



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3400/89

(22) Indleveringsdag: 10 jul 1989

(41) Alm. tilgængelig: 11 jan 1991

(44) Fremlagt: 15 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: A/S *Gea Farmaceutisk Fabrik; Holger Danskesvej 89; 2000 Frederiksberg, DK

(72) Opfinder: Børge *Alhede; DK, Ole *Buchardt; DK, Finn Priess *Clausen; DK, Klaus K. *McCluskey; DK, Hans *Petersen; DK

(51) Int.Cl.⁵

C 07 C 211/21

C 07 D 213/36

C 07 D 307/52

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af N,N-dimethylaminomethylarylforbindelser

(56) Fremdragne publikationer

DK freml. skrift nr. 137898, 153758

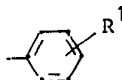
3 4 0 0 - 8 9

(57) Sammendrag:

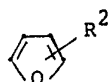
Forbindelser med den almene formel I



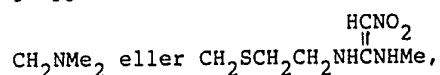
hvor R betegner hydrogen eller methyl og Ar en eventuelt
substitueret benzylgruppe med formlen



hvor R¹ betegner et hydrogenatom, chloratom eller bromatom
eller en C₁₋₆ alkylgruppe,
en eventuelt substitueret furylgruppe med formlen



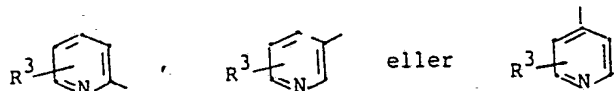
hvor R² betegner et hydrogenatom, en C₁₋₆ alkylgruppe el-
ler en gruppe med formlen



fortsættes

3400-89

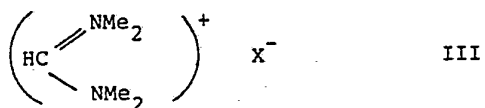
hvor Me betegner en methylgruppe, eller en eventuelt substitueret pyridylgruppe med formelen



hvor R^3 betegner et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe, specielt ranitidin, kan fremstilles i et enkelt trin ud fra billige råmaterialer og i godt udbytte hvis man i dimethylamin omsætter en hydroxymethylarylforbindelse med den almene formel II



hvor R og Ar har de angivne betydninger, med dimethylamin og et tetramethylformamidiiniumsalt med formelen



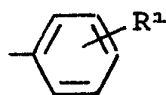
hvor X betegner chlor, brom eller tosyl, hvorpå den dannede forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde, ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne, til fremstilling af ranitidin og andre N,N-dimethylaminomethylarylforbindelser med den almene formel I

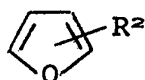
5



hvor R betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe og Ar
10 betegner en eventuelt substitueret fenylgruppe med formlen



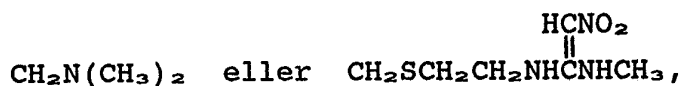
15 hvor R¹ betegner et hydrogenatom, chloratom eller bromatom eller en C₁₋₆ alkylgruppe, en eventuelt substitueret furylgruppe med formlen



20

hvor R² betegner et hydrogenatom, en C₁₋₆ alkylgruppe, en gruppe med formlen

25



eller en eventuelt substitueret pyridylgruppe med formlen

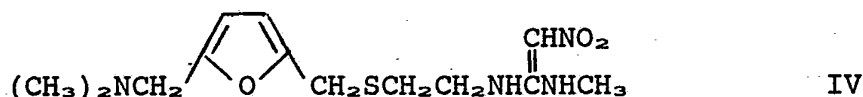
30



35 hvor R³ betegner et hydrogenatom eller en C₁₋₆ alkylgruppe, eller salte deraf.

Forbindelser med den almene formel I er i det mindste

delvis kendte og egnede dels som mellemprodukter til anvendelse i den farmaceutiske industri, dels som lægemidler. Et velkendt lægemiddel der hører til denne klasse forbindelser er ranitidin, der er et vigtigt middel mod ulcere (mavesår og tolvfingertarmsår) og har formlen

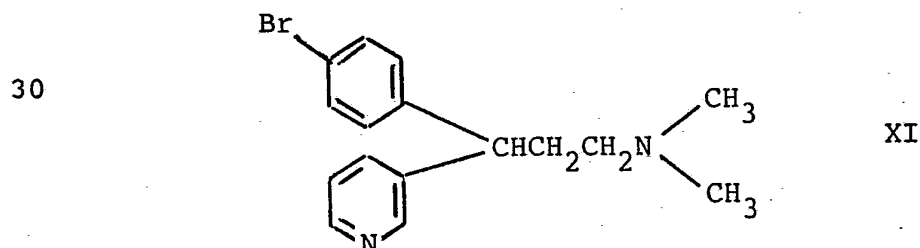


10

Der kendes en række fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med den almene formel I ved omdannelse af alkoholer til dimethylaminer, se fx Houben-Weyl. Methoden der organischen Chemie, XI/1 (1957), 108-235 og ibid. VI/16 (1984), 914-916 (Alkohole III); J. March. Adv. Orgn. Chem. (1985), 366, 3.ed.; Y. Tanigawa et al., Tetrahedron Letters (1975), 471; Organic Reactions 29 (1983), 1-162; E.H. White et al., JACS 87 (1965), 5261, S.-I) samt referencer deri.

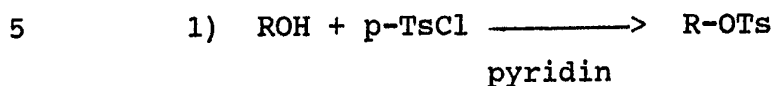
Alle disse fremgangsmåder giver lavt udbytte, er flertrinsreaktioner med isolering af mellemprodukter, eller anvender vanskeligt tilgængelige reagenser, fordrer anvendelse af en katalysator og/eller finder sted under ekstreme betingelser som fx høj temperatur eller stærkt surt miljø.

Fra dansk fremlæggeskrift nr. 137.898 kendes der en analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-(4'-bromferyl)-3-(3"-pyridyl)-1-dimethylaminopropan med formlen



ved omsætning af den tilsvarende alifatiske alkohol med dimethylamin. Det fremgår tydeligt af bl.a. skriftets eneste eksempel at fremgangsmåden i sig selv er kendt. Nærmere be-

tegnet er den kendt fra den ovennævnte artikel i Methoden der organischen Chemie. Denne kendte fremgangsmåde kan anskueliggøres ved reaktionsskemaet



10

hvor Ts betegner tosyl.

Udbyttet af reaktionen er ifølge skriftets eksempel 0,8 g rent produkt, dvs. ca. 25% efter kromatografisk rensning.

15

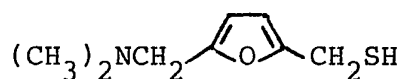
Et karakteristisk træk ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er at den kun kan udføres på en hydroxymethylarylforbindelse eller visse hydroxymethyl-aromatiske heterocykliske forbindelser, men ikke på alifatiske forbindelser som fx $\text{RCHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

20

Fra DK patentskrift nr. 148.258 kendes forskellige analogifremgangsmåder til fremstilling af ranitidin. Disse fremgangsmåder bruger lettilgængelige råmaterialer, men kræver en række reaktionstrin og besværlige rensningsprocesser.

Ifølge US patentskrift nr. 4.497.961 kan man frem-

25 stille ranitidin ved at omsætte en thiol med formelen V

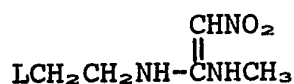


30

V

med et alkyleringsmiddel med den almene formel VI

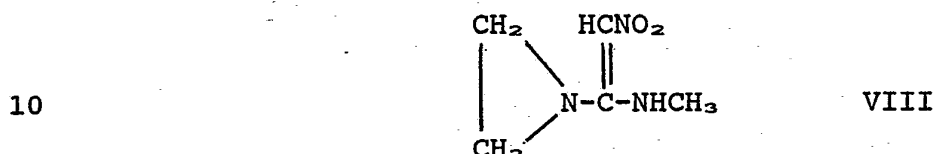
35



VI

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

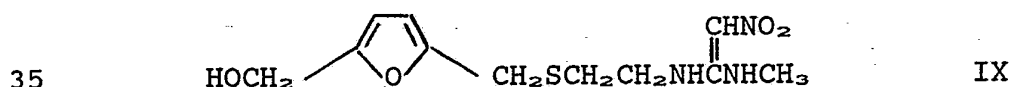
- 5 US patentskrift nr. 4.440.938 beskriver fremstilling af ranitidin ved omsætning af thiolen V med en aziridinforbindelse (ethyleniminforbindelse) med formel VIII:



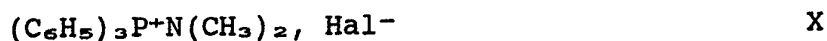
- og GB patentskrift nr. 2.075.980 beskriver fremstilling af ranitidin ved omsætning af V med VIII; eller af beslægtede
15 forbindelser hvor det nitrogenatom i V og VIII, hvortil methylgrupperne er bundet, er anderledes substitueret. GB-patentet angiver høje udbytter af reaktionen, nemlig normalt over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

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

- En forbedret fremgangsmåde til fremstilling af ranitidin er beskrevet i DK fremlæggelsesskrift nr. 153.758. Den
30 består i at man omsætter N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin med formlen IX



i et organisk opløsningsmiddel med dimethylamin og et (N,N-dimethylamino)-triphenylphosphoniumhalogenid med formelen X



5

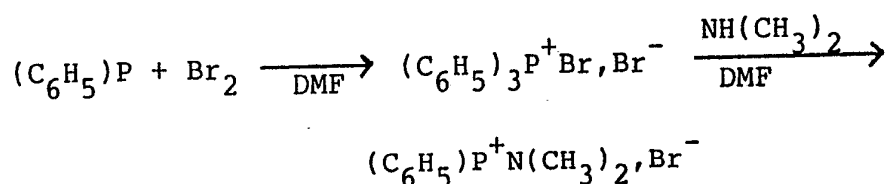
hvor Hal betegner brom eller chlor.

Denne kendte fremgangsmåde har imidlertid den ulempe at reagenset med formel X er dyrt at fremstille, ca. fire gange så dyrt pr. mol som det ifølge den foreliggende opfindelse anvendte tetramethylformamidiniumsalt med den nedenfor viste formel III. Dette salt fremstilles ved en ettrinsproces i godt udbytte, og når det skal anvendes som reagens ved fremstilling af fx ranitidin fremkommer der ingen uønskelige biprodukter, idet det DMF, der dannes ved reaktionen, er det samme som opløsningsmidlet (DMF).

15

Forbindelsen med formel X fremstilles ud fra triphenylphosphin, der er dyrt, i henhold til reaktionsskemaet (hvor Hal er repræsenteret af Br):

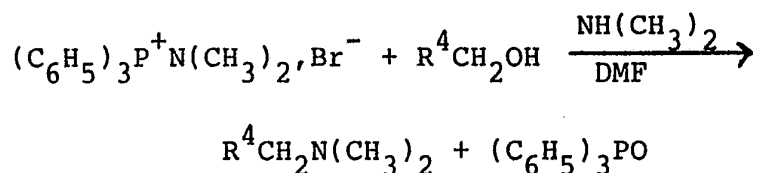
20



25

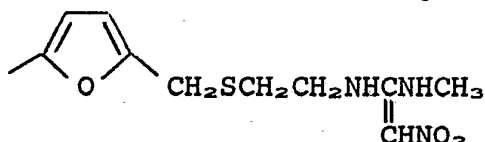
Ved anvendelse af dette salt til fremstilling af fx ranitidin dannes der triphenyloxid som biprodukt, der vanskeliggør oparbejdningen væsentligt. Reaktionsskemaet for denne omsætning er med ranitin som eksempel:

30



hvor R⁴ står for gruppen

35

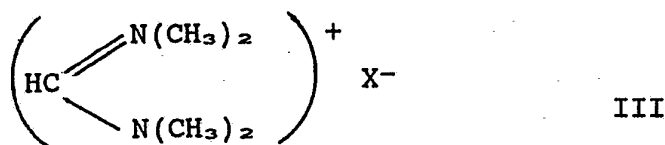


Det er derfor opfindelsens formål at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af de angivne forbindelser med den almene formel I, ved hvilken man kan omdanne arylmethanoler til de tilsvarende N,N-dimethylaminomethylderivater med formel I ud fra billige råmaterialer, under milde betingelser, nemlig ved svagt basisk pH-værdi, og i gode udbytter (56-88% isoleret forbindelse), en fremgangsmåde som er velegnet til fremstilling af ranitidin og de øvrige forbindelser med formel I i teknisk målestok.

Dette opnås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved at man i dimethylformamid som opløsningsmiddel omsætter en hydroxymethylarylforbindelse med den almene formel



hvor R og Ar har de ovenfor angivne betydninger, med dimethylamin og et tetramethylformamidiniumsalt med formlen



hvor X betegner en anion som fx chlor, brom eller tosyl, hvorpå den dannede forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf.

Ifølge opfindelsen holder man fortrinsvis reaktionstemperaturen på 80-130°C, navnlig på 90-110°C. Ligeledes ifølge opfindelsen er det hensigtsmæssigt at anvende dimethylamin i en mængde på 2 mol eller mere for hvert mol hydroxymethylarylforbindelse II og tetramethylformamidiniumsaltet III i en mængde på 1 mol eller mere for hvert mol hydroxymethylarylforbindelse II.

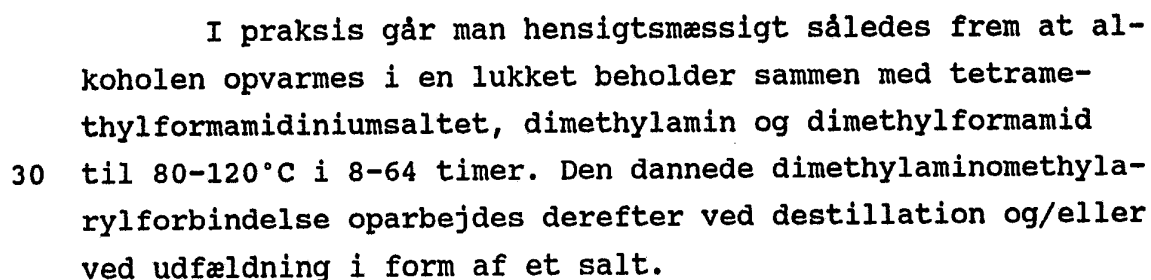
En særlig fordel ved den foreliggende fremgangsmåde

Som salte af forbindelserne med formel I fremstilles hensigtsmæssigt de sædvanlige i lægemiddelindustrien anvendte salte med uorganiske og organiske syrer, som fx hydroklo-
5 rider, hydrobromider, fosfater, sulfater, pikrater, tosylater eller benzensulfonater.

10

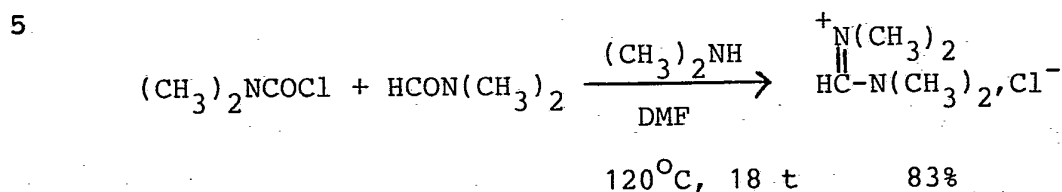


25



Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved nogle udførelseseksempler. De viser også
35 reaktionsskemaer.

A. Udgangsmateriale

Tetramethylformamidiniumchlorid

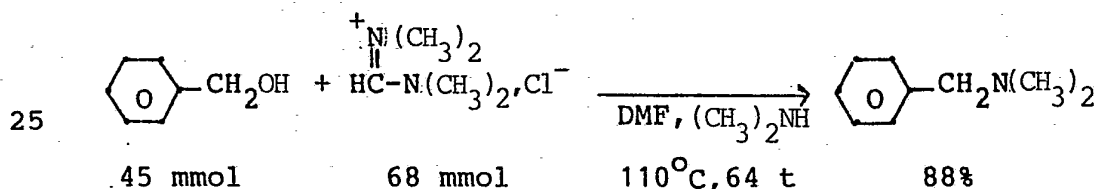
10

Dimethylcarbamyldchlorid (108 g, 1,00 mol) blev opløst i dimethylformamid (DMF; 400 ml) og opvarmet til 120°C i 18 timer. Efter afkøling til stuetemperatur blev de dannede krystaller frafiltreret, vasket med DMF og tørret i vakuum ved 110°C. Herved vandtes der 113 g (83%) tetramethylformamidiniumchlorid som et hvidt produkt. Smp. 143-146°C.

15

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen

20 Eksempel 1.

N,N-Dimethylbenzylamin

Benzylalkohol (4,86 g, 45 mmol) og tetramethylformamidiniumchlorid (9,3 g, 68 mmol) blev opvarmet til 110°C i 64 timer i en autoklav sammen med dimethylamin (9,0 g, 200 mmol) og DMF (90 ml). Reaktionsblandingen blev derpå afkølet og der tilsattes vand (90 ml) og ekstraheredes med hexan (2 x 200 ml). De forenede organiske ekstrakter blev vasket med 25% vandig natriumchloridopløsning, tørret over natriumsulfat og indampet til en olie. Olien blev destilleret ved 740 mbar. Den fraktion der destillerede ved 166-170°C blev opsamlet og viste sig at bestå af 5,34 g (88%) N,N-dimethyl-

30

35

benzylamin. Farveløps olie n_D^{20} 1,4998. HPLC indicerede ca. 98% renhed.

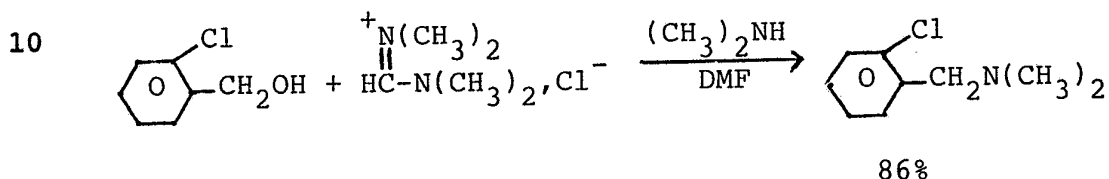
Beregnet for $C_9H_{15}N$ (MV 135,2): C 79,95 H 9,69 N 10,36

Fundet: C 80,44 H 10,06 N 10,01%

5

Eksempel 2

2-Chlor-N,N-dimethylbenzylamin



15 Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1 ud fra 2-chlorbenzylalkohol i 86% udbytte. Kp. 94-98°C (16 mbar). Farveløps olie n_D^{20} 1,5240.

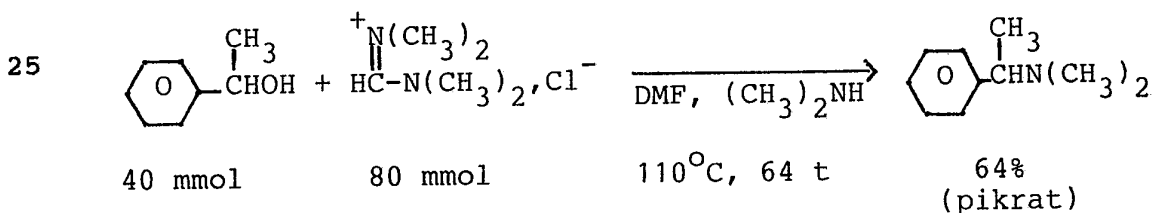
Beregnet for $C_9H_{12}ClN$ (MV 169,7): C 63,71 H 7,13 N 8,26

Fundet: C 64,87 H 7,39 N 7,91%

20

Eksempel 3

N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin



30 1-Phenylethanol (4,88 g, 40 mmol) og tetramethylformamidiniumchlorid (10,9 g, 80 mmol) blev opvarmet til 110°C i 64 t i en autoklav sammen med dimethylamin (9,0 g, 200 mmol) og DMF (80 ml). Reaktionsblandingen blev derpå afkølet, tilsat 12 N saltsyre til pH 2 og indampet i vandstrålevakuum.

35 Remanensen blev tilsat 6 N natriumhydroxid (100 ml) og derpå ekstraheret med hexan (2 x 200 ml). De forenede organiske ekstrakter blev tørret over natriumsulfat og derpå indam-

pet. Den resulterende remanens blev opløst i ethanol og der tilsattes pikrinsyre (7,3 g, 32 mmol) i ethanol. Det dannede produkt blev frafiltreret, vasket og tørret. Herved blev der isoleret 9,6 g (64%) N,N-dimethyl-1-phenylethylamin, pikrat.

5 Smp. 137,5-139°C.

Beregnet for $C_{16}H_{18}N_4O_7$ (MV 378,3): C 50,79 H 4,79 N 14,81

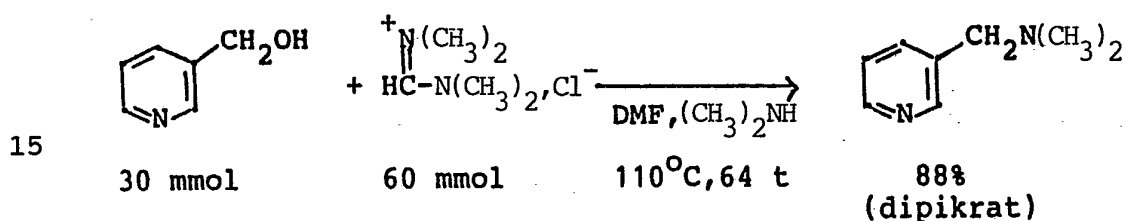
Fundet:

C 50,72 H 4,92 N 14,78%.

Eksempel 4

10 -----

3-(N,N-Dimethylaminomethyl)-pyridin



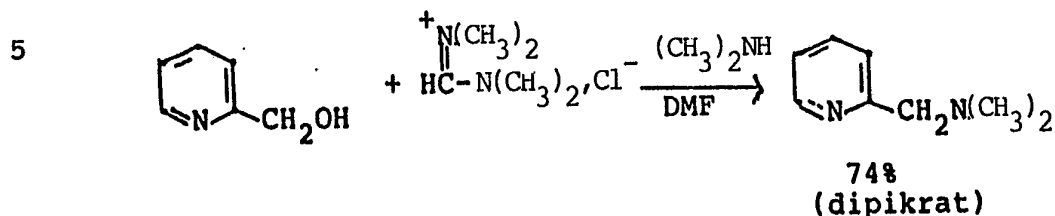
3-(Hydroxymethyl)-pyridin (3,27 h, 30 mmol) og tetramethylformamidiniumchlorid (8,2 g, 60 mol) blev opvarmet til 110°C i 64 t i en autoklav sammen med dimethylamin (6,8 g, 150 mmol) og DMF (60 ml). Reaktionsblandingen blev derpå afkølet, tilsat 12 N saltsyre til pH 2 og inddampet i vandstrålevakuum. Remanensen blev tilsat 6 N natriumhydroxid (100 ml) og derpå ekstraheret med t-butylmethylether (2 x 200 ml). De forenede organiske ekstrakter blev vasket med en 20% vandig natriumchloridopløsning og derpå inddampet til 5 g olie. Olien blev opløst i ethanol og tilsat pikrinsyre (13,7 g, 60 mmol) i ethanol. Det dannede produkt blev filtreret fra, vasket og tørret. Herved blev isoleret 15,6 g (88%) 3-(N,N-dimethylaminomethyl)-pyridin, dipikrat. Smp. 188,5-192°C.

Beregnet for $C_{20}H_{18}N_8O_{13}$ (MV 594,4): C 40,41 H 3,05 N 18,85

Fundet:

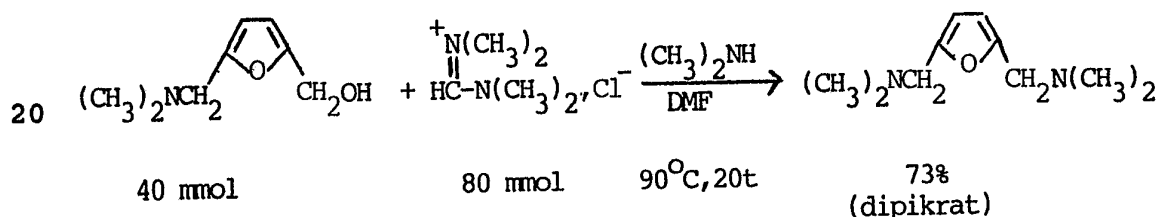
C 40,36 H 3,11 N 18,78%.

Eksempel 5

2-(N,N-Dimethylaminomethyl)-pyridin

- 10 blev fremstillet på lignende måde som beskrevet i eksempel 2 ud fra 2-(hydroxymethyl)-pyridin i 74% udbytte. Dipikratet smeltede ved 166-168°C.

Eksempel 6

2,5-Bis-(N,N-dimethylaminomethyl)-furan

- 25 5-(Dimethylaminomethyl)-furfurylalkohol (6,20 g, 40 mmol) og tetramethylformamidiniumchlorid (10,9 g, 80 mmol) blev opvarmet til 90°C i 20 t i en autoklav sammen med dimethylamin (9,0 g, 200 mmol) og DMF (80 ml). Reaktionsblandingen blev derpå afkølet, og der tilsattes 12 N saltsyre
- 30 til pH 2 og indampedes i vandstrålevakuum. Til remanensen blev der sat 8 N natriumhydroxid (100 ml) og derpå ekstraheredes der med t-butylmethylether (2 x 150 ml). De forenede organiske ekstrakter blev vasket med 20% vandig natriumchloridopløsning, tørret over natriumsulfat og derpå indampet.
- 35 Den resulterende remanens blev opløst i ethanol og der tilsattes pikrinsyre (16 g, 70 mmol) i ethanol. Det dannede produkt blev frafiltreret, vasket og tørret. Herved blev der

isoleret 18,6 g (73%) 2,5-bis-(N,N-dimethylaminomethyl)-furan, dipikrat. Smp. 199-201,5°C.

Beregnet for $C_{22}H_{24}N_8O_{15}$ (MV 640,4):

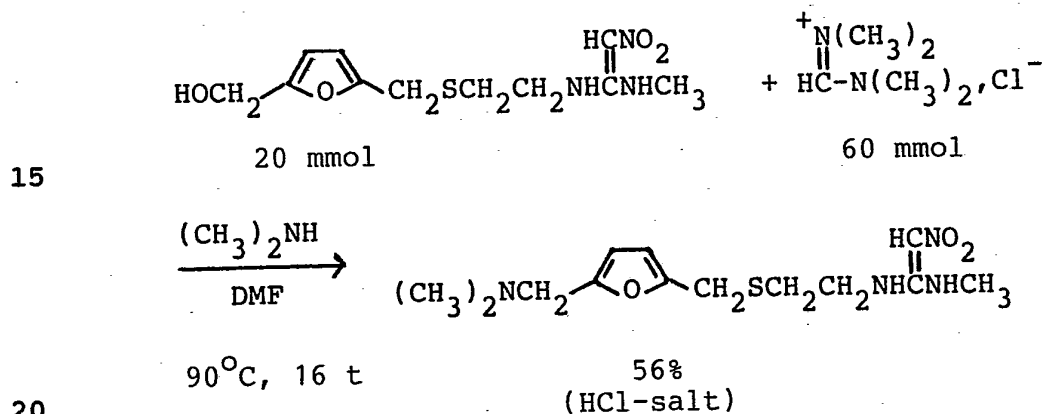
C 41,26 H 3,77 N 17,50

5 Fundet:

C 41,14 H 3,75 N 17,43%.

Eksempel 7

10 N-[2-[[[5-[(Dimethylamino)-metyl]-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin-HCl (ranitidin-HCl)



25 N-[2-[[[5-(Hydroxymethyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin (5,74 g, 20 mmol) og tetramethylformamidiniumchlorid (8,2 g, 60 mmol) blev opvarmet i 16 timer til 90°C i en autoklav sammen med dimethylamin (6 g, 130 mmol) og DMF (60 ml). Derefter blev reaktionsblandingen indampet i vandstrålevakuum og remanensen opløst i en blanding af 20% vandigt natriumchlorid (60 ml) og 1-butanol-toluen (1:1; 90 ml). Efter indstilling af pH

30 til 3,5 med 4 N saltsyre blev faserne adskilt. Vandfasen blev reguleret til pH 9,5 med 11 N natriumhydroxid og ekstraheret med 1-butanol-toluen (1:1; 2 x 90 ml).

De forenede organiske ekstrakter blev indampet i vandstrålevakuum og opløst i 2-propanol. Denne opløsning

35 blev filtreret langsomt gennem et lag kiselgel (20 g). Filterlaget blev skyllet efter med 2-propanol. Filtratet blev indampet til ca. 50 ml og der tilsattes 8 N saltsyre til pH

4,5. Det dannede bundfald blev frafiltreret ved 10°C og vasket med 2-propanol. Tørring gav 3,9 g (56%) ranitidin-HCl som et beigefarvet produkt med smp. 135-137°C.

Beregnet for $C_{13}H_{22}N_4O_3S, HCl$ (MV 350,9):

5	C 44,50 H 6,61 N 15,97
Fundet:	C 44,35 H 6,63 N 15,81%.

P a t e n t k r a v

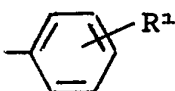
1. Fremgangsmåde til fremstilling af N,N-dimethylamino-methyl-arylforbindelser med den almene formel

5



I

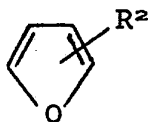
10 eller salte deraf, i hvilken formel R betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe og Ar betegner en eventuelt substitueret fenylgruppe med formlen



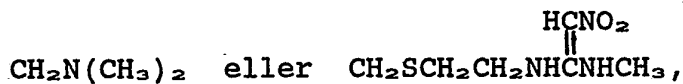
15

hvor R^1 betegner et hydrogenatom, chloratom eller bromatom eller en C_{1-6} alkylgruppe, en eventuelt substitueret furylgruppe med formlen

20

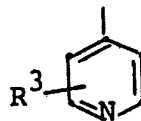
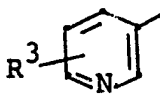
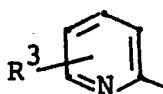


25 hvor R^2 betegner et hydrogenatom, en C_{1-6} alkylgruppe eller en gruppe med formlen



30

eller en eventuelt substitueret pyridylgruppe med formelen



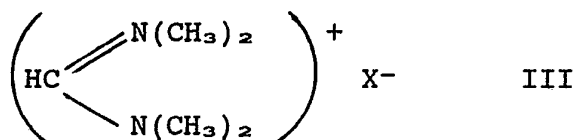
hvor R³ betegner et hydrogenatom eller en C₁₋₆ alkylgruppe, k e n d e t e g n e t ved at man i dimethylformamid som opløsningsmiddel omsætter en hydroxymethylarylforbindelse med den almene formel

5



II

hvor R og Ar har de ovenfor angivne betydninger, med dime-
10 thylamin og et tetramethylformidiniumsalt med formlen



15

hvor X betegner chlor, brom eller tosyl, hvorpå den dannede forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
20 ved at reaktionstemperaturen holdes på 80-130°C, fortrinsvis 90-110°C.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g-
n e t ved at dimethylamin anvendes i en mængde på 2 mol el-
ler mere for hvert mol hydroxymethylarylforbindelse II og
25 tetramethylformamidiniumsaltet III i en mængde på 1 mol el-
ler mere for hvert mol hydroxymethylarylforbindelse II.