



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8901840**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Furanderivaten.**
- ⑤1 Int.Cl⁵: A61K 31/29, A61K 31/34, C07D 307/52, C07C 59/245.
- ⑦1 Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen, Groot-Brittannië.
- ⑦4 Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octroobureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8901840.
- ②2 Ingediend 17 juli 1989.
- ③2 Voorrang vanaf 18 juli 1988, 1 maart 1989.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8817098 , 8904686 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 16 februari 1990.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Furanderivaten.

Deze uitvinding betreft zouten van een furanderivaat met werking op histaminereceptoren, op een werkwijze voor de bereiding daarvan, op deze bevattende farmaceutische preparaten en op hun toepassing in de therapie. Meer in het bijzonder betreft de uitvinding met bismuthcomplexen van carbonzuren gevormde zouten van ranitidine.

Ranitidine is de goedgekeurde naam voor N-[2-[[[5-(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-etheendiamine dat, tezamen met zijn fysiologisch aanvaardbare zouten, wordt beschreven en wordt bescherming ervoor gevraagd in Brits octrooi-schrift No.1.565.966. In Brits octrooischrift No.1.565.966 worden met an-organische en organische zuren gevormde fysiologisch aanvaardbare zouten beschreven. Deze zouten omvatten hydrochloriden, hydrobromiden en sulfaten, en zouten gevormd met alifatische mono- en dicarbonzuren, zoals acetaten, maleaten en fumaraten.

Ranitidine is een krachtige histamine H_2 -antagonist die, in de vorm van zijn hydrochloridezout, op ruime schaal wordt gebruikt bij de behandeling van toestanden waarin het voordelig is de zuurte van de maag te verminderen. Dergelijke toestanden omvatten zweren van de twaalfvingerige darm en de maag, reflux-oesophagitis en het Zollinger-Ellison-syndroom. Ranitidine kan ook profylactisch worden gebruikt bij chirurgische ingrepen en bij de behandeling van allergische toestanden en ontstekings-toestanden waarbij histamine een bekende mediator is.

Bismuthzouten en preparaten zoals bismuthcitraat, bismuth- en ammoniumcitraat, natriumbismuthyltartraat, zuur bismuthnatriumtartraat, zure oplossing van bismuth, geconcentreerde oplossing van bismuth en oplossing van bismuth- en ammoniumcitraat, die worden beschreven in b.v. British Pharmaceutical Codex (1949), werden reeds lang gebruikt als antaciden bij de behandeling van hyperaciditeit en dyspepsie. Bovendien wer-

8901840.

den deze bismuthpreparaten, vóór de komst van histamine H_2 -antagonisten, waardoor zij nu nagenoeg zijn vervangen, ook gebruikt bij de behandeling van maag-darm-zweren.

In de afgelopen jaren is gebleken, dat Campylobacter pylori ver-
5 band houdt met histologische gastritis, niet met zweren gepaard gaande dyspepsie en hypochloorhydrie, en betrokken kan zijn bij de pathogenese van maag- en twaalfvingerige darmzweerziekte.

Campylobacter pylori is gevoelig voor bismuthverbindingen zoals bismuth-subcitraat (in de vorm van b.v. trikaliumnitratobismuthaat) en
10 bismuth-subsalicylaat.

Een aantal van de bovengenoemde bismuthverbindingen zijn zure complexen gevormd door bismuth en een carbonzuur zoals citroenzuur of wijnsteen-
15 zuur of zouten daarvan met ammoniak of een alkalimetaal. Gevonden werd nu, dat de basische H_2 -receptorantagonist ranitidine zouten vormt met dergelijke complexen en dat de resulterende produkten een nuttig en gunstig activiteitsprofiel bezitten.

De onderhavige uitvinding verschaft aldus nieuwe zouten die worden gevormd door ranitidine met een complex van bismuth met een carbonzuur en solvaten van dergelijke zouten. Geschikte carbonzuren zijn die in
20 staat zijn een complex te vormen met bismuth, welke complexen op hun beurt in staat zijn een zout te vormen met ranitidine.

Carbonzuren die in staat zijn complexen te vormen met bismuth onder vorming van bismuth-carbonzuurcomplexen voor toepassing volgens de uitvinding, kunnen b.v. carbonzuren zijn, die minstens trifunctionele
25 groepen bevatten naast de carboxylgroep die beschikbaar is voor zoutvorming met ranitidine. Van de drie of meer overblijvende functionele groepen moeten drie, die b.v. carboxyl- en/of hydroxylgroepen zijn, in staat zijn een complex te vormen met driewaardig bismuth onder vorming van een driewaardig bismuthcomplex.

30 In die gevallen waarin het carbonzuur een optische en/of een geometrische isomerie kan vertonen, wordt de uitvinding geacht alle optische isomeren met inbegrip van racematen, en/of geometrische isomeren te omvatten. Solvaten, waaronder hydraten, vallen eveneens binnen het kader van de uitvinding.

35 Voorbeelden van geschikte carbonzuren die in staat zijn complexen

8901840.

te vormen met bismuth voor toepassing volgens de uitvinding, zijn citroenzuur, wijnsteen zuur en ethyleendiaminotetrazijnzuur. Verdere voorbeelden van geschikte carbonzuren zijn propylcitraenzuur en agaricinezuur. Wijnsteen zuur en meer in het bijzonder citroenzuur hebben voorkeur.

5 Agaricinezuur vertegenwoordigt een verder voorkeur genietend zuur voor toepassing volgens de uitvinding.

Bepaalde zouten volgens de uitvinding zijn

N-[2-[[(5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-2-hydroxy-1,2,3-propaanetricarboxy-
 10 laatbismuth(3+)-complex, ook bekend als ranitidine-bismuthcitraat;
 N-[2-[[(5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-nitro-1,1-ethendiamine-2,3-dihydroxybutaandioaatbismuth(3+)-complex, ook bekend als ranitidine-bismuthtartraat;
 N-[2-[[(5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-
 15 N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-2-hydroxy-1,2,3-nonadecaanetricarboxy-
 laatbismuth(3+)-complex, ook bekend als ranitidine-bismuthagaricicaat;
 en
 N-[2-[[(5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-N,N'-ethaandiylbis[N-(carboxymethyl)-
 20 glycine]-bismuth(3+)-complex, ook bekend als ranitidine-bismuth-EDTA.

Voorkeur verdienende zouten volgens de uitvinding zijn:

N-[2-[[(5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-2-hydroxy-1,2,3-propaanetricarboxy-
 laatbismuth(3+)-complex, ook bekend als ranitidine-bismuthcitraat;
 25 N-[2-[[(5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-nitro-1,1-ethendiamine-2,3-dihydroxybutaandioaatbismuth(3+)-complex, ook bekend als ranitidine-bismuthtartraat.

Een verder, voorkeur genietend zout volgens de uitvinding, is

N-[2-[[(5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-
 30 N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-2-hydroxy-1,2,3-nonadecaan-tricarboxylaatbismuth(3+)-complex, ook bekend als ranitidine-bismuthagaricicaat.

Ranitidine-bismuthcitraat vertegenwoordigt een bijzondere voorkeur genietende verbinding volgens de uitvinding.

De zouten volgens de uitvinding bezitten een bijzonder gunstige
 35 combinatie van eigenschappen voor de behandeling van maag-darm-aandoenin-

8901840.

gen, in het bijzonder de peptische-zweerziekte en andere aandoeningen van maag en twaalfvingerige darm, b.v. gastritis, en niet met zweren gepaard gaande dyspepsie.

5 Zouten volgens de uitvinding bezitten aldus de bij ranitidine behorende H_2 -antagonist-eigenschappen en secretie tegengaande eigenschappen tezamen met antibacteriële werking tegen Campylobacter pylori. Bovendien bezitten de zouten volgens de uitvinding cytoproductieve eigenschappen. Ook vertonen zij werking tegen de menselijke maagpepsinen, met preferentiële remming van pepsine 1, een pepsine-isozym behorend bij peptische zweren.

10 De scheiding tegengaande werking van verbindingen volgens de uitvinding werd in vivo aangetoond tegen door histamine teweeggebrachte maagzuurafscheiding bij de "Heidenhain pouch dog". De antibacteriële werking van de zouten tegen Campylobacter pylori en hun vermogen menselijke pepsinen te remmen, werden in vitro aangetoond. Bovendien is antibacteriële activiteit tegen Campylobacter-achtige organismen in vivo in

15 fretten aangetoond. Cytoproductieve werking werd in vivo aangetoond door het vermogen van de zouten door ethanol teweeggebrachte maaglesies bij ratten te remmen.

20 Een verdere eigenschap van de zouten volgens de uitvinding is, dat zij in water oplosbaar zijn en stabiele waterige oplossingen vormen. Onder normale omstandigheden zijn vele bismuthzouten en -complexen, met inbegrip van die worden gevormd met carbonzuren van het bij de vorming van zouten volgens de uitvinding gebruikte type, onoplosbaar. Bismuth-

25 citraat b.v. heeft een oplosbaarheid (onder neutrale waterige omstandigheden) van slechts 0,2% (gew./vol.), terwijl ranitidine-bismuthcitraat voor meer dan 50% (gew./vol.) oplosbaar is in water.

 Aldus dienen de waargenomen eigenschappen van zouten volgens de uitvinding, zoals ranitidine-bismuthcitraat, ter benadrukking van het

30 feit, dat zij duidelijke chemische entiteiten zijn, die duidelijk kunnen worden onderscheiden van eenvoudige mengsels (b.v. mengsels in equimoleculaire verhoudingen) van ranitidine en een complex gevormd door bismuth en een carbonzuur.

 Zouten volgens de uitvinding kunnen ook worden onderscheiden van

35 eenvoudige mengsels van ranitidine en een complex gevormd door bismuth

8901840.

en een carbonzuur op grond van infraroodspectroscopie. Aldus zijn er belangrijke spectrale veranderingen bij de overgang van een eenvoudig mengsel van ranitidine en een bismuthcarbonzuurcomplex naar een zout volgens de uitvinding. Het infraroodspectrum van een simpel fysisch mengsel van b.v. ranitidine en bismuthcitraat, heeft hoofdpieken bij max 1131, 988 en 603 cm^{-1} , die afwezig zijn in de infraroodspectra van ranitidine-bismuthcitraat.

Zouten volgens de uitvinding kunnen worden bereid door omzetting van ranitidine met een geschikt bismuth-carbonzuurcomplex (b.v. bismuthcitraat of bismuthammoniumcitraat) in een geschikt oplosmiddel zoals water, en het scheiden van het op deze wijze gevormde zout van de oplossing.

Volgens een verder aspect verschaft de uitvinding een zout gevormd uit ranitidine en een complex van bismuth met een carbonzuur, waaronder solvaten van dergelijke zouten, welk zout wordt bereid door omzetting van ranitidine met een bismuthcarbonzuurcomplex.

Volgens een bijzonder verder aspect verschaft de uitvinding ranitidinebismuthcitraat, waaronder solvaten daarvan, wanneer dit wordt bereid door omzetting van ranitidine met een complex van bismuth met citroenzuur.

De omzetting van ranitidine en een geschikt bismuth-carbonzuurcomplex ter vorming van een zout volgens de uitvinding, wordt bij voorkeur uitgevoerd bij verhoogde temperatuur, b.v. bij een temperatuur binnen het gebied van 40 - 100°C. Is de reactie eenmaal voltooid (wanneer b.v. het mengsel neutraliteit heeft bereikt zoals wordt beoordeeld aan de hand van de pH en/of wanneer oplossing volledig is), dan wordt de suspensie of oplossing afgekoeld en gefiltreerd, en het verlangde ranitidinezout kan uit het filtraat worden verkregen door verdamping gevolgd door extractie en tritureren van het resulterende residu onder gebruikmaking van b.v. een alcohol, b.v. methanol of ethanol, een keton b.v. aceton, of een ether b.v. diëthylether. Naar keuze kan het reactiemengsel rechtstreeks worden verdampt, gevolgd door extractie en tritureren van het resulterende residu. Verdere keuzemogelijkheden voor de werkwijzen voor het isoleren van het gewenste zout, omvatten sproeidrogen van het filtraat, of toevoeging van het filtraat (naar keuze na verdunning met

8901840.

water) aan een geschikt anti-oplosmiddel (b.v. een alcohol zoals ethanol) bij een verhoogde temperatuur (b.v. de terugvloeiingstemperatuur van het anti-oplosmiddel), hetgeen resulteert in neerslag van het produkt.

De als tussenprodukt dienende bismuth-carbonzuurcomplexen kunnen
5 over het algemeen worden bereid volgens de in de British Pharmaceutical
Codex (1949) beschreven procédés. Zo kan b.v. een suspensie van een ge-
schikt bismuthzout (b.v. bismuthoxynitraat) en een geschikt carbonzuur
(b.v. citroenzuur of wijnsteen zuur) in een oplosmiddel zoals water, wor-
den verhit bij b.v. 90 - 100°C, waarbij de reactie als voltooid wordt
10 beoordeeld, wanneer b.v. 1 druppel van het mengsel een heldere oplossing
geeft bij toevoeging aan zwakke waterige ammoniak. De suspensie wordt
vervolgens naar keuze verdund met water en het gewenste bismuth-carbon-
zuurcomplex kan worden gewonnen door filtratie. Bismuthammoniumcitraat
kan b.v. worden bereid, desgewenst in situ, door behandeling van bismuth-
15 citraat met een geschikte hoeveelheid waterige ammoniak.

De zouten volgens de uitvinding kunnen voor toediening worden ge-
formuleerd op elke geschikte wijze en de uitvinding omvat binnen haar
kader farmaceutische preparaten bevattend een zout volgens de uitvinding
dat geschikt is voor toepassing in de geneeskunde voor mens of dier.
20 Dergelijke preparaten, die in de eerste plaats zijn bedoeld voor orale
toediening, kunnen worden geformuleerd op een geschikte wijze onder ge-
bruikmaking van een of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers of exci-
piëntia. Tabletten vormen een voorkeurstype preparaat.

Voor orale toediening kunnen de farmaceutische preparaten b.v. de
25 vorm van tabletten (waaronder kauw- en zuigtabletten) of capsules krij-
gen. Dergelijke preparaten kunnen worden vervaardigd door gebruikelijke
middelen met farmaceutisch aanvaardbare excipiëntia zoals bindmiddelen
(b.v. voorgegelatineerd maiszetmeel, polyvinylpyrrolidon of hydroxypro-
pylmethylcellulose), vulmiddelen (b.v. lactose, microkristallijne cellu-
30 lose of calciumwaterstoffosfaat), glijmiddelen (b.v. magnesiumstearaat,
talk of siliciumdioxide), desintegratiemiddelen (b.v. aardappelzetmeel
of natriumzetmeelglycolaat) of bevochtigingsmiddelen (b.v. natriumlauryl-
sulfaat). Tabletten kunnen worden bekleed volgens tot de stand der tech-
niek behorende methoden. Vloeibare preparaten voor orale toediening kun-
35 nen de vorm van b.v. oplossingen, stropen of suspensies krijgen, ofwel

8901840.

kunnen zij worden aangeboden als een droog produkt voor toebereiding met water of een andere geschikte drager voorafgaand aan het gebruik. Dergelijke vloeibare preparaten kunnen worden bereid door gebruikelijke middelen met farmaceutisch aanvaardbare toevoegsels, zoals suspendermiddelen (b.v. sorbitolstroop, cellulosederivaten of gehydrogeneerde eetbare vetten), emulgatoren (b.v. lecithine of acaciagom), niet-waterige dragers (b.v. amandelolie, olieachtige esters, ethylalcohol of gefractioneerde plantaardige oliën) en conserveringsmiddelen (b.v. methyl- of propyl-p-hydroxybenzoeaat of sorbinezuur). De preparaten kunnen tevens bufferzouten, smaakstoffen, kleurgevende middelen en zoetmiddelen, wanneer dit geschikt wordt geacht, bevatten.

Een voorgestelde dosis van de zouten volgens de uitvinding voor inwendige toediening aan mensen is 100 mg tot 1 g, b.v. 100 - 800 mg, meer in het bijzonder 150 - 600 mg, van het actieve bestanddeel per eenheidsdosering. De eenheidsdosering kan worden toegediend b.v. eenmaal tot viermaal daags, bij voorkeur eenmaal of tweemaal. De exacte dosis is een functie van de aard en de ernst van de behandelde toestand en het zal tevens duidelijk zijn, dat het noodzakelijk kan zijn routinewijzigingen aan te brengen in de dosering al naar gelang de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

De uitvinding wordt toegelicht door de volgende voorbeelden, waarin temperaturen zijn uitgedrukt in °C. Dunnelaagchromatografie (t.l.c.) werd uitgevoerd op silica, waarbij werd geëlueerd met dichloromethaan : ethanol : 0,88 ammoniak, 70 : 80 : 1 (systeem A) of ethylacetaat : isopropanol : 0,88 ammoniak : water, 25 : 15 : 4 : 2 (systeem B), en onder gebruikmaking van u.v., joodplatinaat en kaliumpermanganaat voor het aantonen, tenzij anders wordt aangegeven.

Bereiding 1

2-hydroxy-1,2,3-propaantricarbonsuur, bismuth(3+)-complex (1 : 1) ("bismuthcitraat").

Een mengsel van bismuthoxynitraat (22,96 g) en citroenzuur (33,60 g) in water (80 ml) werd 30 minuten verhit op een stoombad onder veelvuldig roeren, op welk tijdstip 1 druppel van de suspensie toegevoegd aan zwakke waterige ammoniak, een heldere oplossing vormde. Het mengsel werd verdund met water en gefiltreerd, en het residu werd grondig uitge-

8901840.

wassen met water tot de wasvloeistof vrij was van nitraat en overmaat citroenzuur. Het residu werd gedroogd in vacuo en men verkreeg de in de titel genoemde verbinding (32,18 g).

Analyse voor $C_6H_5BiO_7 \cdot 0,11H_2O$:

- 5 gevonden : C 18,08; H 1,34; O 28,80; Bi 52
berekend : C 18,01; H 1,32; O 28,44; Bi 52,2%.
Wateranalyse gaf: 0,49% $H_2O \equiv 0,11$ mol.

Bereiding 2

- 10 $[R-(R^*R^*)]$ -2,3-dihydroxybutaandizuur, bismuth(3+)-complex (2 : 1)
("bismuthtartraat").

Een mengsel van (+)-wijnsteen zuur (27 g) en bismuthoxynitraat (8,61 g) in water (50 ml) werd 30 minuten verhit bij 90 - 100°, waarbij van tijd tot tijd werd geroerd, waarna een kleine hoeveelheid van het produkt volledig oploste in zwakke waterige ammoniak. Het mengsel werd
15 afgekoeld tot kamertemperatuur, vervolgens gefiltreerd en het filtraat werd grondig uitgewassen met water tot de wasvloeistof vrij was van in water oplosbare materialen. Het residu werd gedroogd bij 70 - 80° in vacuo en men verkreeg de in de titel genoemde verbinding (14,78 g).

Analyse:

- 20 gevonden voor $C_8H_9BiO_{12} \cdot 0,43H_2O$: C 18,44; H 1,81; O 39,04; Bi 40
berekend : C 18,70; H 1,93; O 38,70; Bi 40,7%.
Wateranalyse gaf 1,54% $H_2O \equiv 0,43$ mol.

Bereiding 3

- 2-hydroxy-1,2,3-nonadecaantricarbonsuur, bismuth(3+)-complex (1 : 1)
("bismuthagaricicaat").
25 Een mengsel van (-)-2-hydroxy-1,2,3-nonadecaantricarbonsuur (agaricinezuur, 9,15 g) en bismuthoxynitraat (5,74 g) in water (50 ml) werd 4 uren verhit bij 90 - 95°. Het zure mengsel werd gefiltreerd en het residu werd grondig uitgewassen met water tot de filtraten neutraal waren. Het residu werd grondig uitgewassen met hete methanol (3 x 50 ml) waarna
30 gedroogd en men verkreeg de in de titel genoemde verbinding (12,286 g).

Analyse voor $C_{22}H_{37}BiO_7 \cdot 0,1C_{22}H_{40}O_7 \cdot 0,11H_2O$:

gevonden: C 43,52; H 6,34; O 18,49; Bi 31
berekend: C 43,63; H 6,24; O 18,76; Bi 31,4%.
Wateranalyse gaf 0,31% $H_2O \equiv 0,11$ mol.

8901840.

Bereiding 4

N,N'-1,2-ethaandiylbis[N-(carboxymethyl)glycine]bismuth(3+)-complex
(1 : 1) ("bismuth-EDTA").

Een mengsel van bismuthoxynitraat (20,09 g) en N,N'-1,2-ethaandi-
5 ylbis[N-(carboxymethyl)glycine] (EDTA; 17,57 g) in water (100 ml) werd
2 uren verhit bij 90 - 95°. De hete suspensie werd gefiltreerd en het re-
sidu werd weer verhit bij 90 - 95° met water (4 x 70 ml) tot nagenoeg
alle vaste stof was opgelost. Na iedere extractie werd de suspensie ge-
filtreerd en de sterk zure filtraten werden in vacuo ingedampt tot ca.
10 70 ml. Het van de extracties afkomstige mengsel werd afgekoeld tot 18°
en de neergeslagen vaste stof werd afgefiltreerd en door uitwassen be-
vrijd van salpeterzuur met koud water, vervolgens ethanol en ether, waar-
na het werd gedroogd en men de in de titel genoemde verbinding verkreeg
(18,52 g).

15 Analyse voor $C_{19}H_{13}BiN_2O_8 \cdot 0,5H_2O$:
gevonden: C 23,27; H 2,49; N 5,41; O 26,43; Bi 41
berekend: C 23,68; H 2,78; N 5,52; O 26,81; Bi 41,2%.
Wateranalyse gaf 1,819% $H_2O \equiv 0,5$ mol.

Voorbeeld 1

20 N-[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-
N'-methyl-2-nitro-1,1-etheendiamine-2-hydroxy-1,2,3-propaantricarboxy-
laat-bismuth(3+)-complex (1 : 1 : 1) ("ranitidine-bismuthcitraat").

Een mengsel van bismuthcitraat (2,08 g) en N-[2-[[5-[(di-
methylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-
25 1,1-etheendiamine (ranitidine; 1,57 g) in water (15 ml) werd verhit bij
90 - 95° tot de suspensie neutraal werd ten opzichte van pH-papier (ca.
15 minuten). Het mengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en niet-
omgezet bismuthcitraat (0,657 g) werd afgefiltreerd. Het filtraat werd
in vacuo drooggedampt om aldus een harde gom te verkrijgen. Methanol
30 (50 ml) werd toegevoegd aan de gom en het mengsel werd drooggedampt om
aldus een residu te verkrijgen, dat werd verhit met methanol (70 ml) en
afgekoeld. De troebele vloeistoflaag werd afgeschonken en het residu
werd getrittureerd tot een poeder met methanol (50 ml) en de suspensie
werd gefiltreerd. Het residu werd uitgewassen met methanol en gedroogd
35 en men verkreeg daarbij de in de titel genoemde verbinding (1,98 g).

8901840.

T.l.c. (systeem A) Rf 0,35 (ranitidine) en Rf nul (bismuthcitraat).

Analyse voor $C_{19}H_{27}BiN_4O_{10}S_{0,1}C_6H_5BiO_7,0,16C_2H_5OH,0,48H_2O$:

gevonden: C 30,67; H 3,97; N 7,10; O 23,60; S 3,97; Bi 29

berekend: C 31,14; H 3,86; N 7,29; O 23,65; S 4,17; Bi 29,9%.

5 Wateranalyse gaf 1,06% $H_2O \equiv 0,48$ mol.

N.M.R. gaf 0,16 mol ethanol.

Voorbeeld 2

N-[2-[5-(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methylthioethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine-2-hydroxy-1,2,3-propaantricarboxy-
10 laat-bismuth(3+)-complex (1 : 1 : 1) ("ranitidine-bismuthcitraat").

Aan een mengsel van bismuthcitraat (3,98 g) met water (15 ml) werd voldoende waterige ammoniak met $d = 0,88$ toegevoegd om de vaste stof op te lossen. De oplossing werd gefiltreerd via Hyflo en het filtraat werd verenigd met de wasvloeistoffen, waarna werd drooggedampt.
15 De oplossing werd hernieuwd verdampt met water tot de damp boven het residu niet meer basisch was ten opzichte van pH 1 - 14-papier (water 5 x 70 ml). Aan een oplossing van het residu in water (30 ml) werd ranitidine (3,14 g) toegevoegd en de gevormde oplossing werd drooggedampt in vacuo. Het in water oplosbare residu werd hernieuwd verdampt met water
20 tot een basische damp niet meer kon worden aangetoond (16 x 80 ml). Het residu werd gedroogd door rotatieverdamping in vacuo bij 80 - 90° en het poedervormige residu werd verwijderd met behulp van ether. Het residu werd gemalen tot een fijn poeder dat werd gesuspenderd in ether en afgefiltreerd. Het resulterende produkt werd gedroogd en men verkreeg de
25 in de titel genoemde verbinding (6,814 g). T.l.c. (systeem A) Rf 0,3 (ranitidine) en Rf nul (bismuthcitraat). N.M.R. δ (DMSO- d_6) 2,57 (2H, d, $\frac{1}{2}$ AB van CH_2CO), 2,87 (s, $(CH_3)_2N^+$), 3,47 (2H, t, CH_2CH_2NH), 3,86 (2H, s, CH_2S), 4,35 (2H, s, CH_2N^+), 6,10 en 6,67 (2H, d + d, furan =CH's).
I.R. λ_{max} (Nujol) 3454 (-OH), 3267 en 3200 (-NH-) en 1620, 1570 en
30 1260 ($-NCH(=CHNO_2)NH- + -CO_2^-$) cm^{-1} .

Analyse voor $C_{13}H_{22}N_4O_3S.C_6H_5BiO_7,0,34H_2O$:

gevonden: C 31,54; H 4,04; N 8,02; O 23,31; S 4,32; Bi 28

berekend: C 31,75; H 3,88; N 7,80; O 23,02; S 4,46; Bi 29,1%.

Wateranalyse gaf 0,85% $H_2O \equiv 0,34$ mol.

9901840.

Voorbeeld 3

N-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-etheendiamine-2-hydroxy-1,2,3-propaantricarboxy-laat-bismuth(3+)-complex (1 : 1 : 1) ("ranitidine-bismuthcitraat").

- 5 Een mengsel van ranitidine (44,0 g) en bismuthcitraat (40,0 g) in water (70 ml) werd 30 minuten verhit bij 90 - 95°. De troebele oplossing werd gefiltreerd, verdund met water (20 ml), waarna in de loop van 23 minuten onder roeren toegevoegd aan industriële met methanol gedena-tureerde alcohol (IMS; 2,4 liter) onder verhitting onder terugvloeiing.
- 10 De resulterende suspensie werd 15 minuten verhit en daarna afgekoeld tot kamertemperatuur. De in de titel genoemde verbinding (63,0 g) werd gewon-nen door filtratie, uitgewassen met IMS (2 x 200 ml) en gedroogd in va-cuo bij 40°C. T.l.c. (systeem B) Rf 0,49 (ranitidine) en Rf nul (bismuth-citraat), detectie : U.V., jood.

15 Voorbeeld 4

N-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-etheendiamine-2-hydroxy-1,2,3-propaantricarboxy-laat-bismuth(3+)-complex (1 : 1 : 1) ("ranitidine-bismuthcitraat").

- 20 Ranitidine (44,0 g) werd toegevoegd aan een suspensie van bis-muthcitraat (55,7 g) in 1,0 M waterige ammoniak (56 ml) en water (92 ml). De suspensie werd 5 minuten verhit bij 90°, waarna de resulterende troe-bele oplossing werd gefiltreerd en verdund met water (10 ml). De in de titel genoemde verbinding (10,3 g) werd geïsoleerd door sproeidroging van de resulterende oplossing (40 ml van een totaal volume van 195 ml).
- 25 T.l.c. (systeem B) Rf 0,49 (ranitidine) en Rf nul (bismuthcitraat), de-tectie: U.V., jood.

Voorbeeld 5

N-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-etheendiamine [(R-R*)]-2,3-dihydroxybutaandio-aat-bismuth(3+)-complex (1 : 1 : 1) ("ranitidine-bismuthtartraat").

- 30 Ranitidine (5,02 g) werd toegevoegd aan een dispersie van bismuth-tartraat (2,02 g) in water (10 ml) en het mengsel werd zachtjes verwarmd onder roeren tot oplossing werd verkregen. De oplossing werd gefiltreerd door Hyflo en het met de wasvloeistoffen verenigde filtraat werd ver-35 dampd in vacuo onder vorming van een dikke gom, die overging in schuim-

8901840.

achtige vaste stof bij verdere verdamping. Deze werd hernieuwd verdampt met methanol (3 x 50 ml) en het gomachtige residu werd uitgetrokken met hete methanol (50 ml x 3). Het half-vaste residu werd getrittureerd met methanol (20 ml) tot een crèmekleurige fijne suspensie was gevormd, die
 5 werd afgefiltreerd. Het residu werd fijngemaakt tot een fijne suspensie door tritureren van het residu met methanol (20 ml), waarna het werd gefiltreerd en het residu werd uitgewassen met methanol, daarna met ether en gedroogd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkreeg (1,853 g).T.l.c. (systeem A) Rf 0,35 (ranitidine) en Rf nul (bismuth-
 10 tartraat).

I.R. λ_{max} (KBr) 3600 - 2000 (complex reeks banden, -NH- + -OH), 1750 - 1500 (reeks banden, -NHC(=CHNO₂)NH- + -CO₂⁻ + -CO₂H) en 1233 (-NHC(=CHNO₂)NH-) cm⁻¹.

Analyse voor C₁₃H₂₂N₄O₃S.C₄H₃O₆Bi.0,33C₈H₉BiO₁₂.0,15CH₃OH:

15 gevonden: C 28,03; H 3,59; N 6,84; O 24,85; S 3,87.

berekend: C 28,22; H 3,42; N 6,65; O 24,90; S 3,81%.

N.M.R. gaf 0,15 mol methanol.

Voorbeeld 6

N-[2-[5-(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]-methyl-thio-ethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-2-hydroxy-1,2,3-nonadecaantricarboxy-
 20 laat-bismuth(3+)-complex (1 : 1 : 1) ("ranitidine-bismuthagaricicaat").

Een mengsel van bismuthagaricicaat (bevattend agaricinezuur, 0,1 mol en water, 0,11 mol) (4,26 g) en ranitidine (3,77 g) in water (10 ml) werd 4 uren verhit bij 90 - 95°. De oplossing werd verdund met water
 25 (15 ml) en vervolgens werd het verhitten 1 uur voortgezet. De opalesce-
 rende vloeistof werd gefiltreerd door Hyflo terwijl zij heet was en het filtraat werd drooggedampt met behulp van ethanol. Het gomachtige residu werd hernieuwd verdampt met ethanol (3 x 30 ml) waarbij een gom werd ge-
 vormd. Deze werd opgelost in ethanol (50 ml) en de oplossing werd gefil-
 30 treerd door Hyflo. Het filtraat en de wasvloeistoffen werden verenigd
 waarna zij in vacuo werden verdampt onder achterlating van een gom. Deze
 werd gemengd met hete aceton (70 ml) en, na 10 minuten verhitten van
 het mengsel, werd de bovenste vloeistof afgeschonken. Deze behandeling
 werd herhaald en het half-vaste residu werd getrittureerd met aceton (50
 35 ml), waarbij een fijne suspensie werd verkregen. Deze werd gefiltreerd

8901840.

en het residu werd grondig uitgewassen met aceton en gedroogd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding (4,69 g) verkreeg als een lichtbruin gekleurde vaste stof.

Analyse voor $C_{35}H_{59}N_4O_{10}S_{Bi} \cdot 0,05C_{22}H_{40}O_7 \cdot 0,5H_2O$:

5 gevonden: C 45,37; H 6,50; N 5,36; O 17,43; S 3,01

berekend: C 44,85; H 6,46; N 5,80; O 17,96; S 3,32%.

Wateranalyse gaf 1,04% $H_2O \equiv 0,5$ mol.

T.l.c. (systeem A) Rf 0,35 (ranitidine) en Rf nul (bismuthagaricicaat/agaricinezuur). T.l.c. (chloroform : methanol : azijnzuur : water
10 15 : 5 : 1 : 1) Rf 0,3 (ranitidine), detectie: U.V., joodplatinaat, kaliumpermanganaat en broomkresolgroen als kleurstof en Rf 0,6 (agaricinezuur), detectie: broomkresolgroen als kleurstof.

Voorbeeld 7

N-[2-[5-(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]-methyl-thio-ethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine, N,N'-ethaandiylbis[N-(carboxymethyl)-glycine]-bismuth(3+)-complex (1 : 1 : 1) ("ranitidine-bismuth-EDTA").
15

Aan een mengsel van bismuth-EDTA (2,99 g) en ranitidine (2,2 g) werd water (15 ml) toegevoegd en het mengsel werd verwarmd om alles volledig op te lossen. Een kleine hoeveelheid neerslag dat ontstond, werd
20 afgefiltreerd door Hyflo. De oplossing werd in vacuo drooggedampt en het residu werd hernieuwd verdampt met methanol (2 x 15 ml). Het residu werd opgelost in warme methanol (20 ml) en de oplossing werd gefiltreerd door Hyflo. Het filtraat werd drooggedampt, waarbij een half-vaste stof achterbleef, die werd opgelost in methanol (10 ml). Door afkoeling trad
25 neerslag van een olie op en na 60 uren staan ontstond een witte vaste stof. Deze werd afgefiltreerd en het residu werd uitgewassen met methanol. De vaste stof werd opnieuw gesuspenderd in ethanol en afgefiltreerd, en het residu werd
30 opgelost in ethanol en afgefiltreerd, en het residu werd uitgewassen met ethanol, daarna met ether en vervolgens werd het gedroogd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkreeg (3,786 g).

T.l.c. (systeem A) Rf 0,35 (ranitidine) en Rf nul (bismuth-EDTA).

35 Analyse voor $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot C_{10}H_{13}BiN_2O_8 \cdot H_2O$:

8901840.

gevonden: C 33,57; H 4,45; N 10,09; S 3,70; Bi 24
berekend: C 33,26; H 4,49; N 10,12; S 3,86; Bi 25,2%.
Wateranalyse gaf 2,24% H₂O $\equiv$ 1,0 mol.

- 5 De volgende voorbeelden A - D betreffen farmaceutische preparaten volgens de uitvinding, waarbij het actieve bestanddeel in het bijzonder ranitidine-bismuthcitraat is. Andere verbindingen volgens de uitvinding kunnen op soortgelijke wijze worden geformuleerd.

Voorbeeld A - Tabletten

- 10 Tabletten kunnen worden vervaardigd volgens de normale methoden, zoals directe persing of natte granulering.

De tabletten kunnen door een film worden omhuld met geschikte filmvormende materialen, zoals hydroxypropylmethylcellulose, onder gebruikmaking van standaardtechnieken.

- 15 (i) Rechtstreekse persing.

	<u>mg/tablet</u>
Actief bestanddeel	380 mg
lactose	145 mg
microkristallijne cellulose	140 mg
20 verknoopt polyvinylpyrrolidon	28 mg
magnesiumstearaat	<u>7 mg</u>
Tabletgewicht	700 mg

- 25 Het actieve bestanddeel, microkristallijne cellulose, lactose en verknoopte polyvinylpyrrolidon worden gezeefd door een zeef van 500 μ m en gemengd in een geschikte menger. Het magnesiumstearaat wordt gezeefd door een zeef van 250 μ m en gemengd met het vorengenoemde mengsel. Het mengsel wordt geperst tot tabletten onder gebruikmaking van geschikte ponsen.

(ii) Natte granulering

	<u>mg/tablet</u>
30 Actief bestanddeel	380 mg
lactose	215 mg
voorgegelatineerd zetmeel	70 mg
verknoopt polyvinylpyrrolidon	28 mg
35 magnesiumstearaat	<u>7 mg</u>
Tabletgewicht	700 mg

8901840.

Het actieve bestanddeel, de lactose en het voorgegelatineerde zetmeel worden met elkaar gemengd en gegraneleerd met water. De vochtige massa wordt gedroogd en gemalen. Het magnesiumstearaat en het verknoopte polyvinylpyrrolidon worden gezeefd door een zeef van 250 μ m en gemengd met het granulaat. Het resulterende mengsel wordt geperst onder gebruikmaking van geschikte tabletponsen.

Voorbeeld B - Zuig-/kauwtabletten.

		<u>mg/tablet</u>
	(i) Actief bestanddeel	380 mg
10	polyvinylpyrrolidon	28 mg
	zoetmiddel/smaakstof	q.s.
	magnesiumstearaat	7 mg
	mannitol	700 mg
	tot	<u>700 mg</u>
	Tabletgewicht	700 mg

15 Het actieve bestanddeel, het zoetmiddel/de smaakstof en de mannitol worden met elkaar gemengd en gegraneleerd met een oplossing van polyvinylpyrrolidon. De vochtige massa wordt gedroogd, gemalen en gesmeerd met magnesiumstearaat (gezeefd door een zeef van 250 μ m). Het resulterende granulaat wordt geperst tot tabletten onder gebruikmaking van geschikte ponsen.

		<u>mg/tablet</u>
	(ii) Actief bestanddeel	380 mg
	hydroxypropylmethylcellulose	20 mg
	magnesiumstearaat	7 mg
25	smaakstof	q.s.
	xylitol	700 mg
	tot	<u>700 mg</u>
	Tabletgewicht	700 mg

30 Het actieve bestanddeel, de xylitol en de smaakstof worden met elkaar gemengd, gegraneleerd onder gebruikmaking van een oplossing van de hydroxypropylmethylcellulose in waterige ethanol, waarna wordt gedroogd. Het granulaat wordt gemalen, gesmeerd met magnesiumstearaat (gezeefd door een zeef van 250 μ m) en geperst tot tabletten onder gebruikmaking van geschikte ponsen.

Voorbeeld C - Capsules

8901840.

		<u>mg/capsule</u>
(i)	Actief bestanddeel	380 mg
	voorgegelatineerd zetmeel	65 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
5	Vulgewicht	450 mg

Het actieve bestanddeel en het voorgegelatineerde zetmeel worden gezeefd door een zeef met mazen van 500 μ m, zij worden met elkaar gemengd en gesmeerd met magnesiumstearaat (gezeefd door een zeef van 250 μ m). Met het mengsel worden harde gelatinecapsules van geschikte grootte
10 gevuld.

		<u>mg/capsule</u>
(ii)	Actief bestanddeel	380 mg
	lactose	75 mg
	polyvinylpyrrolidon	20 mg
15	verknoopt polyvinylpyrrolidon	20 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
	Vulgewicht	500 mg

Het actieve bestanddeel en de lactose worden met elkaar gemengd en in de vorm van een natte massa gebracht met een oplossing van polyvinylpyrrolidon. De massa wordt gedroogd en gemalen en gemengd met verknoopt polyvinylpyrrolidon en magnesiumstearaat (gezeefd door een zeef met mazen van 250 μ m). Met het resulterende mengsel worden harde gelatinecapsules van geschikte grootte gevuld.

Voorbeeld D - Orale stroop.

25	Actief bestanddeel	380 mg
	hydroxypropylmethylcellulose	45 mg
	propylhydroxybenzoaat	1,5 mg
	butylhydroxybenzoaat	0,75 mg
	saccharine-natrium	5 mg
30	sorbitoloplossing	1,0 ml
	geschikte buffers	q.s.
	geschikte smaakstoffen	q.s.
	gezuiverd water	tot 10 ml.

De hydroxypropylmethylcellulose wordt gedispergeerd in een portie
35 van het hete gezuiverde water, tezamen met de hydroxybenzoaten, waarna

8901840.

- men de oplossing laat afkoelen tot kamertemperatuur. Het saccharine-natrium, de smaakstoffen en sorbitoloplossing worden toegevoegd aan de eerstgenoemde oplossing. Het actieve bestanddeel wordt opgelost in een gedeelte van het overgebleven water en toegevoegd aan de vorengenoemde
- 5 oplossing. Geschikte buffers kunnen worden toegevoegd ter beheersing van de pH binnen het gebied van maximale stabiliteit. De oplossing wordt aangevuld tot het gewenste volume, gefiltreerd en ondergebracht in geschikte vaten.

8901840.'

C o n c l u s i e s :

=====

1. Zout gevormd door ranitidine en een complex van bismuth met een carbonzuur, of een solvaat van dit zout.
2. Zout volgens conclusie 1, waarbij het carbonzuur minstens drie functionele groepen in het molecule bevat naast de carboxylgroep die beschikbaar is voor zoutvorming met ranitidine.
3. Zout volgens conclusie 1, waarbij het carbonzuur citroenzuur, wijnsteenzuur, ethyleendiaminotetrazijnzuur, propylcitraenzuur of agarcinezuur is.
4. Zout volgens conclusie 1, waarbij het carbonzuur citroenzuur of wijnsteenzuur is.
5. Zout volgens conclusie 1, waarbij het carbonzuur citroenzuur is.
6. $N-[2-[5-(\text{dimethylamino})\text{methyl}]-2\text{-furanyl}]\text{methylthioethyl}-N'\text{-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-2-hydroxy-1,2,3-propaantricarboxylaat-bismuth}(3+)\text{-complex}$ en solvaten daarvan.
7. $N-[2-[5-(\text{dimethylamino})\text{methyl}]-2\text{-furanyl}]\text{methylthioethyl}-N'\text{-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine}-(R-R^*)-2,3\text{-dihydroxybutaandioaat-bismuth}(3+)\text{-complex}$ en solvaten daarvan.
8. $N-[2-[5-(\text{dimethylamino})\text{methyl}]-2\text{-furanyl}]\text{methylthioethyl}-N'\text{-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-2-hydroxy-1,2,3-nonadecaantricarboxylaat-bismuth}(3+)\text{-complex}$ en solvaten daarvan.
9. $N-[2-[5-(\text{dimethylamino})\text{methyl}]-2\text{-furanyl}]\text{methylthioethyl}-N'\text{-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine-}N,N'\text{-ethaandiylbis}-(N\text{-(carboxymethyl)glycine})\text{bismuth}(3+)\text{-complex}$ en solvaten daarvan.
10. Farmaceutisch preparaat bevattend een zout volgens een der conclusies 1 - 9, tezamen met minstens één farmaceutisch aanvaardbare drager of farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel.
11. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 10, in een voor orale toediening aangepaste vorm.
12. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 10, in de vorm van tabletten.
13. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 11 of 12, in eenheidsdoseringsvorm bevattend 100 mg tot 1 g van het zout per eenheidsdoserings-

8901840.

14. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 11 of 12, in eenheidsdoseringsvorm bevattend 100 - 800 mg van het zout per eenheidsdoseringsvorm.
15. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 11 of 12, in eenheidsdoseringsvorm bevattend 150 - 600 mg van het zout per eenheidsdoseringsvorm.
- 5 16. Zout volgens een der conclusies 1 - 9, voor toepassing als een actief therapeutisch middel.
17. Werkwijze voor de bereiding van een zout volgens een der conclusies 1- 9, omvattend het omzetten van ranitidine met een bismuth-carbonzuurcomplex in een geschikt oplosmiddel en het afscheiden van het aldus gevormde zout van de oplossing.
- 10 18. Werkwijze volgens conclusie 17, waarbij het oplosmiddel water is.
19. Werkwijze volgens conclusie 17 of 18, waarbij de reactie wordt uitgevoerd bij verhoogde temperatuur.
20. Werkwijze volgens conclusie 17 of 18, waarbij de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van 40 - 100°C.
- 15 21. Zout gevormd door ranitidine en een complex van bismuth met een carbonzuur, of een solvaat van dit zout, welk zout werd bereid door omzetting van ranitidine met een bismuth-carbonzuurcomplex.
22. Ranitidine-bismuthcitraat of een solvaat daarvan, bereid door omzetting van ranitidine met een complex van bismuth met citroenzuur.
- 20

8901840.

MAS/PL

- 20 -

Wijziging (en) van erratum(a) in de beschrijving,
behorende bij octrooiaanvraag no. 8901840
voorgesteld door aanvrager(ster) onder datum
25 oktober 1989.

-ooo-

Op pagina 3, regels 12 en 26, moet ingevoegd worden
"methyl-2-" na "-N'-" in de naam van het ranitidine-
bismuthtartraatcomplex.

8901840.