



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235040
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/38

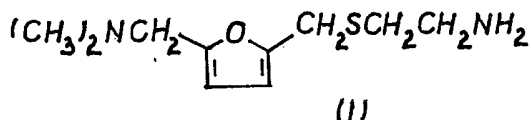
[22] Přihlášeno 19 05 83
[21] (PV 3564-83)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 22 11 82
[P 2607/82] Jugoslávie
[40] Zveřejněno 13 08 84
[45] Vydáno 15 02 87

[72]
Autor vynálezu HRIBAR-KIKELJ ALENKA dipl. ing., LJUBLJANA,
ŽMITEK JANKO dipl. ing., LJUBLJANA, LAH JOLANDA, MENGEŠ
[Jugoslávie]
[73]
Majitel patentu LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV, N.SOL.O.,
LJUBLJANA [Jugoslávie]

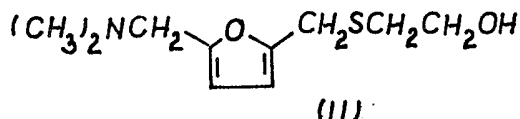
[54] Způsob výroby 2-[[[5-/dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]-thio]ethanaminu

1

Předmětem vynálezu je nový způsob výroby 2-[[[5-/dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanamin vzorce I



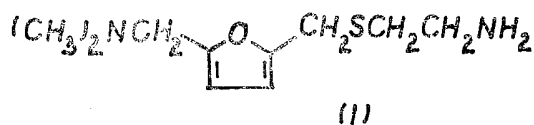
vyznačující se tím, že se v 2-[[[5-/dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanolu vzorce II



halogenuje primární alkoholová hydroxy skupina a získaná látka se aminuje za vzniku výsledné látky amoniakem.

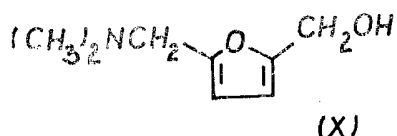
Výsledný produkt je možno užít jako meziprodukt při výrobě ranitidinu, který se užívá jako léčivo při vředové chorobě.

Vynález se týká nového způsobu výroby 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]-methyl]thio]ethanaminu obecného vzorce I



Tato látka je cenným meziproduktem, při syntéze N-[2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu. Tato látka je známá pod mezinárodním názvem ranitidin a byla poprvé popsána v DOS 27 34 070 jako selektivní H₂-antagonista, což znamená, že způsobuje inhibici sekrece žaludeční šťávy, způsobenou podrážděnými histaminovými H₂-receptory. Ranitidin tedy je s výhodou ve formě svého hydrochloridu cenným léčivem pro léčbu vředové choroby.

Ve svrchu uvedeném NSR patentovém spisu je také popsán způsob výroby meziproduktu, kterým je 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethamin tak, že se vychází 5-(N,N-dimethylamino)methyl-2-hydroxymethylfuran vzorce X

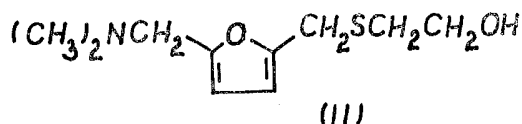


reaguje cystaminhydrochloridem (příklad A svrchu uvedeného spisu) v 54% výtěžku. Výchází látka 5-(N,N-dimethylamino)methyl-2-hydroxymethylfuran je známá a je možno ji získat v dobrém výtěžku 70 % z 2-furanmethanolu (furfurylalkohol) Mannichovou reakcí způsobem, který byl popsán v publikaci Gill a Ing. J. Chem. Soc. 4728 až 4731 (1958).

Nevýhoda uvedeného způsobu spočívá v použití cystaminhydrochloridu, který je velmi drahý, také výtěžek této reakce je nízký. Mimoto trvá reakce velmi dlouho.

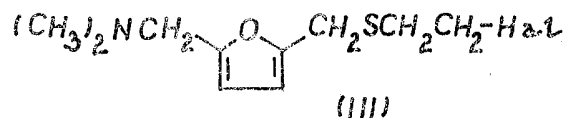
Vynález si klade za úkol navrhnout nový způsob výroby 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanaminu s dobrým výtěžkem bez použití drahého a neschopného dostupného cystaminhydrochloridu a tím podstatně ovlivnit hospodárnost výroby.

Tento úkol je způsobem podle vynálezu vyřešen tak, že se převádí 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanolu vzorce II



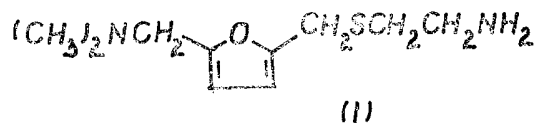
působením SOCl₂ v methylenchloridu nebo

roztokem bromovodíku v kyselině octové na odpovídající halogenid obecného vzorce III



kde

Hal znamená atom chloru nebo bromu, a získaná sloučenina se podrobí aminaci působením amoniaku za vzniku 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanolaminu vzorce I



Výchází 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanol je možno získat známým způsobem z 5-(N,N-dimethylamino)methyl-2-hydroxymethylfuranu nebo 2-[[[2-furanyl)methyl]thio]ethanolu.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanchloridhydrochlorid

0,5 g (2,3 mmol) 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanolu se rozpustí v 7 ml methylenchloridu. Roztok se za stálého míchání smísí při teplotě místnosti s 0,5 ml SOCl₂, který se přidává po kapkách v roztoku ve 3 ml methylenchloridu. Po půl hodině se reakční směs odpaří. Tímto způsobem se získá 0,42 g surového produktu.

Příklad 2

2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanamin

0,42 g surového 2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanchloridhydrochloridu, získaného v příkladu 1 se rozpustí ve 30 ml methanolu. Roztokem se nechá probublávat plynný amoniak 4 až 5 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo odpaří, olejovitý odparek se rozpustí v co nejmenším množství vody, roztok se neutralizuje uhličitánem sodným a extrahuje etherem. Etherové extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří. Tímto způsobem se získá 214 mg výsledné látky o teplotě tání 104 až 106 °C při tlaku 13 Pa. Výtěžek je 46 %, vztaženo

na 2-[[5-/dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanol.

Příklad 3

2-[[5-/N,N-Dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanchlorid

Roztok 2,15 g (10 mmolů) 2-[[5-/N,N-dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanolu v 18 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti za stálého míchání po kapkách přidá k roztoku 2,18 ml (30 mmolů) thionylchloridu v 9 ml methylenchloridu. Reakční směs se ještě hodinu míchá při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří a zbývající červená olejovitá kapalina se převrství 25 ml methanolu nasyceného amoniakem, přidá se 100 mg aktivního uhlí, směs se nechá hodinu stát a pak se zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří, získaný surový produkt se smísí s ethylacetátem, roztok se zfiltruje a ethylacetát se odpaří. Tímto způsobem se ve výtěžku 79 % získá 1,84 g požadovaného výsledného produktu.

$R_f = 0,58$ při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 5 : 1.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 233$ (M^+).

1H NMR-spektrum ($CDCl_3$): $\tau = 7,75$ (s, $-N/CH_3/2$), 7,05 až 7,35 a 6,45 až 6,7 (2t, $-CH_2-CH_2-$), 6,6 a 6,25 (2s, $-CH_2-$), 3,9 (s, $H_{3,4}$) $J_{CH_2CH_2-} = 7,5$ Hz.

Příklad 4

2-[[5-/Dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanchloridoxalát

Roztok 540 mg dihydrátu kyseliny oxalové ve 30 ml ethylacetátu se po kapkách přidá k roztoku 1 g 2-[[5-/N,N-dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanchloridu v ethylacetátu. Vyloučený produkt se oddělí filtrací za odsávání. Tímto způsobem se získá 0,94 g odpovídajícího oxalátu o teplotě tání 87 až 91 °C.

1H NMR-spektrum ($DMSO-d_6$): $\tau = 7,35$ (s,

$-N/CH_3/2$), 7,2 a 6,3 (2t, $-CH_2-CH_2-$), 6,15 a 5,85 (2s, $-CH_2-$), 3,7 a 3,5 (d, $H_{3,4}$), 1,0 (široký, OH) $J_{H_{3,4}} = 3$ Hz, $J_{CH_2} = 7,5$ Hz.

Analýza $C_{12}H_{18}ClNOS$:

vypočteno:

44,51 % C, 5,60 % H, 4,33 % N;

nalezeno:

45,41 % C, 5,30 % H, 4,76 % N.

Příklad 5

2-[[5-/Dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanamin

640 mg (2,7 mmolů) 2-[[5-/N,N-dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanchloridu se převrství 50 ml vodného roztoku amoniaku a směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Vodný roztok se pak extrahuje čtyřikrát 30 ml ethylacetátu. Extrakty se slíjí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Ve výtěžku 75 % se tímto způsobem získá 440 mg výsledné látky, jejíž NMR-spektrum, spektrum v infračerveném světle a hmotnostní spektrum odpovídají předpokládané struktuře.

Příklad 6

2-[[5-/N,N-Dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanaminindioxalát

Roztok 518 mg kyseliny oxalové ve 26 ml ethylacetátu se po kapkách přidá k roztoku 440 mg (2,1 mmolů) 2-[[5-/N,N-dimethylamino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanaminu v ethylacetátu. Vysrážený produkt se oddělí filtrací za odsávání. Tímto způsobem se ve výtěžku 85 % získá 690 mg odpovídajícího dioxalátu o teplotě tání 160 až 163 °C.

Analýza $C_{14}H_{22}N_2O_9S$

vypočteno:

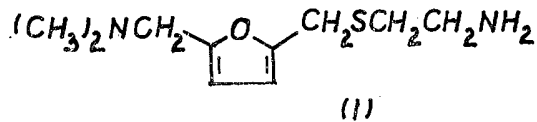
42,53 % C, 5,61 % H, 7,08 % N;

nalezeno:

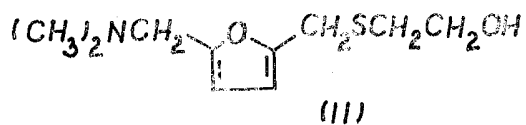
42,55 % C, 5,76 % H, 7,24 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

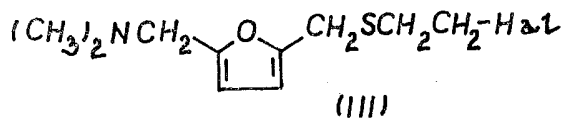
1. Způsob výroby 2-[[[5-/dimethylamino/-methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanaminu vzorce I



vyznačující se tím, že se v 2-[[[5-/dimethyl-amino/methyl-2-furanyl)methyl]thio]ethanolu vzorce II



halogenuje primární alkoholová hydroxy-skupina za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



kde

Hal znamená atom chloru nebo bromu, a získaná látka se aminuje za vzniku výsledné látky amoniakem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se halogenace primární alkoholové hydroxyskupiny provádí působením SOCl_2 v methylenchloridu při teplotě místnosti nebo roztokem bromovodíku v kyselině octové.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se aminace provádí amoniakem při teplotě varu pod zpětným chladičem.