

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 153758 B



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: 4384/85

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

(22) Indleveringsdag: 27 sep 1985

(41) Alm. tilgængelig: 28 mar 1987

(44) Fremlagt: 29 aug 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: \*A/S GEA FARMACEUTISK FABRIK; Holger Danskesvej 89; 2000 København F, DK

(72) Opfinder: Børge \*Alhede; DK, Finn Priess \*Clausen; DK

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af ranitidin eller syreadditionssalte deraf samt derivat af 5-((2-aminoethyl)thiomethyl)-2-furanmethanol til brug som udgangsmateriale for fremgangsmåden

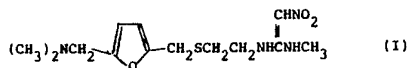
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4384-85

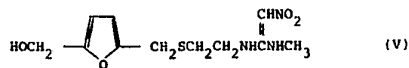
Fremgangsmåde til fremstilling af ranitidin eller syreadditionssalte deraf

Ranitidin med strukturen (I)



fremstilles ved omsætning af

N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin med strukturen

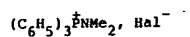


i et organisk opløsningsmiddel, fx dimethylformamid, med dimethylamin og et N,N-(dimethylamino)-triphenylphosphoniumhalogenid med strukturen (VI)

DK 153758 B

fortsættes

4384-85

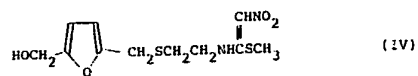


(VI)

hvor Hal betegner brom eller chlor.

Udgangsmaterialet (V) kan fremstilles i godt udbytte og få reaktionstrin ud fra kendte og lettilgængelige materialer, og totalsyntesen af ranitidin kan derfor ske ud fra lettilgængelige råmaterialer i teknisk enkle reaktionstrin og giver godt udbytte af ranitidin med høj renhed uden anvendelse af komplicerede rensningsmetoder.

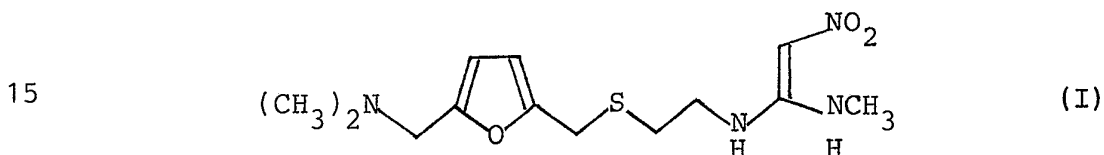
Opfindelsen angår også forbindelsen (V), der er hidtil ukendt, og den umiddelbare udgangsforbindelse for fremstilling af (V), nemlig N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-1-methylthio-2-nitroethenamin med strukturen (IV):



(IV)

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af den kendte forbindelse ranitidin eller syreadditionssalte deraf. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne. Opfindelsen angår også et kemisk derivat af den i indledningen til krav 2 angivne klasse forbindelser. Derivatet er ifølge opfindelsen ejendommeligt ved at være en forbindelse V som defineret i krav 2's kendetegnende del.

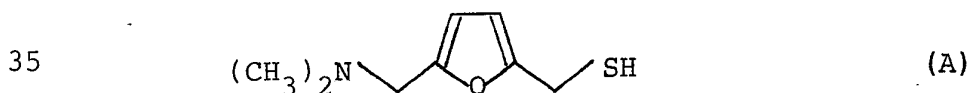
10 Ranitidin, hvis systematiske navn er N-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, og som har formlen (I)



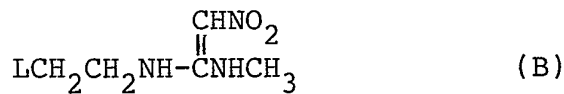
er en kendt, kraftigt virkende selektiv histamin  $H_2$ -antagonist, der navnlig er et vigtigt middel mod mave- og tolvfingertarmssår. Den oprindelige publikation om forbindelsen er GB patentskrift nr. 1.565.966. Dette skrift svarer til DK patentansøgning nr. 3379/77, der angår en række fremgangsmåder til fremstilling af ranitidin og beslægtede forbindelser. Her er tale om typiske analogifremgangsmåder, der, ud fra lettilgængelige råmaterialer, kræver en række reaktions-  
25 trin og besværlige rensningsmetoder.

Der er derfor senere fremkommet forskellige angiveligt forbedrede fremgangsmåder til fremstilling af ranitidin. De  
30 vigtigste af disse skal diskuteres i det følgende.

Således beskriver US patentskrift nr. 4.497.961 en fremgangsmåde til fremstilling af ranitidin, der består i at man omsætter en thiol med formlen (A)

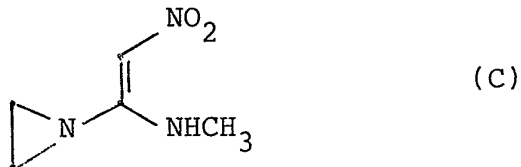


med et alkyleringsmiddel med formlen (B)



5 hvor L er en fraspaltelig gruppe, fortrinsvis et halogenatom. Da udbytterne, regnet ud fra thiolen (A), er af størrelsesordenen 20-30%, vil totaludbyttet regnet ud fra lettilgængelige furanderivater være meget lavt.

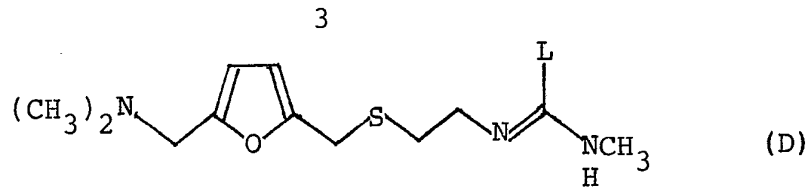
10 US patentskrift nr. 4.440.938 beskriver fremstilling af ranitidin ved omsætning af en thiol (A) med en aziridinforbindelse (ethyleniminforbindelse) med formel (C):



15 og GB patentskrift nr. 2.075.980 beskriver fremstilling af ranitidin ved omsætning af (A) med (C); eller af beslægtede forbindelser hvor det nitrogenatom i (A) og (C), hvortil metylgrupperne er bundet, er anderledes substitueret. GB-patentet angiver høje udbytter af reaktionen, nemlig 20 normalt over 80% i dette sidste reaktionstrin til fremstilling af ranitidin.

Selv om de to udgangsmaterialer angives at kunne vindes i rimeligt gode udbytter, er denne proces ikke egnet 25 til teknisk anvendelse, idet der anvendes aziridinet (C). Aziridiner er generelt stærkt toksiske, meget reaktive substanser, der selv i lave koncentrationer virker mutagent og carcinogent. Teknisk fremstilling og anvendelse af sådanne forbindelser vil være særdeles betænkelig og nødvendigøre kostbare sikkerheds- og kontrolforanstaltninger. 30

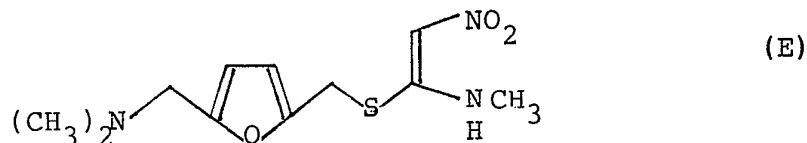
Fra dansk patentansøgning nr. 5819/81 er det til fremstilling af ranitidin kendt at omsætte en forbindelse med formelen (D)



5 hvor L er en fraspaltelig gruppe (fx S-alkyl), med nitromethan i stort overskud. Fordelen angives at være nedsat udvikling af thiol, men ansøgningens eksempler viser, at udbytterne er lave, maksimalt 20%. Desuden er anvendelse af nitromethan under disse forhold lidet egnet til industri-  
 10 striel drift på grund af eksplosionsfare.

Europæisk patentbegrivelse nr 59082 A1 beskriver fremstilling af ranitidin ved omsætning af 1-[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanylmethyl]thio]-N-methyl-2-nitroethenamin med formlen (E)

15

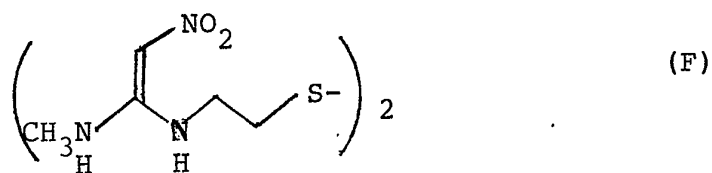


20

med aziridin. Selv om udbyttet på sluttrinnet ifølge ansøgningens eksempler er af størrelsesordenen 35-45%, kan processen ikke anses for egnet til industriel udnyttelse på grund af anvendelsen af det overordentlig giftige og  
 25 kræftfremkaldende aziridin.

Europæisk patentbeskrivelse nr. 64869 A1 beskriver fremstilling af ranitidin ud fra 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol og et disulfid med formlen (F)

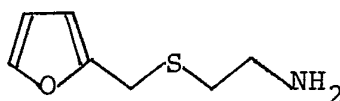
30



35

Fordelen ved denne reaktion angives at være, at der anvendes billige og lettilgængelige udgangsmaterialer, og at disulfidet med formlen (F), der fremstilles ud fra cystamin, let kan isoleres i ren krystallinsk form. Denne fordel elimineres imidlertid ganske af ekstremt lave udbytter. Således opnås i sidste trin i ansøgningens eksempel 1 et udbytte (baseret på furanderivatet) på ca. 3% fast materiale, mens eksempel 2 viser et udbytte på ca. 12% i form af en olie.

Mens der i de i det foregående diskuterede fremgangsmåder anvendes en 2-substitueret 5-[(dimethylamino)methyl]furan som udgangsmateriale, hvorefter den del af molekylet, hvortil nitromethylen-gruppen er knyttet færdiggøres, beskriver dansk patentansøgning nr. 5820/81 indførelse af en formylgruppe i 5-stillingen af 2-[(2-aminoethyl)thiol]methylfuran med formlen (G)



(G)

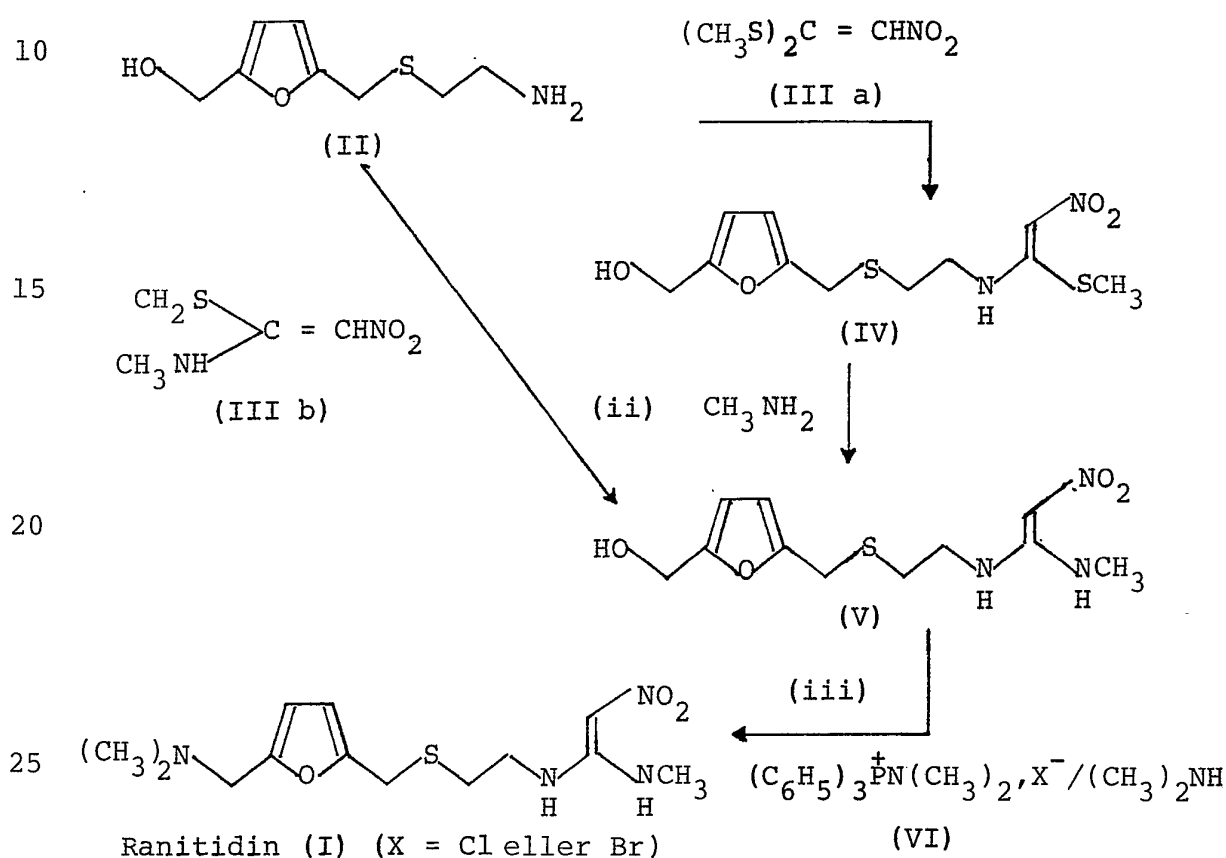
i en kompliceret reaktionsrække, hvorpå sidekæden færdiggøres på en kendt måde, og dimethylaminogruppen indføres ved en reaktiv aminering med dimethylamin og et hydridoborat eller hydridoaluminat.

Det oplyses ikke, hvori det fordelagtige ved fremgangsmåden skulle bestå, men det kan i hvert fald ikke være udbyttets størrelse, der efter eksemplerne at dømme ved det angivne sluttrin er 1-18%, regnet som krystallinsk materiale, hvortil kommer, at udgangsaldehydet fremstilles i fem trin ud fra (G), hvor aminogruppen er beskyttet med fx en phthalimidogruppe hvilke fem trin under ét giver et udbytte på 3-6%. Fremgangsmåden må således anses for uegnet til fremstilling af ranitidin i kommerciel målestok, da totaludbyttet altså må være 0,36-1,08% ud fra (G).

Der er således stærkt behov for en industriel anvendelig fremgangsmåde, der, ud fra lettilgængelige råmaterialer, i teknisk enkle reaktionstrin, i godt udbytte, giver rani-

tidin med høj renhed uden anvendelse af komplicerede rensningsmetoder.

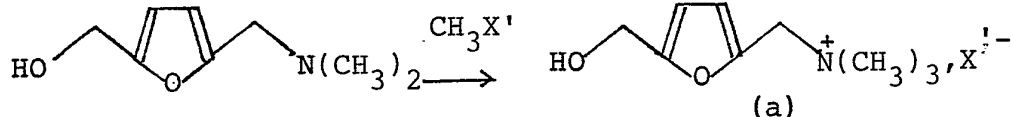
Dette opnås ved den i krav 1 angivne fremgangsmåde, der illustreres i nedenstående reaktionsskema, som viser en sammenhængende reaktionsfølge der også indbefatter fremstilling af de hidtil ukendte forbindelser (IV) og (V), af hvilke forbindelsen V som allerede nævnt er genstand for opfindelsen.



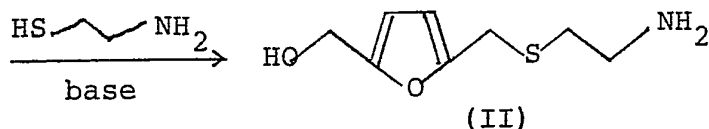
Udgangsforbindingen 5-[[[(2-aminoethyl)thio]methyl]-2-furanmethanol (II) er kendt fra dansk patentansøgning nr. 5812/78, hvor forbindelsen betegnes 2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanylmethyl]thio]ethanamin. Forbindelsen har ikke tidligere været anvendt til fremstilling af ranitidin, og der er ikke tidligere angivet fysiske data for den. Den fremstilles ifølge et eksempel i ovennævnte ansøgning i fire trin, i ringe udbytte (21%), ud fra furfurylmercaptan. Det har nu vist sig, at forbindelsen kan fremstilles på en an-

den måde og i højt udbytte (81%), ud fra det kommercielt tilgængelige 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol, som vist i følgende reaktionsskema

5



10



15

( $\text{X}' = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ )

Omsætningen af forbindelse (II) med det kommercielt tilgængelige 1,1-bis(methylthio)-2-nitroethylen (III a) udføres i organiske opløsningsmidler, fortrinsvis lavere alifatiske alkoholer eller andre laverekogende polære opløsningsmidler som acetonitril, hvorved forbindelsen (IV) kan vindes i 70-80% udbytte. Reaktionen gennemføres fortrinsvis mellem stuetemperatur og det pågældende opløsningsmiddels kogepunkt.

25

Den påfølgende omsætning af forbindelsen (IV) med methylamin forløber ved moderat temperatur, fortrinsvis mellem  $0^\circ\text{C}$  og  $100^\circ\text{C}$  i organiske opløsningsmidler, som fx lavere alkoholer og nitriler, hvor især ethanol, methanol og acetonitril har vist sig velegnede. Forbindelsen (V) fås i højt udbytte (>90%), og metoden er særdeles velegnet til industriel produktion.

30

Det har overraskende vist sig at forbindelsen (V) ved behandling med N,N-dimethylaminotriphenylphosphoniumsalte og dimethylamin i henhold til opfindelsen, under forholdsvise moderate betingelser (ca.  $90^\circ\text{C}$ ), i organiske opløsningsmidler (som fx dimethylformamid), kan omdannes til raniditin (I) i udbytter på 50-70%. Raniditin kan ved frem-

35

gangsmåden ifølge opfindelsen udvindes som fri base i høj renhed, eller det kan, om ønsket, med en syre, omdannes til et salt fx hydrochloridet.

Den beskrevne omdannelse af forbindelsen V til ranitidin i godt udbytte under milde reaktionsbetingelser er yderst overraskende, idet det er ukendt at omdanne alkoholer til dimethylaminoforbindelser ved moderat opvarmning med dimethylaminotriphenylphosphoniumsalte og dimethylamin.

Det er også overraskende at forbindelsen V ved omsætningen kun reagerer med hydroxylgruppen og ikke, som man kunne forvente, med molekylets anden sidekæde, der indeholder flere reaktive grupper.

Det i reaktionen anvendte reagens (VI), kan fremstilles in situ eller i en stamopløsning ved at man opløser triphenylphosphin i et organisk opløsningsmiddel som fx dimethylformamid, dernæst tilsætter chlor eller fortrinsvis brom og til slut dimethylamin i overskud.

I lighed med de foregående trin er også trin (iii) velegnet til industriel produktion, og den samlede reaktionsrække tillader da også fremstilling af ranitidin i et totaludbytte på ca. 50% ud fra forbindelse (II).

En ganske særlig fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er, at alle udgangsmaterialer er billige, og i det omfang de ikke indgår i slutproduktet, kan de let regenereres (fx triphenylphosphin).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal belyses nærmere ved de følgende udførelseseksempler, hvoraf eksemplerne A-G belyser fremstilling af udgangsmaterialet, mens eksemplerne 1-3 belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

30

Eksempel A

-----

5-(Hydroxymethyl)-N,N,N-trimethyl-2-furanmethanaminiumbromid (a)

35 Methylbromid (38 g, 400 mmol) i acetone (100 ml) sættes i løbet af 30 minutter til 5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanmethanol (52,2 g, 336 mmol) opløst i acetone (300 ml) ved 20-30°C. Efter yderligere 1 time ved 25°C frafiltreres de

dannede krystaller og vaskes med acetone. Tørring ved 60°C giver 81,4 g (97%) (a) som hvide krystaller. Smp. 151-153°C.

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

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

5

5-[[ (2-Aminoethyl)thio]-methyl]-2-furanmethanol (II)

5-(Hydroxymethyl)-N,N,N-trimethyl-2-furanmethanaminium-bromid (a) (100,0 g, 400 mmol), cysteamin hydrochlorid (48,0 g, 420 mmol) og 85% kaliumhydroxidpulver (52,8 g, 800 mmol) suspenderes i 1-butanol-toluen (1:1) (600 ml), og opvarmes under nitrogen til tilbagesvaling i 18 timer. Efter køling til 25°C vaskes suspensionen med: 1) vand (160 ml og 2) 25% natriumchloridopløsning (160 ml). Den organiske fase inddampes i vandstrålevacuum, hvorpå remanensen opløses i methanol (150 ml) og sættes til en opløsning af oxalsyre dihydrat (50,4 g, 400 mmol) i methanol (600 ml) ved stuetemperatur. De dannede krystaller filtreres fra, vaskes med methanol og tørres. Udbytte 91,5 g (83%) af (II), oxalsyre, som et off-white krystallinsk produkt. Smp. 137-138°C (dekomp.) i en renhed på 95% (HPLC). Ved omkrystallisation fra methanol fås smp. 140-141°C (dekomp.).

20

Beregnet for  $C_{10}H_{15}NO_6S$ : C 43,31 H 5,45 N 5,05 S 11,57

Fundet: C 43,21 H 5,42 N 5,08 S 11,65%

25

Isolering af forbindelsen (II) som fri base:

Til (II), oxalsyre (55,4 g, 200 mmol) i vand (350 ml) og 1-butanol-toluen (1:1) (250 ml) sættes kaliumhydroxidperler (30 g, 450 mmol). De dannede faser adskilles, og vandfasen ekstraheres med 1-butanol-toluen (1:1) (250 ml). De organiske faser forenes og inddampes i vandstrålevacuum, hvorved opnås 37,4 g af forbindelsen (II) som en lys citrongul olie.

35

## Eksempel B

-----  
 N-[2-[[[5-(Hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]  
 -1-methylthio-2-nitroethenamin (IV)

(II) (37,4 g, 200 mmol) opløst i acetonitril (60 ml) dryp-  
 5 pes i løbet af 60 minutter til en opløsning af 1,1-bis-  
 (methylthio)-2-nitroethen (III a) (33,0 g, 200 mmol) i ace-  
 tonitril (300 ml) under tilbagesvaling. Efter yderligere  
 tilbagesvaling i 4 timer afdestilleres 180 ml. Omrøring  
 natten over ved stuetemperatur og derpå 2 timer på isbad,  
 10 filtrering, vask med acetonitril og tørring giver 46,2 g  
 (76%) (IV) som et citrongult pulver. Smp. 97-100°C.

Beregnet for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C 43,40 H 5,30 N 9,21 S 21,07  
 Fundet: C 43,66 H 5,41 N 9,39 S 21,03%

15 <sup>1</sup>H-NMR-spektret af produktet er i overensstemmelse med den  
 givne struktur.

## Eksempel C

-----  
 20 N-[2-[[[5-(Hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]  
 -1-methylthio-2-nitroethenamin (IV) (ud fra a, uden op-  
 rensning af (II))

5-(Hydroxymethyl)-N,N,N-trimethyl-2-furanmethanaminium-  
 25 bromid (a) (25,0 g, 100 mmol), cysteamin hydrochlorid (12,0 g,  
 105 mmol), og 85% kaliumhydroxidpulver (13,2 g, 100 mmol)  
 suspenderes i 1-butanol-toluen (1:1) (150 ml), og opvarmes  
 under nitrogen til tilbagesvaling i 18 timer. Efter køling  
 til 25°C vaskes suspensionen med: 1) vand (40 ml) og 2) 25%  
 30 natriumchloridopløsning (40 ml). Den organiske fase inddam-  
 pes i vandstrålevacuum til 18,5 g rå forbindelse (II). Dette  
 opløses i acetonitril (60 ml) og dryppes i løbet af 90  
 minutter til 1,1-bis(methylthio)-2-nitroethen (III a) (16,5 g,  
 100 mmol) i acetonitril (150 ml) under tilbagesvaling. Fort-  
 35 sat tilbagesvaling under nitrogen i 5 timer, omrøring ved  
 stuetemperatur natten over, afkøling i isbad i 4 timer, fil-  
 trering, vask med acetonitril og tørring giver 19,6 g (IV)  
 (65% baseret på a) som et citrongult pulver med smp. 97-100°C.

## Eksempel D

N-[2-[[[5-(Hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-1-methylthio-2-nitroethenamin (IV) (ud fra a, uden rensning af (II))

5 Natrium (9,20 g, 400 mmol) opløses i ethanol (300 ml). Der køles og tilsættes cysteamin hydrochlorid (22,8 g, 200 mmol), hvorpå blandingen omrøres under nitrogen 1 time. Der tilsættes 5-(hydroxymethyl)-N,N,N-trimethyl-2-furan-

10 methanaminiumbromid (a) (50,0 g, 200 mmol). Derpå tilbagesvales under nitrogen i 20 timer. Efter inddampning til 150 ml frafiltreres udfældede salte ved 20°C. Filtratet sættes i løbet af 2 timer til en opløsning af 1,1-bis-

15 -(methylthio)-2-nitroethen (III a) (32,2 g, 195 mmol) i ethanol (320 ml) under tilbagesvaling. Efter yderligere 3 timers tilbagesvaling omrøres natten over ved stuetempera-

20 tur og derpå ved 0°C i 1 time. Filtrering, vask med ethanol og tørring giver 27,7 g (IV) (46% baseret på a). Smp. 96-98°C.

## Eksempel E

N-[2-[[[5-(Hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin. (V)

25 N-[2-[[[5-Hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-1-methylthio-2-nitroethenamin (IV) (39,5 g, 130 mmol) opløses i 33% methylamin i ethanol (190 ml) og omrøres ved stuetemperatur i 20 timer. Efter inddampning til ca. 60 ml

30 tilsættes der tetrahydrofuran (400 ml). Omrøring natten over ved stuetemperatur, filtrering, vask med tetrahydrofuran og tørring giver 34,6 g (93%) (V) som et hvidt pulver. Smp. 105,5-108°C.

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

35  $^1H$ -NMR- og  $^{13}C$ -NMR-spektre af produktet er i overensstemmelse med den givne struktur.

## Eksempel F

N-[2-[[[5-(Hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-  
N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin (V) (ud fra (II), uden  
oprensning af (IV))

5           5-[[ (2-Aminoethyl)thio]methyl]-2-furanmethanol (II)  
(9,35 g, 50 mmol) i ethanol (30 ml) sættes under nitrogen  
til en opløsning af 1,1-bis(methylthio)-2-nitroethen (III a)  
10           (8,25 g, 50 mmol) i ethanol (150 ml) under tilbagesvaling,  
i løbet af 45 minutter. Efter yderligere tilbagesvaling i  
7 timer tilsættes 33% methylamin i ethanol (40 ml), hvor-  
på der omrøres natten over ved stuetemperatur. Efter ind-  
dampning sættes tetrahydrofuran (100 ml) til den resultere-  
15           rende olie. Omrøring i 24 timer ved stuetemperatur, filtre-  
ring, vask med tetrahydrofuran og tørring giver 9,80 g (V)  
(68% baseret på (II)). Smp. 98-104°C. HPLC indicerede, at  
produktet var 95% rent.

## 20 Eksempel G

N-[2-[[[5-(Hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-  
N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin (V)

25           5-[[ (2-Aminoethyl)thio]methyl]-2-furanmethanol (II)  
(2,8 g, 15 mmol) og 1-methylthio-1-methylamino-2-nitro-  
ethen (III b) (2,2 g, 15 mmol) opvarmes til tilbagesvaling  
i ethanol (25 ml) under nitrogen i 4 timer. Efter inddamp-  
ning til 10 ml, og tilsætning af tetrahydrofuran (35 ml),  
podes og køles til 0°C. Filtrering, vask med tetrahydro-  
30           furan og tørring giver 1,7 g (37%) (V) som et hvidt pro-  
dukt. Smp. 101-105°C.

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen

## Eksempel 1

-----

5 N-[2-[[[5-[(Dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, hydrochlorid  
(ranitidin, hydrochlorid), ((I), hydrochlorid)

10 Til triphenylphosphin (23,6 g, 90 mmol) opløst i dimethylformamid (65 ml) sættes, under afkøling i løbet af 50 minutter, brom (13,9 g, 87 mmol). Til den resulterende suspension sættes dimethylamin (13,0 g, 290 mmol) i løbet af 30 minutter ved 20-30°C under køling. Til denne opløsning sættes N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin (V) (8,61 g, 30 mmol) og blandingen opvarmes i lukket beholder til 90°C i 24 ti-  
15 mer.

Efter afkøling inddampes reaktionsblandingen i vandstrålevacuum, og der tilsættes 1-butanol-toluen (1:1) (100 ml), 12% natriumchloridopløsning (100 ml) og konc. saltsyre (ca. 0,2 ml) til pH 3,5. Vandfasen vaskes derpå  
20 med 1-butanol-toluen (1:1) (100 ml), og behandles derpå med aktivt kul ved stuetemperatur. Til den filtrerede opløsning sættes 1-butanol-toluen (1:1) (100 ml) og der indstilles med 11 N natriumhydroxid (ca. 2,6 ml) til pH 9,0. Vandfasen ekstraheres igen med 1-butanol-toluen (1:1). De  
25 organiske faser vaskes med 12% natriumchloridopløsning (100 ml). De forenede organiske ekstrakter inddampes i vandstrålevacuum og opløses i 2-propanol. Opløsningen filtreres gennem et lag kiselgel (15 g). Filterlaget skylles efter med 2-propanol. Filtratet inddampes til 110 ml,  
30 og der tilsættes 8 N saltsyre (ca. 3,0 ml) til pH 4,0. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur og derpå 1 time på isbad. De udskilte krystaller frafiltreres og vaskes med 2-propanol. Tørring giver 7,02 g (67%) ranitidin, hydrochlorid som et beigefarvet produkt. Smp. 135-137°C  
35 (dekomp.).

Beregnet for  $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$ :

	C 44,50	H 6,61	Cl 10,11	N 15,97	S 9,14
Fundet:	C 44,26	H 6,67	Cl 10,26	N 16,00	S 9,13%

5 Efter omkrystallisation fra dimethylformamid-ethylacetat smeltede produktet ved 137-38°C (dekomp.).

<sup>1</sup>H-NMR og IR-spektre viste, at produktet var identisk med autentisk ranitidin hydrochlorid.

10 Eksempel 2

-----  
Ranitidin, hydrochlorid

Samme fremgangsmåde som i eksempel 1, men med anvendelse af chlor (6,2 g, 87 mmol) i stedet for brom (13,9 g, 87 mmol). Udbytte: 48% ranitidin, hydrochlorid.

20 Eksempel 3

-----  
Ranitidin hydrochlorid

a) (N,N-dimethylamino)-triphenylphosphoniumbromid (VI)

25 Triphenylphosphin (78,6 g, 300 mmol) opløses i dimethylformamid (300 ml). Brom (47,0 g, 294 mmol) tilsættes i løbet af 40 minutter ved 10-14°C. Til den resulterende suspension tilledes dimethylamin (67 g, 1,5 mol) i løbet af 30 minutter ved 20-30°C. Den resulterende opløsning af (VI) (0,63 mmol/g) bruges direkte i næste trin.

30 b) N-[2-[[[5-[(Dimethylamino)methyl]2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamin, hydrochlorid (Ranitidin, hydrochlorid) ((I), hydrochlorid)

35 N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamin (V) (8,61 g, 30 mmol) op-

varmes med ovenstående opløsning af (VI) (98,0 g, 60 mmol) til 90°C i autoklav i 20 timer. Reaktionsblandingen ind-dampes i vandstrålevacuum, og der tilsættes 1-butanol-toluen (1:1) (100 ml), 12% natriumchloridopløsning (100 ml) og koncentreret saltsyre (0,5 ml) til pH 4,0. Efter omrøring skilles de dannede faser, og vandfasen vaskes med yderligere 1-butanol-toluen (1:1) (2 x 100 ml). Til vandfasen sættes 1-butanol-toluen (1:1) (100 ml) og derpå 9 N natriumhydroxid (4 ml) til pH 9,7. Vandfasen ekstraheres med 1-butanol-toluen (1:1) (100 ml). De forenede organiske faser inddampes i vandstrålevacuum, og der tilsættes 2-propanol (80 ml). Denne opløsning filtreres gennem et lag kieselgel (15 g). Filterlaget skylles efter med 2-propanol. Filtratet inddampes til 100 ml, og der tilsættes 8 N salt-syre (3 ml) til pH 4,0. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur, filtreres der og vaskes med 2-propanol. Tørring giver 6,1 g (58%) (I), hydrochlorid som et beige-farvet produkt. HPLC indicerede en renhed på 96%. Smp. 130-134°C (dekom.)

20

25

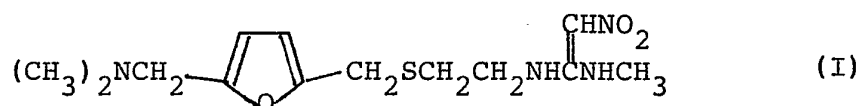
30

35

## P a t e n t k r a v

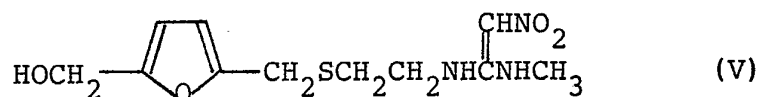
1. Fremgangsmåde til fremstilling af ranitidin med formelen (I)

5

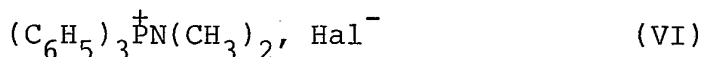


10 eller et syreadditionssalt deraf, kendt tegnet ved, at man omsætter N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]-methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin med formelen (V)

15



20 i et organisk opløsningsmiddel med dimethylamin og et (N, N-dimetylamino)triphenylphosphoniumhalogenid med formelen (VI)



25 hvor Hal betegner brom eller chlor, hvorpå det derved dannede ranitidin om ønsket omdannes til et syreadditionssalt deraf.

30 2. Derivat af 5-[(2-aminoethyl)-thiomethyl]-2-furanmethanol til brug som udgangsmateriale for den i krav 1 angivne fremgangsmåde, kendt tegnet ved, at det er N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]methyl]-thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin med formelen (V)

35

