



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91110542.5

[51] Int.Cl⁵

C07D307 / 34

[43] 公开日 1992年6月17日

[22]申请日 91.11.9

[30]优先权

[32]90.11.9 [33]HU [31]7074 / 90

[71]申请人 格德昂·理查德化学工厂股份公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72]发明人 A·杰普兹基 B·罗森兹
 M·C·N·科耶 L·戈多
 B·斯蒂凯 T·本兹卡
 P·N·费特克 L·赫尔曼
 G·哈瓦斯 P·卡尔文 L·斯蒂芬
 T·巴罗吉 E·卡斯特纳 N·马基
 L·托尔狄 E·戴斯勒 A·拉扎
 P·马蒂尤斯 E·尤克特

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
 代理部
 代理人 李 瑛

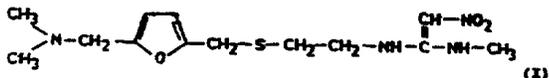
说明书页数: 5

附图页数:

[54]发明名称 制备雷尼替丁的方法

[57]摘要

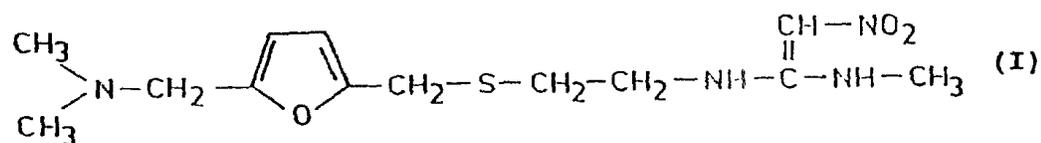
本发明涉及一种制备式(I)的 1-[2-[(5-二甲氨基甲基-2-咪唑基)-甲硫基]-乙基]-氨基-1-甲氨基-2-硝基乙烯(俗名;雷尼替丁)的新方法,该方法包括使双烯酮亚胺衍生物与甲胺反应,本发明的最重要的优点在于可通过简单的方法以高于90%的产率制得质量上乘的雷尼替丁。



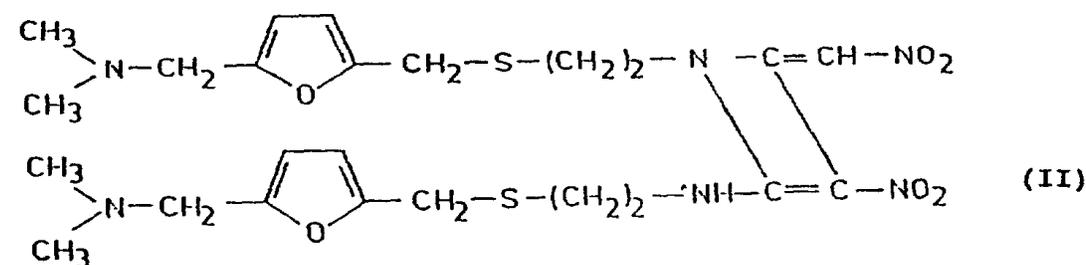
>20<

权 利 要 求 书

1. 一种制备式 (I) 的 1-[(2-[(5-二甲氨基甲基-2-咪喃基)-甲硫基]-乙基]-氨基-1-甲氨基-2-硝基乙烯的方法,



该方法包括使式 (II) 的双烯酮亚胺衍生物与甲胺反应。



2. 权利要求 1 所述的方法, 该方法包括使用气态或水溶液形式的甲胺。

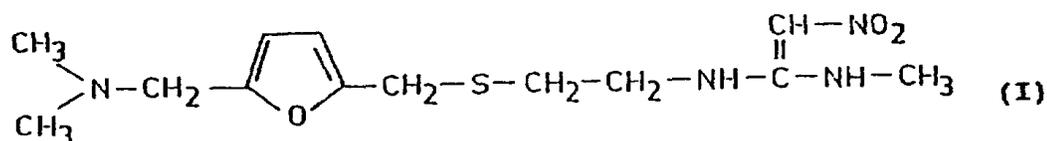
3. 权利要求 1 所述的方法, 该方法包括在 0 °C - 70 °C 下进行反应。

4. 权利要求 1 所述的方法, 该方法包括在室温下使式 (II) 的双烯酮亚胺衍生物与 2.2 - 3.5 摩尔 20 - 50% (重量) 的甲胺水溶液反应。

5. 权利要求 1 所述的方法, 该方法包括在反应中使用 1.0 摩尔 40% (重量) 的甲胺水溶液。

制备雷尼替丁的方法

本发明涉及一种制备式 (I) 的 1 - { 2 - { (5 - 二甲氨基甲基) - 2 - 咪喃基 } - 甲硫基 } - 乙基 } - 氨基 - 1 - 甲氨基 - 2 - 硝基乙烯 (俗名 : 雷尼替丁) 的新方法。



已知式 (I) 化合物是一种高效 H - 2 受体拮抗剂, 它是用于抗胃溃疡和十二指肠溃疡的几种优异药物的有效成分。

英国专利说明书 1, 5 6 5, 9 6 6 号首次描述了以三种不同方式制备式 (I) 化合物。然而, 这些方法要经过许多步骤, 产率相当低, 此外, 需经纯化才能获得纯产物。

在式 (I) 化合物成为一种重要的药物之后, 除了上述方法之外发展了许多新的制备方法。如今已知有 1 0 种以上雷尼替丁的制备方法, 但每种方法都有一些缺点。一部分方法从相应的硫醇衍生物开始 (见例如美国专利说明书 4, 4 9 7, 9 6 1 和 4, 4 4 0, 9 3 8), 然而, 这些方法需要含有硝基的反应物 (例如氮丙啶衍生物), 其制备是相当困难的。

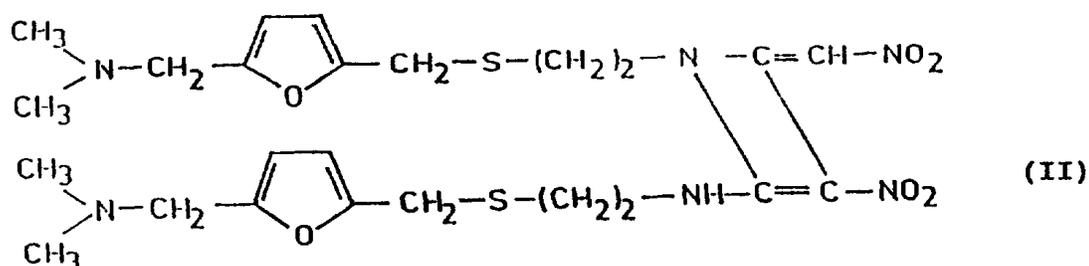
欧洲专利申请0, 055, 625和0, 219, 225公开了一种有独创性的方法, 其中在合成的最后一步引入了连接于呋喃环2一位上的二甲氨基甲基。这些方法的缺陷是由于各种副反应, 最后一步所得的产率惊人地低。

从各种其它类型的合成方法来看, 匈牙利专利说明书196, 979值得强调, 据此, 可通过一种假定为乙烯酮亚胺的化合物制备式(I)化合物。该化合物未被分离, 其化学性质也未表明。反应是在极稀的溶液中进行的(5g/360ml溶剂)并使用了大量硝酸银(达所得产物重量的50%)。根据该说明书的实施例, 在甲胺作用下, 通过用硝酸银处理甲硫基一硝基衍生物得到了现场制备的乙烯酮亚胺衍生物, 然后未经分离便直接得到粗雷尼替丁。对于甲硫基一硝基化合物所计算出的重结晶雷尼替丁产率为不高于58-73%。

因此, 本发明的目的是提供一种以高产率和工业规模的简单方式制备雷尼替丁终产物的方法。

本发明基于从到目前为止还是未知的一种新的双烯酮亚胺化合物经一步反应可非常有效地达到本发明的目的, 雷尼替丁的产率接近100%这一认识。

即, 在本发明人调查研究过程中已经发现式(II)的双烯酮亚胺衍生物,



(化学名为 1 - { 2 - { (5 - N, N - 二甲氨基甲基 - 2 - 呋喃基) - 甲硫基 } - 乙基 } - 2 - { 2 - { (5 - N, N - 二甲氨基甲基 - 2 - 呋喃基) - 甲硫基 } - 1 - 乙氨基 } - 3 - 硝基 - 4 - 亚甲基硝基 - 2 - 氮杂环丁烯; 以下简称: 双烯酮亚胺衍生物), 易于从盐酸半胱胺和糠基衍生物制得, 其可以固定的摩尔比与甲胺很好地反应, 在室温下发生简单的反应, 得到质量上乘的雷尼替丁碱。

因此, 本发明涉及一种制备式 (I) 的 1 - { 2 - { (5 - 二甲氨基甲基 - 2 - 呋喃基) - 甲硫基 } 乙基 } - 氨基 - 1 - 甲氨基 - 2 - 硝基乙烯的方法, 该方法包括使式 (II) 的双烯酮亚胺化合物与甲胺反应。

甲胺以气态或水溶液的形式使用, 最好在 0 °C - 70 °C 之间的温度下使用。

按照本发明的优选实施方案, 在 20 °C - 25 °C 下使式 (II) 的双烯酮亚胺衍生物与 10 摩尔 40 % (重量) 甲胺水溶液反应。澄清所得的反应混合物, 过滤并萃取。从有机相中直接或间接分离式 (I) 的化合物, 即雷尼替丁。

本发明最重要的优点在于使用非常简单的工艺过程即可以90%以上的产率制得式(I)的目的化合物。如此制得的碱可简单地转变为它的盐。

通过下列非限制性实施例可详细说明本发明。

实施例 1

将8.5 g (0.015 mol) 式(II) 的双烯酮亚胺衍生物溶于30 ml 水, 在室温下, 在15分钟内, 加入41 g (0.5 mol) 40%甲胺水溶液。搅拌1小时后, 用0.5 g 硅藻土和0.5 g 活性炭在室温下澄清混合物15分钟, 然后过滤。用40 ml 氯仿萃取滤液, 然后再萃取两次, 每次用20 ml 氯仿。用无水硫酸钠使合并的萃取物干燥, 滤除干燥剂, 蒸发溶剂, 用35 ml 乙酸乙酯使油状残余物重结晶, 得到9 g (94%) 1-[2-(5-二甲氨基甲基-2-咪喃基) 甲硫基]-乙基]-氨基-1-甲氨基-2-硝基乙烯, m.p.: 71-73 °C。该产物不含任何污染, 这可用薄层层析法(TLC) 进行鉴定。

实施例 2

遵循实施例1所述的方法, 所不同的是在室温下将气态甲胺缓慢引入双烯酮亚胺衍生物的水溶液中, 直到双烯酮亚胺的反应完全为止。(可用薄层层析法显示, 展开系统为丙酮/乙酸乙酯/氢氧化铵=5:5:1。) 以这种方式得到的雷尼替丁产率为9.1 g

(95.5%), m.p.: 71—73℃, 该产物不含TLC可测出的污染。

实施例3

A) 遵循实施例1所述的方法, 所不同的是只使用8g (0.1mol) 40%甲胺水溶液进行反应, 加入后搅拌反应混合物2小时。所得雷尼替丁的产率为8.9g (93.4%)。

B) 将雷尼替丁碱的湿结晶溶于30ml乙醇, 在室温下将该溶液与0.5g硅藻土和0.5g活性炭一起搅拌30分钟。滤除澄清剂后, 加入30%盐酸乙醇溶液, 将滤液酸化至pH5—6。冷却(在0℃浴中)后, 搅拌下产物沉淀。过滤后, 用10ml低于5℃的乙醇洗涤产物。用于洗涤的乙醇可用作下一批的介质。以这种方式得到8.05g (76.1%)的盐酸雷尼替丁。

实施例4

以这样的方式实施实施例1的方法, 即将蒸发氯仿后所得到的油状产物溶于30ml无水乙醇, 加入浓盐酸乙醇溶液将溶液的pH值调至5—6。加入晶种后, 在5—10℃下搅拌溶液1小时。在室温下过滤晶状沉淀, 用乙醇洗涤, 冷却至5℃, 然后在室温下减压干燥, 得到9.4g (89%)盐酸雷尼替丁。

实施例5

以1000倍的规模实施实施例4的方法, 得到950g (89.9%)的盐酸雷尼替丁。