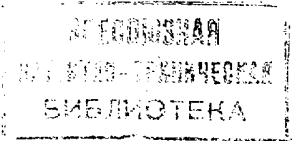




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



- (21) 4028107/23-04
(22) 09.09.86
(31) 3424/85
(32) 11.09.85
(33) HU
(46) 07.01.89. Бюл. № 1
(71) Рихтер Геден Ведейсети
Дьяр РТ (HU)
(72) Петер Дод, Кальман Харшаньи,
Ева Агаи, Эрик Богш, Ева Фекеч,
Ференц Тришлер, Дьердь Домани,
Иштван Сабадкаи и Бела Хегедюш (HU)
(53) 547.789.1.07(088.8)
(56) Выложенная заявка ФРГ
№ 2951675, кл. С 07 D 277/48,
опублик. 1981.
Патент США № 4496737,
кл. 548-193, опублик. 29.01.85.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-СУЛЬФАМИЛ-
-3-(2-ГУАНИДИНОТИАЗОЛ-4-ИЛМЕТИЛТИО)-
-ПРОПИОНАМИДИНА

(57) Изобретение касается гетероцик-
лических веществ, в частности полу-

чения N-сульфамил-3-(2-гуанидиноти-
азол-4-илметилтио)-пропионамидина,
применяемого в медицине как противо-
опухолевое средство. Цель - повыше-
ние выхода и упрощение процесса.
Последний ведут обработкой дигидро-
хлорида S-(2-гуанидинотиазол-4-илме-
тил)-изотиокарбамида (I) избытком
щелочи (II) в водно-спиртовой среде.
Затем проводят алкилирование с по-
мощью N-сульфамил-3-хлорпропионами-
дина (III) при молярном соотношении
I, II и III, равном 1:(4,1±0,2):(1-
1,1). В качестве спирта используют
C₁₋₃-алканол и в качестве щелочи -
NaOH, которую вводят с температурой
от комнатной до 50°C, или 40%-ный
водный раствор NaOH, который вводят
с температурой 20 - 40°C. Эти условия
позволяют в два раза повысить выход
целевого продукта и упростить про-
цесс за счет того, что целевой про-
дукт выделяется в виде кристаллов,
что исключает необходимость в коло-
ночной хроматографии. 2 з.п. ф-лы.

Изобретение относится к улучшенному способу получения N-сульфамил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)-пропионамидина (фамотидина), обладающего свойством блокировать гистамин- H_2 -рецепторы и находящего применение в медицине в качестве препарата, тормозящего развитие опухолей желудка и кишечника.

Целью изобретения является повышение выхода целевого продукта и упрощение технологии процесса.

Цель достигается тем, что S-(2-гуанидинотиазол-4-илметил)-изотиокарбамид-дигидрохлорид обрабатывают избытком щелочи в водно-спиртовой среде с использованием C_1-C_3 алканол в качестве спирта, образующийся (2-гуанидинотиазол-4-ил)-метилмеркаптан подвергают S-алкилированию гидрохлоридом N-сульфамил-3-хлорпропионамидина в качестве S-алкилирующего агента и процесс ведут при молярном соотношении дигидрохлорида S-(2-гуанидинотиазол-4-илметил)-изотиокарбамида, гидрохлорида N-сульфамил-3-хлорпропионамидина и щелочи 1:(1,0-1,1):(4,1±0,2) соответственно и при 25 - 50°C.

В качестве щелочи обычно берут гидроокись натрия, которую вводят при температуре от комнатной до 50°C, или 40%-ный водный раствор гидроокиси натрия, который вводят при 20 - 40°C.

Пример 1. К приготовленному раствору 3,04 г (0,01 моль) S-(2-гуанидинотиазол-4-илметил)-изотиокарбамид-дигидрохлорида и 2,22 г (0,01 моль) N-сульфамил-3-хлорпропионамидин-гидрохлорида в 8 мл деионизированной воды добавляют по каплям при 25-30°C смесь 40 мл 10 н. раствора (0,04 моль) гидроокиси натрия и 6,0 мл этанола. Образующуюся гомогенную реакционную смесь с pH 11 перемешивают в течение еще 1,5 ч и затем в течение часа охлаждают ее ледяной водой. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, дважды промывают деионизированной водой, дважды изопропанолом и высушивают до постоянного веса. В результате получают 2,40 г (71,2%) фамотидина. Т. пл. (159)-160-162°C, разложение при 165°C.

Спектроскопические характеристики продукта.

ИК-спектр (KBr-Partille, "Perkin-Elmer 257"), cm^{-1} : NH_2 3500, 3400; NH 3360, 3240, $C=N$ 1635, $C=N$ (конъюг.) 1590 широкая; SO_2 1288, 1117.

Протонный ЯМР-спектр (DMSO d_6 , "Varian EM 360"): S- CH_2-CH_2-N 2,6 м.д. мультиплет, Ar- CH_2-S 3,6 м.д., синглет, Ar-H 6,5 м.д., синглет, NH, NH_2 3,5; 6,8; 7,4; 8,3 м.д. широкая.

Пример 2. К приготовленному в 100 мл неионизированной воды и 40 мл изопропанола раствору 32,1 г (0,1 моль) S-(2-гуанидинотиазол-4-илметил)-изотиокарбамид-дигидрохлорид-моногидрата и 24,4 г (0,11 моль) N-сульфамил-3-хлорпропионамидин-гидрохлорида добавляют при перемешивании 43 мл 10 н. гидрохлорида натрия (0,43 моль), после чего температуру реакционной смеси устанавливают до 50°C, выдерживают в течение 2 ч и после этого охлаждают до 20°C. Выпавший продукт отфильтровывают и промывают сначала водой, а затем изопропанолом. Получают 27,8 г (82,5%) фамотидина. Т. пл. 160-161°C.

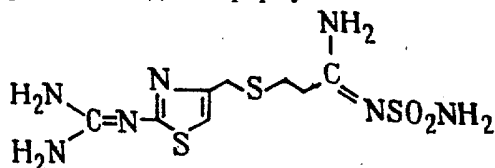
Пример 3. В реакционном аппарате с емкостью 1000 л отвешивают 80,3 кг (250 моль) S-(2-гуанидинотиазол-4-илметил)-изотиомочевина-дигидрохлорид-моногидрата, 55,5 г (250 моль) N-сульфамил-3-хлорпропионамидин-гидрохлорида, 200 л неионизированной воды и 150 л технического этанола. После этого к реакционной смеси в течение 15-20 мин добавляют охлажденный раствор 40 кг (1000 моль) твердой гидроокиси натрия и 100 л неионизированной воды, причем с сильным охлаждением внутреннюю температуру сохраняют 25 - 30°C. После добавки помешивают в течение полутора часов при 40 - 45°C. После охлаждения до 10 - 15°C полученную суспензию кристалликов центрифугируют и продукт в центрифуге промывают водой и затем при пептизации изопропанолом. После сушки получают 69,2 г (82%) фамотидина. Т. пл. 160-162°C. Разложение при 165-166°C.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет в два раза повысить выход целевого продукта, упростить технологию его выделения и очистки, так как целевой продукт выделяется в виде кристаллов, что исключает стадию очистки колоночной хроматографией,

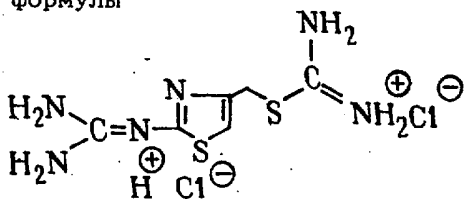
кроме того, он может быть использован для получения фамотидина в промышленных масштабах.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

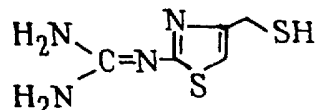
1. Способ получения N-сульфамил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)-пропионамида формулы



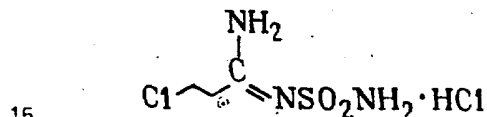
обработкой дигидрохлорида S-(2-гуанидинотиазол-4-илметил)-изотиокарбамида формулы



избытком щелочи в водно-спиртовой среде и S-алкилированием непосредственно в реакционной среде образующегося (2-гуанидинотиазол-4-ил)-метилмеркаптана формулы



5 отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта и упрощения технологии процесса, S-алкилирование осуществляют гидрохлоридом N-сульфамил-3-хлорпропионамида формулы



15 при молярном соотношении соединения формулы II, соединения формулы IV и щелочи 1:1,0-1,1:4,1±0,2 соответственно, в качестве спирта берут C₁₋₃-алканол и процесс ведут при 25 - 50°C.

20 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве щелочи берут гидроксид натрия и ее вводят с температурой от комнатной до 50°C.

25 3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что берут 40%-ный водный раствор гидроксида натрия и 30 его вводят с температурой 20-40°C.

Редактор И.Шулла

Составитель З.Латыпова

Техред М.Ходанич

Корректор В.Бутяга

Заказ 6981/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4