇介质的剩余物中。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中包括用氯化锌或硫酸锌作为锌盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中包括在有机碱存在下进行与锌盐的反应。

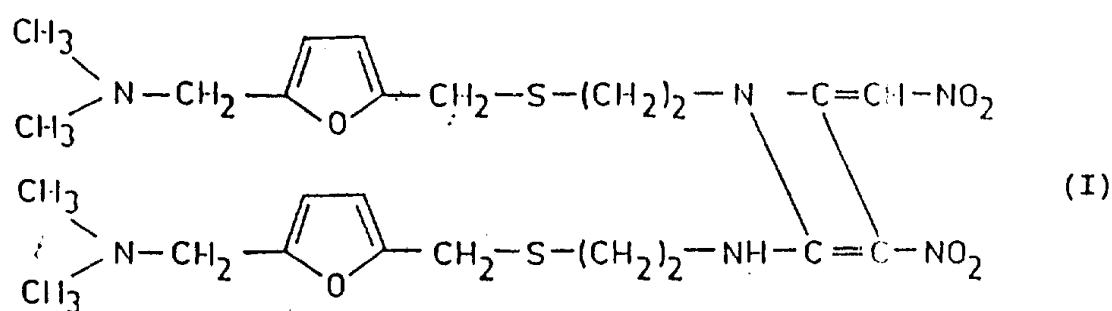
4. 根据权利要求 3 的方法，其中包括用叔胺作为有机碱。

5. 根据权利要求 4 中的方法，其中包括用三乙胺作为叔胺。

新的双烯酮亚胺衍生物的

制备方法

本发明涉及新的式 (I) 的双烯酮亚胺衍生物及其制备方法,



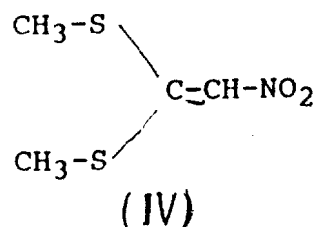
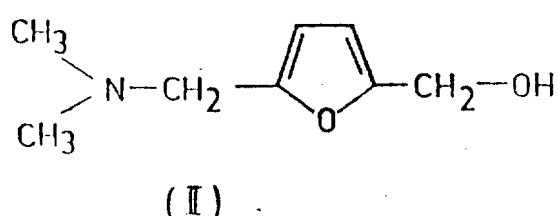
化学名为 1-[2-[(5-N, N-二甲氨基甲基-2-呋喃基)-甲硫基]乙基]-2-[2-[(5-N, N-二甲氨基甲基-2-呋喃基)-甲硫基]-1-乙氨基]-3-硝基-4-亚甲基硝基-2-氮杂环丁烯 (以下简称双烯酮亚胺化合物)

本发明式 (I) 的新的双烯酮亚胺化合物迄今为止在文献中尚未见过报导。在合成被称为 H-2 受体拮抗剂的 1-[2-[(5-二甲氨基甲基-2-呋喃基) 甲硫基]-氨基]-1-甲氨基-2-硝基乙烯 (商品名为雷尼替丁) 过程中, 式 (I) 化合物是有价值的中间体。

本发明的目的是为合成上述阻断 H-2 受体的雷尼替丁提供新的关键的中间体, 该中间体可采用便于以工业规模进行的单独的工

艺方法来制备，另外，该中间体可经一简单步骤生成所需要的H-2受体拮抗剂。

在发明人的研究中已经认识到本发明的目的可通过下列方法达到，将式(II)的糠醇衍生物



与式(III)的半胱胺氢氯化物反应之后，



再与式(IV)的1-硝基-2,2-二(甲硫基)乙烯反应，随后除去未反应的硝基化合物，再将混合物与溶在烷醇中的锌盐反应。用这种方法即得到式(I)的新的双烯酮亚胺化合物。

式(I)的新化合物可简单地以单独步骤转化为雷尼替丁，产率几乎为100%。

因此，本发明还涉及式(I)化合物的制备方法，该方法包括将式(II)的糠醇衍生物与式(III)的半胱胺氢氯化物反应，然后与无机碱反应，再与式(IV)的硝基化合物反应，从反应混合物中除去未反应的式(IV)的硝基化合物后，将锌盐加到有碱存在的溶于C₁₋₄烷醇介质的剩余物中。

根据本发明方法的较好的实施方案，选氯化锌或硫酸锌为锌

盐。

根据本发明方法的另一个实施方案，与锌盐的反应可在有机碱（合适的有叔胺）存在下进行；三乙胺是优选的叔胺。

本发明方法的优点在于可采用简单的工艺过程制备式（I）的有价值的新的关键中间体，而且该方法特别适用于工业规模。

用UV、IR和NMR光谱法测定新的式（I）化合物的结构。

下面非限制性的实施例将更详细地解释本发明。

实施例

将87克（0.56摩尔）式（II）的4-二甲氨基甲基糠醇和51.8克（0.46摩尔）式（III）的半胱胺氢氯化物一部分一部分地加到36克浓盐酸水溶液中，在室温搅拌反应混合物48小时。加入92毫升乙醇后，加热混合物至沸点，然后再冷却至室温（25℃），再加入132克20%氢氧化钠水溶液至相同温度。

将棕色油状物萃取到270毫升甲苯中。分离后，水相用80毫升甲苯洗涤，用15克无水硫酸钠干燥合并的甲苯溶液，然后用9克1：1的硅藻土与活性炭的混合物澄清。

过滤以后，加入61.8克（0.374摩尔）式（IV）的1-硝基-2,2-二（甲硫基）-乙烯（其一半可以再利用的形式从反应混合物回收），反应混合物回流1小时，然后冷却至室温，先用二份150毫升0.1N盐酸萃取二次，再用160毫升

0.1 N 盐酸萃取一次。用薄层色谱法检测经萃取除去未反应的硝基化合物是否完全。如果反应不完全，另用 20 毫升 0.1 N 盐酸溶液再进行萃取。加入 0.2 N 氢氧化钠水溶液使盐酸溶液的 PH 值调至 7.5 至 8 后，可回收 23.5 克式 (IV) 的 1-硝基-2, 2-二(甲硫基)乙烯。用 400 毫升甲醇萃取甲苯溶液。

然后，将 200 克氯化锌溶于 2,000 毫升甲醇中，再在室温下将上述 400 毫升甲醇萃取物滴加到该溶液中。加入 100 克三乙胺后，在 40℃ 搅拌反应混合物 18 小时。

接着用 25 克活性炭和 25 克硅藻土澄清混合物 30 分钟，过滤后，在 10^{-4} 兆帕减压下、在氮气氛下于 20℃ 蒸发所得的溶液至原体积的三分之一，然后冷却至 -15℃。滤掉固体沉淀物后，将油状剩余物保持在 100 帕减压下直到其重量在 2 小时后保持不变。用此方法，得到 50 克产物（计算的硝基化合物的产率为 79.5%），熔点：-39℃ 至 -35℃（超过 176℃ 分解）。

UV ($\lambda_{\max}$): 331.6 nm

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

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 2.25 (s, 12H, 二个 $-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)

2.75 (t, 4H, 二个 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

3.53 (s, 4H, 二个 $-\text{CH}_2-\text{S}-$)

3.60 (m, 4H, 二个 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$)

3.80 (s, 4H, 二个 $-\text{N}-\text{CH}_2-$)

6.20 (s, 4H, 二个 链烯基)

6.80 (s, 4H, $>\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$).