

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152043 B



- (21) Patentansøgning nr.: 2065/82
- (22) Indleveringsdag: 06 maj 1982
- (41) Alm. tilgængelig: 08 nov 1982
- (44) Fremlagt: 25 jan 1988
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 07 maj 1981 GB 8113944

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 307/52

- (71) Ansøger: \*GLAXO GROUP LIMITED; Clarges House; 6/12 Clarges Street; London; W1Y 8DH, GB
- (72) Opfinder: John Watson \*Clithero; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et ranitidin

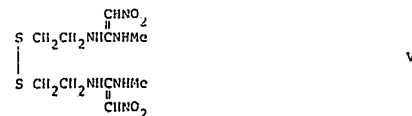
(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 1565966  
US pat. nr. 4157340

(57) Sammendrag:



hvor L betegner en fraspaltelig enhed som ovenfor defineret, efterfulgt af reaktion med methylamin, hvorved fås et disulfid med formelen V



2065-82

Der fremstilles ranitidin ved omsætning af cystamin med formelen II



enten med en nitroethenamin med den almene formel III

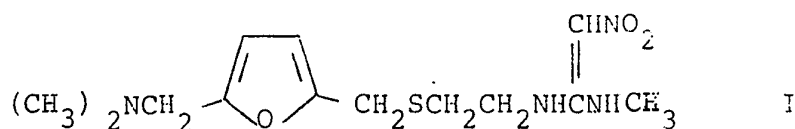


hvor L betegner en fraspaltelig enhed såsom alkylthio, fx methylthio, eller med en forbindelse med den almene formel IV

som derefter omsættes med 5-[[dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol under sure betingelser.

DK 152043 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af furanderivatet med formlen I

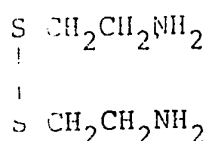


5 eller syreadditionssalte deraf, der er kendt som ranitidin, og som er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.565.966 som en kraftig og selektiv  $\text{H}_2$ -antagonist.

I ovennævnte GB patentskrift nr. 1.565.966 beskrives der forskellige metoder til fremstilling af ranitidin. Således beskriver eksempel 20 fremstilling af ranitidin ved, at 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol omsættes med N-(2-mercaptoethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin. Endvidere beskriver US patentskrift nr. 4.157.340 og  
 10 GB patentskrift nr. 2.035.313 mellemprodukter samt beslægtede processer til fremstilling af  $\text{H}_2$ -antagonister med en sidekædet struktur, der er beslægtet med ranitidins struktur. Ved disse processer fremstilles den nødvendige mercaptoforbindelse ved, at det tilsvarende  
 15 disulfid reduceres ved behandling med fx natronborhydrid eller ved hydrogenolyse.

Det har nu overraskende vist sig, at det ovennævnte hydroxymethylfuran derivat er i stand til at reagere direkte med et til den ovennævnte thiol svarende disulfid til dannelse af ranitidin, hvilket overflødiggør reduktion af disulfidet.  
 20

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er således ejendommelig ved, at cystamin med formlen II



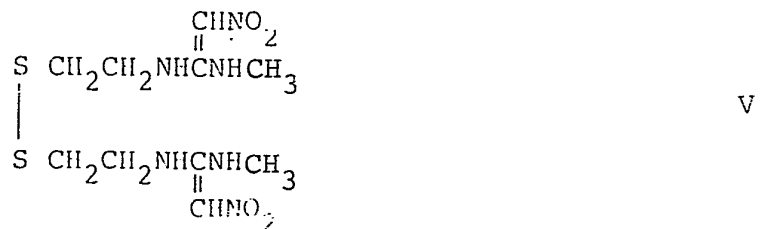
omsættes enten med en nitroethenamin med den almene formel III



hvor L betegner en fraspaltelig enhed såsom alkylthio, fx methylthio, eller med en forbindelse med den almene formel IV



5 hvor L betegner en fraspaltelig enhed som ovenfor defineret, efterfulgt af omsætning med methylamin, hvorved fås et disulfid med formelen V



som derefter omsættes med 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol under sure betingelser, hvorpå den dannede forbindelse med formlen I eventuelt omdannes til et syreadditionssalt deraf.

Omsætningen af disulfidet med formlen V med 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol udføres under sure betingelser og bekvemt ved en temperatur i området 0-100°C. Egnede syrer omfatter mineralsyrer såsom salt- eller svovlsyre, idet saltsyre foretrækkes. Omsætningen udføres fortrinsvis i nærværelse af koncentreret saltsyre, bekvemt ved en begyndelsestemperatur på 0-4°C efterfulgt af opvarmning i en kort periode til fx 90-100°C. Alternativt kan omsætningen udføres i nærværelse af en vandig syre, fx 5M saltsyre eller 5N svovlsyre, fortrinsvis med opvarmning, fx til en temperatur i området 35-50°C.

Til fremstilling af mellemproduktet disulfid med formlen V omsættes cystamin fortrinsvis med nitroethenaminen med den almene formel III. Denne omsætning kan udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel såsom acetonitril eller fortrinsvis vand og bekvemt ved en temperatur i et område på fra 0°C til stuetemperatur. Alternativt kan cystamin omsættes med en forbindelse med den almene formel IV under de ovennævnte betingelser efterfulgt af omsætning med methylamin ved en temperatur på fra stuetemperatur til tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved stuetemperatur.

Cystamin kan bekvemt dannes in situ ud fra et salt såsom dihydrochloridet fx ved omsætning med en base såsom kaliumhydroxid.

Når L i forbindelserne med den almene formel III eller IV betegner alkylthio, er det ønskeligt at lade en stadig strøm af en gas såsom nitrogen eller luft passere gennem reaktionsblandingen under fremstillingen af disulfidet.

Når furanderivatet med formlen I er vundet, kan det, om ønsket, omdannes til et syreadditionssalt, fx et hydrochlorid, på kendt måde. Således kan fx hensigtsmæssige mængder af den frie base med formlen I og en syre, fx saltsyre, blandes i ét eller flere opløsningsmidler, fx en alkohol såsom ethanol, eller en ester såsom ethylacetat.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er fordelagtig ved, at der anvendes billige og lettilgængelige udgangsmaterialer, og disulfidmellemproduktet med formlen V kan nemt isoleres i ren krystallinsk form.

- 5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

#### EKSEMPEL 1

N-[2-[[5-[(Dimethylamino)methyl]-2-furanylmethyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

- 10 a) N,N'-bis-[Thio(2,1-ethandiyl)]bis(N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin)

Til en omrørt opløsning af 6,75 g 2,2'-dithiobisethanamin-dihydrochlorid og 3,37 g kaliumhydroxid i 150 ml vand ved 0-4°C sættes fint pulveriseret N-methyl-(1-methylthio)-2-nitroethenamin (8,98 g). En hurtig luftstrøm lades passere gennem den iskolde blanding i 2 timer og i yderligere 2 timer, efter at blandingen har nået stuetemperatur. Det udskilte hvide bundfald frafiltreres, vaskes med vand, ethanol og ether og tørres, hvorved fås titelforbindelsen (8,53 g), smeltepunkt 205-207°C, sønderdeling.

- 20 Analyse:

Beregnet for  $C_{10}H_{20}N_6O_4S_2$ : C 34,1 H 5,7 N 23,8

Fundet: C 34,3 H 5,7 N 23,3.

b) N-[2-[[5-[(Dimethylamino)methyl]-2-furanylmethyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

- 25 Til en opløsning af 1,72 g 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol i 2,2 ml 5M saltsyre ved stuetemperatur sættes 1,76 g N,N'-bis[thio(2,1-ethandiyl)]bis(N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin) og 10 ml 5M saltsyre. Efter opvarmning ved 40-45°C i 23,5 timer tilsættes 120 ml

tetrahydrofuran og et overskud af vandfrit natriumcarbonat. Blandingen lades henstå ved stuetemperatur i 25,5 timer, hvorefter den filtreres, og filtratet inddampes i vakuum, hvorved fås 2,8 g af en olie. Denne chromatograferes på siliciumdioxid med methanol/0,88%'s ammoniak i forholdet 200:1, og den produktholdige del af eluatet inddampes i vakuum, hvorved fås 0,37 g af en olie. Det faste stof, der udskilles ved krystallisering af 4-methylpentan-2-on, filtreres, vaskes med 4-methylpentan-2-on, isopropylacetat og ether, hvorved fås titelforbindelsen (0,09 g), smeltepunkt 67,5-69°C, der ikke sænkes ved blanding med en prøve, der er fremstillet i henhold til den i eksempel 15 i britisk patentskrift nr. 1.565.966 beskrevne metode.

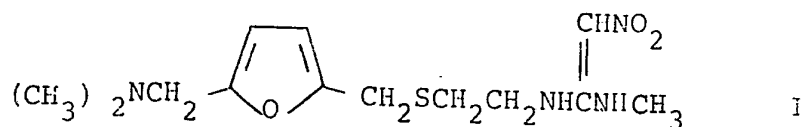
## EKSEMPEL 2

N-[2-[[5-[(Dimethylamino)methyl]-2-furanylmethyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

- 15 Til en omrørt opløsning af 1,76 g N,N'-bis[thio(2,1-ethandiyl)]bis-(N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin) i 12 ml koncentreret saltsyre afkølet i is sættes 1,72 g 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol. Blandingen holdes ved 0-4°C i 64,5 timer, og der tilsættes en yderligere mængde 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol (1,4 g).
- 20 Blandingen opvarmes ved 98-100°C i 15 minutter, og opløsningen neutraliseres med natriumbicarbonat. Der tilsættes et overskud af vandfrit natriumcarbonat og 100 ml tetrahydrofuran, og efter 3 timer filtreres blandingen, og filtratet inddampes i vakuum, hvorved fås en mørk olie. Denne olie opløses i 15 ml 4-methylpentan-2-on, og der tilsættes affarvningskul, før opløsningen opvarmes til 98-100°C og filtreres. Filtratet inddampes i vakuum, og den olieagtige remanens blandes med 10 ml vand ved 60°C. Blandingen behandles med affarvningskul, og opløsningen filtreres. Filtratet inddampes til tørhed i vakuum, hvorved fås en olie (0,73 g) bestående af titelforbindelsen.
- 30 Tyndtlagschromatografi på siliciumdioxid; methanol:0,88%'s ammoniak (200:1),  $R_f$ -værdi 0,45. I overensstemmelse med en prøve, som er fremstillet ved den i eksempel 15 i britisk patentskrift nr. 1.565.966 beskrevne metode.

## PATENTKRAV

## 1. Fremgangsmåde til fremstilling af ranitidin med formel I



eller syreadditionssalte deraf

kendetegnet ved, at cystamin med formel II



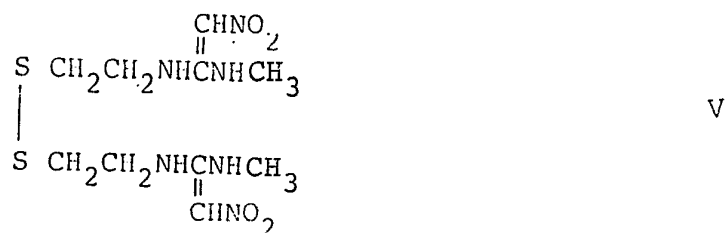
## 5 omsættes enten med en nitroethenamin med den almene formel III



hvor L betegner en fraspaltelig enhed, eller med en forbindelse med den almene formel IV



hvor L betegner en fraspaltelig enhed, efterfulgt af omsætning med methylamin, hvorved fås et disulfid med formlen V



5 som derefter omsættes med 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol under sure betingelser, hvorpå den dannede forbindelse med formlen I eventuelt omdannes til et syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen mellem disulfidet med formlen V og 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol udføres ved en temperatur på 0-100°C.

10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,

k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen mellem disulfidet med formlen V og 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol udføres i nærværelse af saltsyre.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3,

15 k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen mellem disulfidet med formlen V og 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol udføres i nærværelse af koncentreret saltsyre ved en begyndelsestemperatur på 0-4°C efterfulgt af opvarmning i en kort periode ved 90-100°C.

5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4,

20 k e n d e t e g n e t ved, at cystamin omsættes med en nitroethenamin med den almene formel III, og at denne reaktion udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5,  
k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er vand.
7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-6,  
k e n d e t e g n e t ved, at L i forbindelserne med den almene  
5 formel III eller IV betegner alkylthio, og at en stadig strøm af gas  
lades passere gennem reaktionsblandingen under fremstillingen af di-  
sulfidet.
8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7,  
k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen I omdannes  
10 til et syreadditionssalt.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 8,  
k e n d e t e g n e t ved, at syreadditionssaltet er hydrochloridet.