



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

89596

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 10 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 307/52

(21) Patentihakemus - Patentansökning	863651
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	10.09.86
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	10.09.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.03.87
(44) Nähtävöskäpanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.09.85 DK 4384/85 P	

(71) Hakija - Sökande

1. A/S Gea Farmaceutisk Fabrik, Holger Danskesvej 89, 2000 Frederiksberg, Danmark, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Alhede, Boerge, Rypelyngvej 8, 2670 Greve Strand, Danmark, (DK)
2. Clausen, Finn Priess, Enevangelen 77, 3450 Allerød, Danmark, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä ranitidiinin tai sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ranitidin eller syraadditionssalter därav

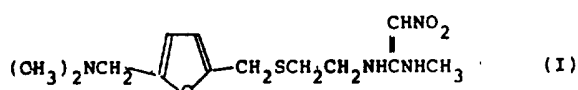
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Compendium of Organic Synthetic Methods, Louis S. Hegedus ja/och Leroy Wade, osa 3,
Wiley-Interscience USA 1977 sivu 150

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

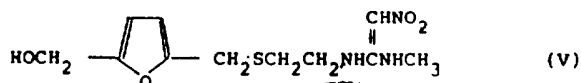
Menetelmä ranitidiinin ja sen happoadditiosuolojen
valmistamiseksi.

Ranitidiinia, jonka kaava on (I)



valmistetaan muuttamalla

N-/2-///5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli/-metyyli/-
tio/-etyyli/-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini,
jonka kaava on



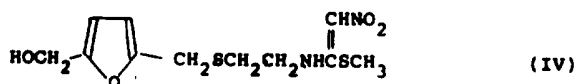
orgaanssiessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa,
dimetyyliamiinin ja N,N-(dimetyyliamino)-trifenhyylifosfo-
niumhalogenidin kanssa, jonka kaava on (VI)



jossa Hal tarkoittaa bromia tai klooria.

Lähtöainetta (V) voidaan valmistaa hyvällä saannilla ja vain vähäisiä reaktiivaiheita käyttämällä ja tunnetuista ja helposti saatavista aineista lähtemällä sekä ranitidiinin kokonaissynteesi voidaan tämän johdosta suorittaa helposti saatavista raaka-aineista teknillisesti yksinker- taisissa reaktiivaiheissa, jolloin saadaan hyvä saanti ranitidiinia, jonka puhtausaste on hyvä ilman, että tarvitsisi käyttää monimutkaisia puhdistusmenetelmiä.

Keksinnön suojapiiriin kuuluu myöskin yhdiste (V), joka on tähän asti tuntematon, ja välitön lähtöyhdiste yhdisteen (V) valmistamiseksi, nimittäin N-/2-///5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli/-metyyli/-tio/-etyyli/-1-metyylitio-2-nitroeteeniamiinin, jonka kaava on (IV):

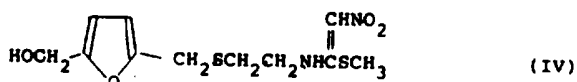
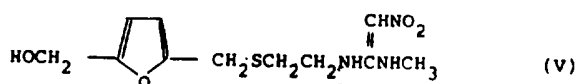
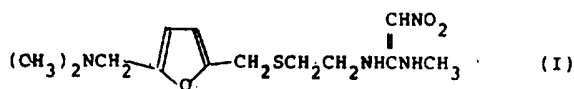


Förfarande för framställning av ranitidin eller syraadditionssalter därav.

Ranitidin med formeln (I) framställles genom omsättning av N-/2-///5-(hydroximetyl)-2-furanyl/-metyl/tio/etyl/-N'-metyl-2-nitro-1,1-etenidiamin med formeln (V) i ett organiskt lösningsmedel, t.ex. dimetylformamid, med dimetylamen och N,N-(dimetylamino)trifenylfostoniumhalogenid med formeln (VI), där Hal avser brom eller klor.

Utgångsmaterialet (V) kan framställas med gott utbyte och endast få reaktionssteg utgående från kända lätt tillgängliga materialer, och totalsyntesen av ranitidin kan därför ske från lätt tillgängliga råmaterialer i tekniskt enkla reaktionskedor, varvid erhålles ranitidin i gott utbyte med förhöjd renhet utan att behöva tillämpa invecklade reningsprocesser.

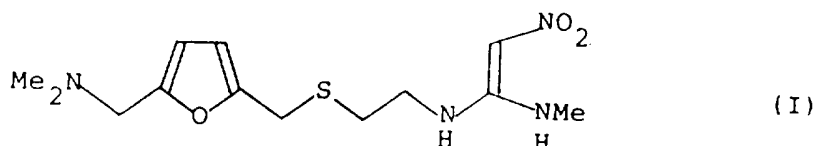
Till uppfinningens skyddsområde hör även en förening (V), som hittills är okänd, och den omedelbara utgångsföreningen för föreningens (V) framställning, nämligen N-/2-///5-(hydroximetyl)-2-furanyl/-metyl/-tio/-etyl/-1-metyltio-2-nitroetenamin med formeln (IV).



Menetelmä ranitidiinin tai sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av ranitidin eller syraadditionssalter därav

Esillä olevan keksinnön kohteena on erityismenetelmä ranitidiinin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Tämän keksinnön mukaiselle menetelmälle ovat tunnusomaisia ne seikat, jotka ovat esitetyt patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa.

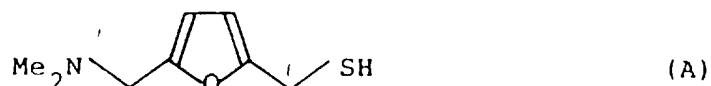
Yhdiste ranitidiini, jonka systemaattinen nimi on N-[2[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini ja jonka rakennekaava on



on tunnettu, voimakkaasti vaikuttava selektiivinen histamiini H₂-antagonisti, joka nimenomaan on vaikuttava aine vatsan ja pohjukaissuolen haavojen hoitamisessa. Tätä yhdistettä havainnollistava julkaisu on GB-patenttijulkaisu 1.565.966. Tämä patenttijulkaisu vastaa tanskalaista patenttihakemusta 3379/77, jossa on esitetty joukko menetelmiä ranitidiinin ja sen kaltaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Tällöin on kysymys tyypillisistä analogiavalmistusmenetelmistä, joissa käyttämällä helposti saatavissa olevia raaka-aineita tarvitaan joukko reaktiovaiheita ja vaikeita puhdistusmenetelmiä, ja saadaan pieniä saantoja.

Tämän takia on myöhemmin esitetty erilaisia olennaisesti parannettuja valmistusmentelmiä ranitidiinin valmistamiseksi. Tärkeimpiä näistä esitetään seuraavassa.

Niinpä US-patenttijulkaisussa 4.497.961 on esitetty menetelmä ranitidiinin valmistamiseksi, joka perustuu siihen, että tioli, jonka kaava (A) on



saatetaan reagoimaan alkylointiaineen kanssa, jonka kaava on (B)



jossa L on poislohkaistavissa oleva ryhmä, sopivimmin halogeeni. Koska saannot laskettuna tiolista (A) näyttävät olevan suuruusluokaltaan 20-30 %, on kokonaissaanto laskettuna helposti saatavasta furaanijohdannaisesta hyvin pieni.

US-patenttijulkaisussa 4.440.938 on selostettu ranitidiinin valmistaminen, jolloin tioli (A) saatetaan reagoimaan atsiriidiinijohdannaisten (etyleenimiiniyhdiste), jonka kaava on C

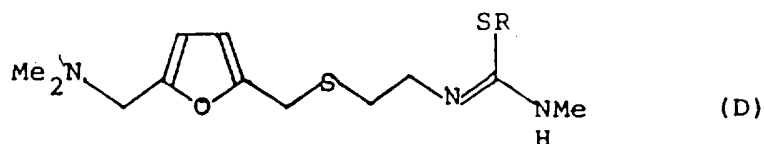


kanssa ja patenttijulkaisussa GB 2.075980 on selostettu ranitidiinin valmistaminen yhdisteistä (A) ja (C); tai sen kaltaisten yhdisteiden kanssa, joissa ovat typpiatomit (A) ja (C), joihin Me-ryhmät ovat sidotut, tai muulla tavoin substitoidut. Tämän GB-patenttijulkaisun mukaisella menetelmällä saadaan hyviä reaktiotuloksia, nimittäin normaalisti yli 80 % viimeisessä reaktiovaiheessa valmistettaessa ranitidiinia.

Vaikkakin näistä kahdesta lähtöaineesta mainitaan saatavan erittäin hyviä saantoja, ei tämä menetelmä kuitenkaan sovellu teknilliseen käyttöön, koska siinä käytetään atsiridiinia (C).

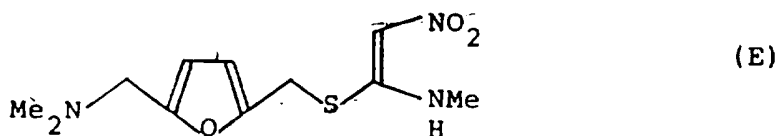
Atsiridiinit ovat yleensä erittäin myrkyllisiä, hyvin reaktiokykyisiä aineita, jotka jo pienissä pitoisuuksissa vaikuttavat mutageenisesti eli mutaatiota aiheuttavasti ja karsinogeenisesti eli syöpää aiheuttavasti. Tämän kaltaisten yhdisteiden valmistus ja käyttö on täten erityisen arveluttavaa ja tekee välttämättömäksi kustannuksiltaan kalliiden turvallisuus- ja säätötoimenpiteiden käytön.

Eurooppalaisesta patenttijulkaisusta 55.626 B1 on ranitidiinin valmistamiseksi tunnettua saattaa kaavan (D) mukainen yhdiste



jossa R on C_{1-6} alkyyli, reagoimaan korotetussa lämpötilassa runsaan ylimäärän kanssa nitrometaania. Saavutettava etu on mainittu tiolin pienemmäksi kehittymiseksi, mutta tämän julkaisun esimerkeissä on osoitettu, että saannot ovat pieniä, enintään 20 %. Lisäksi nitrometaanin käyttö näissä olosuhteissa ei ole erityisen edullista teollisuustoimintaa varten räjähdysvaaran takia.

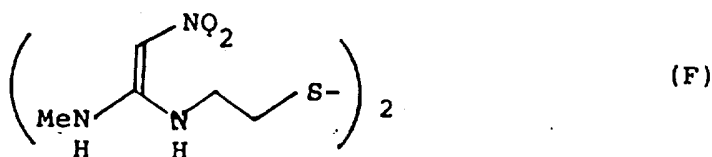
Eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 59082 A1 on selostettu ranitidiinin valmistusmenetelmä saattamalla 1-[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyylimetyyli]tio]-N-metyyli-2-nitroeteeniimiini, jonka kaava on (E)



reagoimaan atsiridiinin kanssa. Koska saannot ovat tämän hakeuksen esimerkkien mukaan reaktion loppuvaiheissa suuruusluokaltaan 35-45 %, ei tätä prosessia voida katsoa soveliaaksi

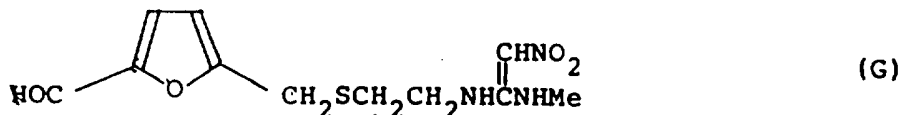
teolliseen käyttöön sen johdosta, että siinä käytetään erittäin myrkyllistä ja syövän syntymistä edistävää atsiridiinia.

Eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 64869 A1 on selostettu ranitidiinin valmistusmenetelmä käyttämällä lähtöaineena 5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furaanimetanolia ja sellaista disulfidia, jonka kaava on (F)

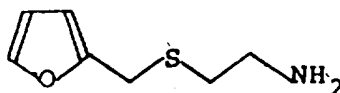


Tämän reaktion edut ovat ilmeisesti ne, että siinä käytetään halpoja ja helposti saatavia lähtöaineita sekä että disulfidia, jonka rakennekaava (F), valmistetaan tällöin kystamiinista ja se voidaan helposti eristää kiteisessä muodossa. Tämä etu katoaa kuitenkin kokonaan sen takia, että saannot ovat erittäin huonot. Niinpä saadaan tämän patenttihakemuksen esimerkin 1 viimeisessä käsittelyvaiheessa sellainen saanto (laskettuna furaanijohdannaisesta), joka on vain noin 3 % kiinteää ainetta, kun taas esimerkin 2 mukaan saanto on 12 % öljymäistä tuotetta.

Vaikkakin edellä olevissa valmistusmenetelmissä on selostettu menetelmiä, joissa käytetään lähtöaineena 2-substituoitua 5-[(dimetyyliamino)metyyli]furaania, minkä jälkeen se osa molekyylistä, johon nitrometyleeniryhmä on liitetty, valmistetaan, on US-patenttijulkaisussa 4.399.294 selostettu ranitidiinin valmistus käsittelemällä aldehydiä, jonka kaava on (G)



dimetyyliamiinilla ja pelkistysaineella tarkoituksena aikaansaada pelkistävä alkylointi ryhmän Me_2NCH_2 - liittämiseksi. Aldehydi (G) valmistetaan yhdisteestä 2-[(aminoetyyli)tioli]-metyylifuraani, jonka kaava on (H)



(H)

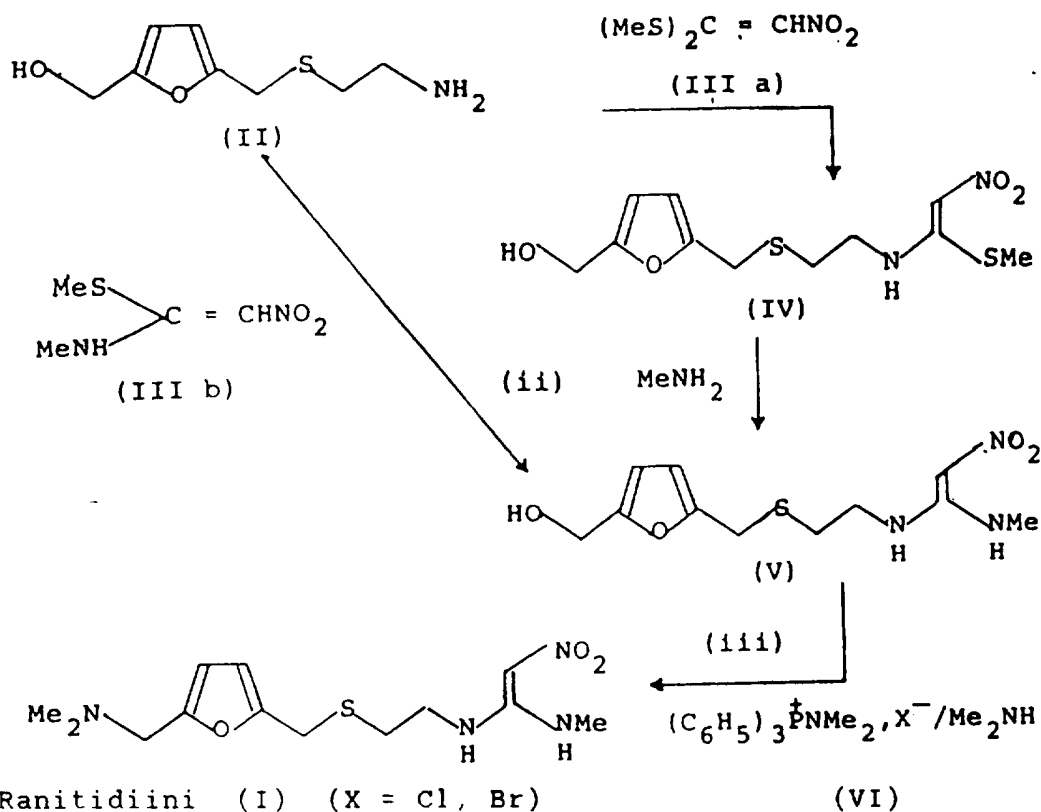
Monimutkaisessa reaktiojärjestyksessä tunnetulla tavalla, ja dimetyyliaminoryhmä liitetään suorittamalla pelkistävä aminointi dimetyyliamiinilla ja hydridiboraatilla tai hydridialumiinaatilla.

Tässä julkaisussa ei ole selostettu, mihin perustuisi tämän valmistusmentelmän erityinen edullisuus, mutta se ei kuitenkaan voi missään tapauksessa olla saannon suurentuminen, koska esimerkkien mukaan on saanto todettava erityisen pieneksi esitettyjen loppuvaiheiden johdosta, mihin tulee lisäksi se seikka, että lähtöaineena käytetty aldehydi valmistetaan viidessä valmistusvaiheessa käyttämällä lähtöaineena yhdistettä (H), jolloin aminoryhmä on suojattu käyttämällä suojaavana ryhmänä *fx-ftalimidoryhmää*. Tätä menetelmää voidaan tämän johdosta pitää soveltumattomana ranitidiinin valmistamiseksi kaupallisia tarkoituksia varten.

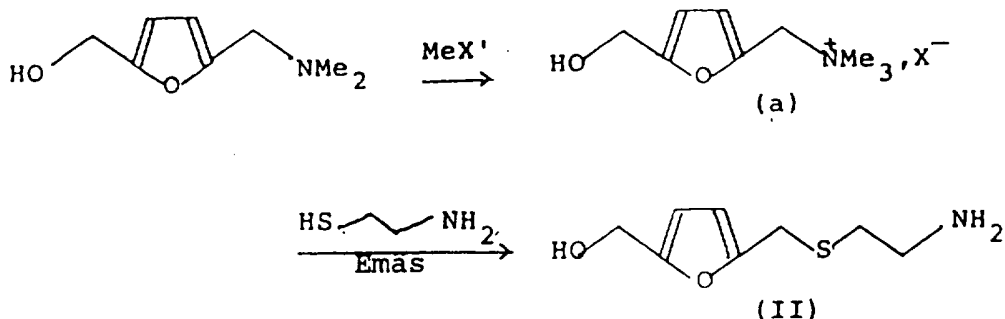
Tämän johdosta on olemassa erittäin suuri tarve aikaansaada teollisesti käyttökelpoinen valmistusmenetelmä, jossa helposti saatavista raaka-aineista teknillisesti yksinkertaisissa reaktiovaiheissa saadaan ranitidiinia hyvänä saantona ja hyvin puhtaana käyttämättä monimutkaisia puhdistusmenetelmiä.

Tämä aikaansaadaan käyttämällä patenttivaatimuksessa 1 selostettua valmistusmenetelmää, joka on havainnollistettu seuraavassa reaktiokaavassa, jossa on esitetty myöskin tähän saakka

tuntemattomien yhdisteiden (IV) ja (V) valmistusmenetelmät, jotka yhdisteet ovat välttämättömiä välituotteita



Lähtöaineena käytetty yhdiste 5-[[2-aminoetyyli)tio]metyyli]-2-furaanimetanoli (II) on tunnettu US-patenttijulkaisusta 4.233.302, jossa yhdisteestä käytetään nimitystä 2-[[5-(hydroksiemetyyli)-2-furanyylimetyyli]tio]etaaniamiini. Yhdistettä ei ole aikaisemmin käytetty rantidiinin valmistamiseksi ja aikaisemmin ei myöskään ole saatavissa tietoja sen fysikaalisista arvoista. Sitä valmistetaan edellä mainitun julkaisun esimerkin 4D mukaan neljässä vaiheessa, jolloin saanto on pieni (21 %) käyttämällä lähtöaineena furfuryylimerkaptaania. Nyt on todettu, että yhdistettä voidaan valmistaa toisella tavalla saannon ollessa suuri (81 %) kaupallisesti saatavissa olevasta 5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furaanimetanolistä, seuraavassa esitetyn reaktiokaavan mukaan



(X' = Cl, Br, J)

Yhdisteen (II) reaktio kaupallisesti saatavan 1,1-bis-(metyyli-
litio)-2-nitroetyleenin (III a) kanssa toteutetaan orgaanisissa
liuottimissa, sopivimmin alemmissa alifaattisissa alkoholeissa
tai alempana kiehuissa polaarissa liuottimissa, kuten asetonitriilissä,
jolloin yhdistettä (IV) voidaan saada 70-80 % saanto. Reaktio
toteutetaan edullisimmin huoneen lämpötilan ja käytettävän
liuottimen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa.

Tämän jälkeen suoritettava yhdisteen (IV) reaktio metyyliamiinin
kanssa tapahtuu kohtalaisessa lämpötilassa, edullisesti arvojen
0°C ja 100°C välissä orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi
alemmissa alkoholeissa ja nitriileissä, jolloin varsinkin etanoli,
metanoli ja asetonitriili ovat osoittautuneet erittäin sopiviksi.
Kaavan (V) mukaista yhdistettä saadaan suuri saanto (> 90 %)
ja menetelmä on erityisen hyvin soveltuva teolliseen tuotantoon.

Yhdisteet (IV) ja (V) ovat edellä mainitun mukaisesti tähän
asti tuntemattomia ja ne muodostavat sellaisenaan tämän keksinnön
erityisen tärkeän päämäärän.

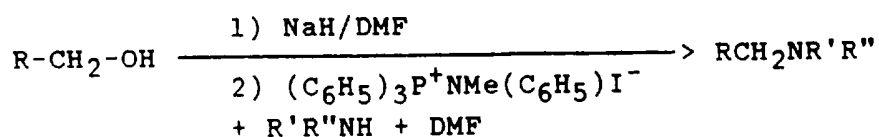
Yllättäen on osoittautunut, että yhdiste (V) käsiteltäessä
sitä keksinnön mukaan N,N-dimetyyliaminotrifenyylifosfoniumsuoloilla
ja dimetyyliamiinilla suhteellisen lievästi vaikuttavissa olosuhteissa
(noin 90°C), orgaanisissa liuottimissa,

joka on dimetyyliformamidi tai sisältää sitä, voidaan muuttaa ranitidiiniksi (I) saannon ollessa 50-70 %. Ranitidiini voidaan keksinnön mukaan saada erittäin puhtaana vapaana emäksenä, ja se voidaan haluttaessa muuttaa hapon kanssa suolaksi, esimerkiksi hydrokloridiksi.

Reaktiossa käytettävää reagenssia (VI) voidaan valmistaa in situ tai perusliuoksessa sillä tavoin, että liuotetaan trifenyylifosfiinia orgaaniseen liuottimeen, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidiin, minkä jälkeen lisätään klooria tai mieluummin bromia ja lopuksi ylimäärä dimetyyliamiinia.

Edellä selostetun mukaisesti on myöskin valmistusvaihe (iii) erittäin hyvin sovelias teolliseen valmistukseen, ja kaikki reaktiovaiheet sallivat myöskin ranitidiinin valmistuksen siten, että kokonaissaanto on noin 50 % yhdisteestä (II).

Selostettu välituotteen (V) muuttaminen ranitidiiniksi (I) hyvällä saannolla ja lievissä reaktio-olosuhteissa on erittäin yllättävää, koska on tuntematonta muuttaa alkoholit dimetyyliaminoyhdisteiksi lämmittämällä kohtuullisesti dimetyyliamino-trifenyylifosfoniumsuolan ja dimetyyliamiinin kanssa. Julkaisun Tetrahedron Letters nr. 7, sivuilla 471-472 (1975) tunnetaan hydroksyyli-metyyli-ryhmän muuttaminen alkyyli- tai aryyliaminometyyli-ryhmäksi seuraavan kaavan mukaisesti:



jossa R, R' ja R'' tarkoittavat yksinkertaisia alkyyli- tai aryyli-ryhmiä ja DMF tarkoittaa dimetyyliformamidia, ja Me tarkoittaa metyyliä.

Tällä menetelmällä on kuitenkin joitakin haittapuolia, esimerkiksi natriumhydroksidin (NaH) käsittely on erittäin hankalaa, joten sitä ei mielellään käytetä teollisessa mittakaavassa.

On myöskin yllättävää, että välituote reaktiossa tuskin reagoi hydroksyyli-ryhmän kanssa ja myös se, että, kuten voitaisiin odottaa, molekyylin toisen sivuketjun kanssa, koska tässä toisessa sivuketjussa on joukko reaktiokykyisiä ryhmiä.

Eräs tämän keksinnön mukaisen valmistusmenetelmän erityinen etu on se, että kaikki lähtöaineet ovat halpoja ja mikäli niitä ei esiinny lopullisessa tuotteessa, voidaan ne helposti regeneroida (esim. trifenyylifosfiini).

Keksinnön mukaista menetelmää havainnollistetaan lähemmin seuraavissa toteutus-esimerkeissä 1-3, kun taas valmisteet 1-7 havainnollistavat lähtöaineiden valmistusta.

Valmiste 1

5-(hydroksimetyyli)-N,N,N-trimetyyli-2-furaanimetaaniaminium-bromidi (a)

Metyylibromidia (38 g, 400 mmol) asetonissa (100 ml) lisätään 30 minuutin aikana 5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furaanimetanoliin (52,2 g, 336 mmol) liuotettuna asetoniin (300 ml) lämpötilassa 20-30°C. 1 tunnin kuluttua tämän jälkeen lämpötilassa 25°C poistettiin suodattamalla syntyneet kiteet ja ne pestiin asetonilla. Kuivatuksella lämpötilassa 60°C saadaan 81,4 g (97 %) (a) valkoisia kiteitä, Sp. 151-153°C.

Laskettu yhdisteestä

$C_9H_{16}BrNO_2$: C 43,21 H 6,45 Br 31,95 N 5,60

Todettu: C 43,11 H 6,45 Br 32,00 N 5,46 %

5-[[2-aminoetyyli]tio]metyyli]-2-furaanimetanoli (II)

5-(hydroksimetyyli)-N,N,N-trimetyyli-2-furaanimetaaniaminium-bromidia (a) (100,0 g, 400 mmol), kysteamiinin hydroklroidia (48,0 g, 420 mmol) ja 85 % kaliumhydroksidijauhetta (52,8 g, 800 mmol) suspendoidaan 1-butanolitolueeniin (1:1) (600 ml), ja lämmitetään typpiatmosfäärissä ja pystyjäähdyttimen alla

18 tuntia. Kun seos on jäädytetty lämpötilaan 25°C, pestään suspensio seuraavasti: 1) vettä (160 ml) 2) 25 % natriumkloridiliuos (160 ml). Orgaaninen faasi haihdutetaan vesisuihkutyhjössä, minkä jälkeen jäljelle jäänyt aine liuotetaan metanoliin (150 ml) ja lisätään liuokseen, jossa on oksaalihapon dihydraattia (50,4 g, 400 mmol) metanolissa (600 ml) huoneen lämpötilassa. Saadut kiteet poistetaan suodattamalla, pestään metanolilla ja kuivataan. Saanto 91,5 g (83 g) oksaalihaposta luonnonvalkoisena kiteisenä tuotteena. Sp. 137-138°C (hajoaa), puhtaus 95 % (HPLC). Toistokiteytyksen jälkeen metanolista saadaan tuotetta, jonka sulamispiste on 140-141°C (hajoaa). Laskettu yhdisteestä

$C_{10}H_{15}NO_6$: C 43,31 H 5,45 N 5,05 S 11,57
 Saatu; C 43,21 H 5,42 N 5,08 S 11,65 %

Yhdisteen (II) eristäminen vapaana emäksenä:

Aineeseen (II), oksaalihappo (55,4 g, 200 mmol) vedessä (350 ml) ja 1-butanoli-tolueenia (1:1) (250 ml) lisätään kaliumhydroksihelmiä (30 g, 450 mmol). Saadut faasit erotetaan toisistaan ja vesifaasia uutetaan 1-butanoli-tolueenilla (1:1) (250 ml). Orgaaniset faasit yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin vesisuihkutyhjössä, jolloin saadaan 37,4 g yhdistettä (II) kirkkaana sitruunankeltaisena öljynä.

Valmiste 2

N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]-etyyli]-1-metyylitio-2-nitroeteeni (IV)

(II) (37,4 g, 200 mmol) liuotettuna asetonitriiliin (60 ml) lisätään 60 minuutin aikana liuokseen, jossa on 1,1 bis(metyylitio)-2-nitroeteeni. (III a) (33,0 g, 200 mmol) asetonitriilissä (300 ml) pystyjäähdyttimen alla. Tislausta pystyjäähdyttimen alla 4 tunnin aikana tislautui pois 180 ml. Sen jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli ja tämän jälkeen 2 tuntia jäähauteessa, suodatettiin, pestiin asetonit-

riilillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 46,2 g (76 %) (IV) sitruunankeltaista jauhetta. Sp. 97-100°C.

Laskettu yhdisteestä

$C_{11}H_{16}N_2O_4S_2$: C 43,40 H 5,30 N 9,21 S 21,07

Saatu: C 43,66 H 5,41 N 9,39 S 21,03 %

Tuotteen 1H -NMR-spektri on yhdenmukainen esitetyn rakennekaavan kanssa.

Valmiste 3

N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-1-metyylitio-2-nitroeteeniimiini (IV) (kohdasta a, ilman tuotteen (II) puhdistamista)

5-(hydroksimetyyli)-N,N,N-trimetyyli-2-furaanimetaaniaminiumbromidia (a) (25,0 g, 100 mmol), kysteamiinihydrokloridia (12,0 g, 105 mmol), ja 85-prosenttista kaliumhydroksidijauhetta (13,2 g, 100 mmol) suspendoidaan 1-butanoli-tolueeniin (1:1) (150 ml), ja lämmitetään typpiatmosfäärissä pystyjäähdyttimen alla 18 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen arvoon 25°C pestään suspensio seuraavasti: 1) vettä (40 ml) 2) 25 % natriumkloridiliuosta (40 ml). Orgaaninen faasi haihdutetaan vesisuihkutyhjössä, jolloin saadaan 18,5 g raakaa yhdistettä (II). Tämä liuotetaan asetonitriiliin (60 ml) ja tiputetaan 90 minuutin kuluessa 1,1-bis(metyylitio)-2-nitroeteeniin (III a) (16,5 g, 100 mmol) asetonitriilissä (150 ml) pystyjäähdyttimen alla. Reaktioseosta keitettiin tämän jälkeen typpiatmosfäärissä pystyjäähdyttimen alla 5 tuntia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, jäähdytettiin jäähauhteessa 4 tuntia, suodatettiin, pestiin asetontiriilillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 19,6 g (IV) (65 % laskettuna yhdisteestä a) sitruunankeltaisena jauheena, jonka sulamispiste on 97-100°C.

Valmiste 4

N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-1-metyylitio-2-nitroeteeniämiini (IV) (yhdisteestä a, ilman yhdisteen (II) puhdistamista)

Natriumia (9,20 g, 400 mmol) liuotetaan etanoliin (300 ml). Liuos jäädytetään ja siihen lisätään kysteamiinihydrokloridia (22,8 g, 200 mmol), minkä jälkeen seosta sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 1 tunti. Tämän jälkeen seokseen lisätään 5-(hydroksimetyyli)-N,N,N-trimetyyli-2-furaanimetaaniaminiumbromidia (a) (50,0 g, 200 mmol). Tämän jälkeen seosta keitetään pystyjäähdyttimen alla typpi-atmosfäärissä 20 tuntia. Kun seos on haihdutettu 150 ml tilavuuteen, poistetaan saostuneet suolat suodattamalla lämpötilassa 20°C. Suodos sekoitetaan 2 tunnin aikana liuokseen, jossa on 1,1-bis-(metyylitio)-2-nitroeteeniä (III a) (32,2 g, 195 mmol) etanolissa (320 ml) pystyjäähdyttimen alla. Kun seosta on keitetty vielä pystyjäähdyttimen alla 3 tuntia, sekoitetaan sitä yön yli huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen lämpötilassa 0°C 1 tunti. Suodattamalla, pesemällä etanolilla ja kuivaamalla saadaan 27,7 g (IV) (46 % laskettuna yhdisteestä a). Sp. 96-98°C.

Valmiste 5

N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1 eteenidiämiini (V)

N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-1-metyylitio-2-nitroeteeniämiiniä (IV) (39,5 g, 130 mmol) liuotetaan 33-prosenttiseen metyyliamiiniin etanolissa (190 ml) ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Haihduttamisen jälkeen noin 60 ml:ksi lisätään tetrahydrofuraania (400 ml). Sen jälkeen sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli, suodataan, pestään tetrahydrofuraanilla ja kuivataan, jolloin saadaan 34,6 g (93 %) (V) valkoisena jauheena. Sp. 105,5-108°C Laskettu yhdisteestä

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$: C 45,98 H 5,97 N 14,62 S 11,16
Saatu: C 45,95 H 6,02 N 14,72 S 11,20 %

1H -NMR- ja ^{13}C -NMR-spektri tuotteesta on yhdenmukainen esitetyn rakennekaavan kanssa.

Valmiste 6

N-[2-[[[5-hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (V) (yhdisteestä (II) ilman yhdisteen (IV) puhdistamista

5-[[[(2-aminoetyyli)tio]metyyli]-2-furaanimetanolia (II) (9,35 g, 50 mmol) etanolissa (30 ml) lisätään typpiatmosfäärissä liuokseen, jossa on 1,1-bis(metyylitio)-2-nitroeteeniä (III a) (8,25 g, 50 mmol) etanolissa (150 ml) pystyjäähdyttimen alla 45 minuutin aikana. Keittämistä pystyjäähdyttimen alla jatketaan vielä 7 tuntia ja tämän jälkeen lisätään 33 % metyyliamiinia etanolissa (40 ml), minkä jälkeen seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Haihduttamisen jälkeen lisätään tetrahydrofuraania (100 ml) saatuun öljyyn. Sekoitusta 24 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatus, pesu tetrahydrofuraanissa ja kuivaus antoi 9,80 g (V) (68 % laskettuna yhdisteestä (II)). Sp. 98-104°C. HPLC osoitti, että tuote oli 95-prosenttisesti puhdasta.

Valmiste 7

N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]-etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (V)

5-[[[(2-aminoetyyli)tio]metyyli]-2-furaanimetanolia (II) (2,8 g, 15 mmol) ja 1-metyylitio-1-metyyliamino-2-nitroeteeniä (III b) (2,2 g, 15 mmol) lämmitetään pystyjäähdyttimen alla etanolissa (25 ml) typpiatmosfäärissä 4 tuntia. Seos haihdutettiin 10 ml:ksi ja siihen lisättiin tetrahydrofuraania (35 ml). Haihdutuksen jälkeen 10 ml:ksi ja tetrahydrofuraanin

(35 ml) lisäämisen jälkeen seosta käsiteltiin sopivasti ja se jäädytettiin lämpötilaan 0°C. Suodatuksen, pesun tetrahydrofuraanilla ja kuivauksen jälkeen saatiin 1,7 g (37 %) (V) valkoisena tuotteena. Sp. 101-1057°C.

Esimerkki 1

N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]-tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini, hydrokloridi (ranitidiini, hydrokloridi), ((I), hydrokloridi)

Trifenyylifosfiniin (23,6 g, 90 mmol) liuotettuna dimetyyli-formamidiin (65 ml) lisätään jäädyttämällä 50 minuutin aikana bromia (13,9 g, 87 mmol). Saatuun suspensioon lisätään dimetyyliamiinia (13,0 g, 290 mmol) 30 minuutin aikana lämpötilas 20-30°C jäädyttämällä. Tähän liuokseen lisätään N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia (V) (8,61 g, 30 mmol) ja seosta lämmitetään suljetussa astiassa lämpötilassa 90°C 24 tuntia.

Jäädyttämisen jälkeen haihdutetaan reaktioseos vesisuihkutyhjössä ja siihen lisätään 1-butanoli-tolueenia (1:1) (100 ml), 12 % natriumkloridiliuosta (100 ml) ja väkevää suolahappoa (noin 0,2 ml), kunnes pH on 3,5. Vesifaasia pestään tämän jälkeen 1-butanoli-tolueenilla (1:1) (100 ml) ja käsitellään sen jälkeen aktiivihiilellä huoneen lämpötilassa. Suodatettuun liuokseen lisätään 1-butanoli-tolueenia (1:1) (100 ml) ja sen pH säädetään 11N natriumhydroksidilla (noin 2,6 ml) arvoon noin 9,0. Vesifaasia uutetaan jälleen 1-butanoli-tolueenilla (1:1). Orgaaniset faasit pestään 12 % natriumkloridiliuoksella (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutokset haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja liuotetaan 2-propanoliin. Liuos suodatetaan yhden silikageelikerroksen kautta (15 g). Suodatinkerros huuhdotaan 2-propanolilla. Suodos haihdutetaan 110 ml:ksi ja siihen lisätään 8 N suolahappoa (noin 3,0 ml), kunnes pH on 4,0. Seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpöti-

kunnes pH on 4,0. Seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen 1 tunti jäähauteessa. Eronneet kiteet poistetaan suodattamalla ja pestään 2-propanolilla. Kuivauksen jälkeen saadaan 7,02 g (67 %) ranitidiinia, hydrokloridia beigenvärisenä tuotteena. Sp. 135-137°C (hajoaa).

Laskettuna yhdisteestä

$C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$: C 44,50 H 6,61 Cl 10,11 N 15,97 S 9,14

Saatu: C 44,26 H 6,67 Cl 10,26 N 16,00 S 9,13 %

Toistokiteytyksen jälkeen dimetyyliformamidin ja etyyliase-taatin seoksesta oli tuotteen sulamispiste 137-138°C (hajoaa).

1H -NMR ja IR-spektri osoitti, että tuote oli identtinen autenttisen ranitidiinihydrokloridin kanssa.

Esimerkki 2

Ranitidiini, hydrokloridi

Sama menetelmä kuin esimerkissä 1, mutta tällöin käytettiin klooria (6,2 g, 87 mmol) bromin (13,9 g, 87 mmol) asemesta. Saanto: 48 % ranitidiinihydrokloridia.

Esimerkki 3

Ranitidiinihydrokloridi

a) N,N-(dimetyyliamino)-trifenyylifosfoniumbromidi (VI)

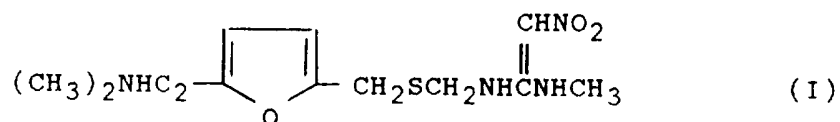
Trifenyylifosfiinia (78,6 g, 300 mmol) liuotetaan dimetyyli-formamidiin (300 ml). Bromia (47,0 g, 294 mmol) lisätään 40 minuutin aikana lämpötilassa 10-14°C. Saatuun suspensioon lisätään dimetyyliamiinia (67 g, 1,5 moolia) 30 minuutin aikana lämpötilassa 20-30°C. Seoksen (VI) saatua liuosta (0,63 mmol/g) käytetään suoraan seuraavassa valmistusvaiheessa.

b) N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]-tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini, hydrokloridi (ranitidiini, hydrokloridi) ((I), hydrokloridi)

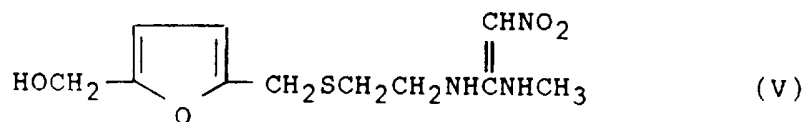
N-[2-[[[5-hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia (V) (8,61 g, 30 mmol) kuumennetaan edellä mainitun liuoksen kanssa, jossa on (VI) (98,0 g, 60 mmol) lämpötilassa 90°C autoklaavissa 20 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja siihen lisätään 1-butanoli-tolueenia (1:1) (100 ml), 12% natriumkloridiliuosta (100 ml) ja väkevää suolahappoa (0,5 ml), kunnes pH on 4,0. Sekoituksen jälkeen erotetaan syntyneet faasit ja vesifaasia pestään vielä 1-butanoli-tolueenilla (1:1) (2 x 100 ml). Vesi-faasiin lisätään 1-butanoli-tolueeni (1:1) (100 ml) ja sen jälkeen 9N natriumhydroksidia (4 ml), kunnes pH on 9,7. Vesi-faasia uutetaan 1-butanoli-tolueenilla (1:1) (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja lisätään 2-propanolia (80 ml). Tämä liuos suodatetaan yhden silikageelikerroksen kautta (15 g). Suodatinkerrosta huuhdellaan 2-propanolilla. Suodos haihdutetaan tilavuuteen 100 ml ja siihen lisätään 8N suolahappoa (3 ml), kunnes pH on 4,0. Kun seosta on sekoitettu yön yli huoneen lämpötilassa, suodatetaan se ja pestään 2-propanolilla. Kuivauksen jälkeen saadaan 6,1 g (58 %) (I) hydrokloridia, joka on beigenvärisen tuote. HPLC osoitti, että sen puhtaus oli 96 %. Sp. 130-134°C (hajoaa).

Patenttivaatimukset

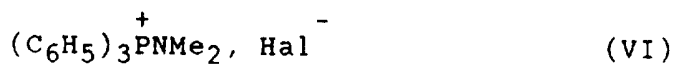
1. Menetelmä valmistaa ranitidiinia, jonka kaava on (I)



ja sen happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että yhdisteelle N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]-metyyli]-tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiinille, jonka kaava on (V)

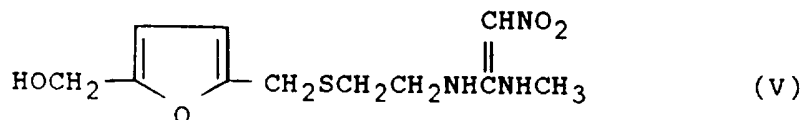


suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, joka on dimetyyliformamidi tai sisältää sitä, muutosreaktio dimetyyliamiinin ja N,N-(dimetyyliamino)trifenyylifosfoniumhalogenidin kanssa, jonka kaava on (VI)



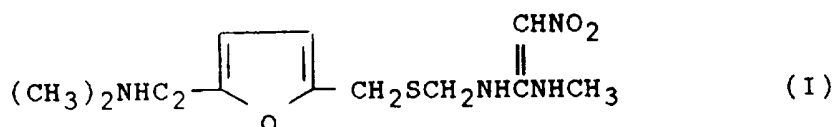
jossa Hal tarkoittaa bromia tai klooria, minkä jälkeen tällöin syntynyt ranitidiini haluttaessa muutetaan sen happoadditiosuolaksi.

2. Kemiallinen yhdiste, joka on tarkoitettu nimenomaan käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisen valmistusmenetelmän lähtöaineena, t u n n e t t u siitä, että se on N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]-metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini, jonka kaava on (V)

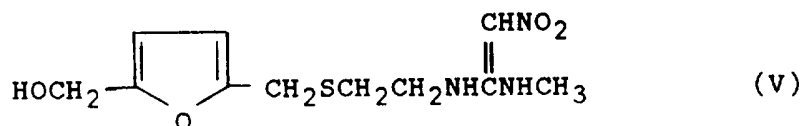


Patentkrav

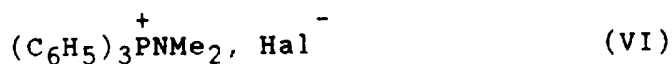
1. Förfarande för framställning av ranitidin med formeln (I)



och dess syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen N-[2-[[[5-(hydroximetyl)-2-furanyl]-metyl]tio]-etyl]-N'-metyl-2-nitro-1,1-etendiamin med formeln (V)



omsätts i ett organiskt lösningsmedel, som är dimetylformamid eller innehåller detta, med dimetylamin och N,N-(dimetylami-no)trifenylfosfoniumhalogenid med formeln (VI)



där Hal avser brom eller klor, den därvid uppkomna ranitidinen vid behov omvandlas till sitt syraadditionssalt.

2. Kemisk förening uttryckligen avsedd att användas som utgångsförening i framställningsförfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den är N-[2-[[[5-(hydroximetyl)-2-furanyl]-metyl]tio]etyl]-N'-metyl-2-nitro-1,1-etendiamin med formeln (V)

