



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 162461

(51) Int. Cl. C 07 C 149/24

(21) Patentsøknad nr. 852418
(22) Inngivelsesdag 14.06.85
(24) Løpødag 14.06.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver GLAXO GROUP LIMITED,
Clarges House, 6-12 Clarges Street,
London W1Y 8DH, England.

(83)

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 16.12.85
(44) Utlegningsdag 25.09.89
(72) Oppfinner JOHN FREDERICK SEAGER, Ware,
Hertfordshire, ROGER DANSEY,
Welwyn, Hertfordshire, England.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 15.06.84, GB, nr. 8415254.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING
AV AMINDERIVATER.

(57) Sammendrag Forbindelser med formel (II)



hvor R_1 er C_{1-4} -alkyl, fortrinnsvis metyl, fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (I)



hvor Q er hydrogen eller et kation avledet fra en egnet base, med et egnet alkyleringsmiddel såsom et alkylhalogenid eller et dialkylsulfat. Forbindelsen med formel (II) kan omdannes til en histamin H_2 -antagonist inneholdende en $-NHC(=CHNO_2)NHCH_3$ -endegruppe, for eksempel ranitidin, ved omsetning med et passende amin.

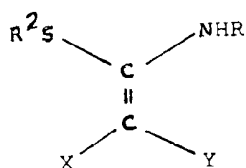
Forbindelsen med formel (I) kan fremstilles ved omsetning av metylisotiocyanat med karbanionet av nitrometan (fortrinnsvis fremstilt in situ ved omsetning av nitrometan med en egnet base) i nærvær av dimetylsulfoksyd som oppløsningsmiddel, hvor Q betyr kationet avledet fra basen anvendt for fremstilling av karbanionet av nitrometan.

(56) Anførte publikasjoner Britisk (GB) patent nr. 1421792,
C.R. Acad. Jc. Paris, + 266 series C, s. 1555-58.

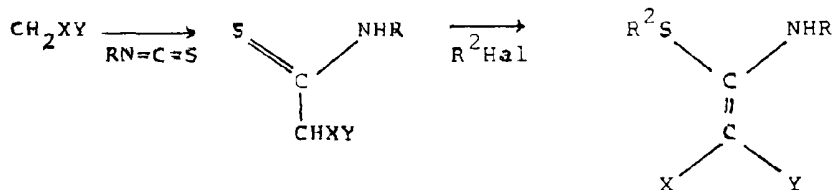
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av aminderivater. N-metyl-1-alkylytio-2-nitroetenamin-derivater er nyttige som mellomprodukter for fremstilling av ranitidin og andre histamin H₂-antagonister som inneholder -NHC(=CHNO₂)NHCH₃-endegruppen, så som nizatidin.

Slike mellomprodukter er tidligere fremstilt ved direkte utskiftning av en enkel alkylytiogruppe i 2,2-bisalkylytio-1-nitroeten-derivater ved omsetning med metylamin. Denne omsetning mangler imidlertid selektivitet og fører til N-metyl-1-alkylytio-2-nitroetenaminer forurenset med både uomsatt utgangsmateriale og det bis-aminerte biprodukt 2,2-bismetylamino-1-nitroeten.

Britisk patent 1.421.792 beskriver fremstilling av forbindelser med formelen



hvor X og Y, som kan være like eller forskjellige, hver betyr hydrogen, nitro, cyano eller So₂Ar (hvor Ar er eventuelt substituert fenyl), bortsett fra at X og Y ikke begge kan bety hydrogen, R betyr lavere alkyl, og R² betyr lavere alkyl eller aralkyl, ved det følgende reaksjonsforløp:



Det sies at det substituerte metan CH₂XY omsettes med isotiocyanatesteren etter behandling med en sterk base så som natriumhydrid eller natriumhydroksyd. I det eneste spesielt angitte eksempel på denne reaksjon omsettes metylisotiocyanat med malononitril i nærvær av natriumhydrid og dimetylformamid. Annet trinn av reaksjonen utføres ved tilsetning av metyljodid i dimetylformamid.

Chem. Ber. 100 591-604 (1967) beskriver omsetning av fenylisotiocyanat med nitrometan og beskriver også at omsetningen

162161

2

bør utføres i nærvær av natriumhydrid i dimetylformamid. Omsetningen etterfølges av metylering med metyljodid for å danne N-fenyl-1-metyltio-2-nitroetenamin.

Anvendelse av natriumhydrid i dimetylformamid som angitt i de ovenfor angitte litteratursteder, er uegnet for fremstilling i stor målestokk på grunn av de kjente farer knyttet til kombinasjonen av disse reagenser.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



hvor Q' er hydrogen, et kation avledet fra en egnet base, eller C₁-C₄alkyl. Fremgangsmåten karakteriseres ved at metylisotiocyanat omsettes med karbanionet av nitrometan i nærvær av dimetylsulfoksyd som oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av et med-oppløsningsmiddel, idet karbanionet av nitrometan er dannet in situ fra nitrometan og basen, og eventuelt behandles forbindelsen hvor Q' er et kation, med en egnet syre for å danne forbindelsen hvor Q' er hydrogen, og eventuelt C₁-C₄ alkyleres den fremstilte forbindelse hvor Q' er hydrogen eller et kation, for å danne et N-metyl-1-alkyltio-2-nitro-etenamin-derivat.

Forbindelsen med formel (I) hvor Q' er et hydrogenatom, kan fremstilles fra forbindelsen med formel (I) hvor Q' er et kation, ved tilsetning av en ekvivalent av en egnet syre.

Forbindelsen med formel (I) hvor Q' er hydrogen eller et kation, kan behandles med et passende alkyleringsmiddel så som et alkyhalogenid (for eksempel metylbromid eller metyljodid) eller et dialkylsulfat (for eksempel dimetylsulfat), for å danne et N-metyl-1-alkyltio-2-nitroetenamin-derivat med formel (I), hvor Q' er en C₁-C₄alkylgruppe, fortrinnsvis metyl.

Det er overraskende funnet at dannelsen av forbindelsene med formel (I) finner sted i særlig godt utbytte, forutsatt at omsetningen mellom metylisotiocyanat og karbanionet av nitrometan utføres i dimetylsulfoksyd som oppløsningsmiddel, eventuelt i

nærvær av et med-oppløsningsmiddel. Når således omsetningen av metylisotiocyanat med nitrometan utføres i nærvær av natriumhydrid som base, øker utbyttet fra 22% når dimetylformamid anvendes som oppløsningsmiddel, til 59% når dimetylsulfoksyd anvendes som oppløsningsmiddel.

Fortrinnsvis omsettes forbindelsen med formel (I) hvor Q' er hydrogen eller kationen av basen, in situ med alkyleringsmidlet, og i dette tilfellet vil reaksjonen vanligvis også bli utført i det samme oppløsningsmiddel.

En foretrukket fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen for fremstilling av N-metyl-1-alkyltio-2-nitroetenamin-derivater med formel (I) omfatter omsetning av metylisocyanat med karbanionet av nitrometan, fulgt av alkylering med et passende alkyleringsmiddel som omtalt ovenfor, idet omsetningen utføres i nærvær av dimetylsulfoksyd som oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av et med-oppløsningsmiddel. Egnede med-oppløsningsmidler, som velges avhengig av den anvendte base, omfatter aprotiske oppløsningsmidler (så som dimetylformamid og N-metylpyrrolidinon) og vann.

En særlig utførelsesform av denne fremgangsmåte omfatter metylering under anvendelse av et egnet metyleringsmiddel så som metyljodid eller dimetylsulfat, for å danne N-metyl-1-metyltio-2-nitroetenamin, det vil si forbindelsen med formel (I) hvor Q' er metyl.

Forbindelsene med formel (I) hvor Q' betyr hydrogen eller et alkalimetall-kation (særlig natrium eller kalium), er nye. De kan eksistere i tautomere former, og formel (I) skal forståes å omfatte alle slike former.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse fører til N-metyl-1-alkyltio-2-nitroetenaminer med formel (I) i godt utbytte og i en form som kan anvendes til å fremstille slike forbindelser som ranitidin uten ytterligere rensning. Denne fremgangsmåte som anvender billige, enkle og kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer, kan generelt utføres sikkert i stor målestokk og under milde betingelser. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er særlig egnet for fremstilling av N-metyl-1-metyltio-2-nitroetenamin.

Hensiktsmessig fremstilles karbanionet av nitrometan in situ ved behandling av nitrometan med en egnet base. Særlig egnede baser omfatter alkalimetallhydrider, alkalimetallhydroksyder eller alkalimetallalkoksyder, for eksempel natriumhydrid, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumetoksyd, natriumisopropoksyd og kalium-tert-butoksyd. Når basen er et alkalimetallhydroksyd, kan den tilsettes som en vandig oppløsning.

Når den påfølgende reaksjon med alkyleringsmidlet utføres på forbindelsen med formel (I) hvor Q' er hydrogen eller kation, fremstilt in situ, anvendes generelt det samme oppløsningsmiddel for alkyleringsreaksjonen.

Temperaturen ved omsetningen er hensiktsmessig i området 0-50°C, og omsetningen utføres fortrinnsvis ved romtemperatur.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

N-metyl-1-metyltio-2-nitroetenamin

(i) Nitrometan (1,25 g) ble i løpet av 1 minutt satt til en suspensjon av flakformig kaliumhydroksyd (1,15 g) i dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5% vann) (18 ml). En oppløsning av metylisotiocyanat (1,5 g) i dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5% vann) (2,5 ml) ble tilsatt i løpet av 2 minutter mens temperaturen ble holdt ved 20-26°C. Oppløsningen ble omrørt i ytterligere 0,5 time ved romtemperatur, og metyljodid (3,19 g) ble tilsatt dråpevis over 2 minutter, mens temperaturen ble holdt ved 22-24°C. Omrøring ble fortsatt i 1 time ved romtemperatur, og oppløsningen ble derefter fortynnet med vann (200 ml) og ekstrahert med diklormetan. De samlede ekstrakter ble vasket med vann, inndampet til tørrhet, og residuet ble krystallisert fra 2-propanol for å gi tittelforbindelsen (1,5 g), utbytte 49,4%, smp. 113-116,5°C.

(ii) Nitrometan (1,32 g) i dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5% vann) (5 ml) ble i løpet av 5 minutter ved 0-5°C satt til natriumhydrid (0,52 g) i dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5% vann) (20 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur, og etter ytterligere 30 minutter ble metylisotiocyanat (1,58 g) i

dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5 % vann) (5ml) tilsatt i løpet av 5 minutter.

Blandingen ble behandlet med metyljodid (3,07 g) i dimetyl-sulfoksyd (inneholdende 7,5 % vann) (5 ml), mens temperaturen ble holdt under 30°C, og den resulterende oppløsning ble omrørt natten over. Oppløsningsmidlet ble fjernet, vann (50 ml) ble satt til residuet, og blandingen ble opparbeidet i henhold til fremgangsmåten i eksempel 1 (i) for å gi tittelforbindelsen (1,88 g), utbytte 58,7 %, smp. 112-114°C.

(iii) Nitrometan (0,62 g) ble satt dråpevis i løpet av 2 minutter til en suspensjon av kalium-tert-butoksyd (1,1 g) i tørt dimetylsulfoksyd (9 ml) under en atmosfære av nitrogen mens temperaturen ble holdt ved 20-25°C. Blandingen ble omrørt i 10 minutter, og en oppløsning av metylisotiocyanat (0,715 g) i dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5 % vann) (3 ml) ble tilsatt dråpevis over 2 minutter. Omrøring ble fortsatt i 0,5 time ved romtemperatur, og derefter ble metyljodid (1,52 g) tilsatt dråpevis over 2 minutter mens temperaturen ble holdt ved 20-25°C. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, fortynnet med vann (100 ml) og opparbeidet i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1 (i) for å gi tittelforbindelsen (0,96 g), utbytte 66,1%, smp. 113-115,5°C.

(iv) I henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1 (iii), men ved å erstatte kalium-tert-butoksyd med natriumhydroksyd (1,6 g) og nitrometan (2,44 g) i dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5 % vann) (35 ml) og metylisotiocyanat (2,92 g) i dimetylsulfoksyd (inneholdende 7,5% vann) (5 ml) fulgt av alkylering med metyljodid (6,25 g), tittelforbindelsen (2,64 g), utbytte 44,5%, smp. 113-116°C.

Eksempel 2

N-metyl-1-metyltio-2-nitroetenamin

Kaliumhydroksyd (20,88 g) i vann (12,4 ml) ble satt til en omrørt oppløsning av metylisotiocyanat (27,22 g) og nitrometan (22,75 g) i dimetylsulfoksyd (185 ml), mens temperaturen ble holdt ved 10-15°C. Omrøring ble fortsatt i 60 minutter ved

162461

6

10-15°C, hvorefter oppløsningen ble oppdelt i to like porsjoner (hver 120 ml).

(i) Den første porsjon ble omrørt ved 10-15°C mens dimetylsulfat (17,62 ml) ble tilsatt over 15 minutter. Omrøring ble fortsatt i 10 minutter, derefter ble vann (90 ml) tilsatt, og blandingen ble opparbeidet i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1 (i) for å gi tittelforbindelsen (12,45 g), utbytte 45,1%, smp. 112,5-114°C.

(ii) Den annen porsjon ble behandlet med metyljodid (11,66 ml) og opparbeidet på samme måte for å gi tittelforbindelsen (14,61 g), utbytte 52,9%, smp. 112,5-114°C.

Eksempel 3

N-metyl-1-metyltio-2-nitroetenamin

Nitrometan (1,05 g) og metylisotiocyanat (1,26 g) i tørt dimetylsulfoksyd (6,71 g) ble i løpet av 70 minutter satt til en omrørt suspensjon av natriumhydrid (0,41 g) i dimetylformamid (4,3 ml) mens temperaturen ble holdt under 25°C. Omrøring ble fortsatt i 3 timer hvorefter metyljodid (2,45 g) ble tilsatt over 15 minutter mens temperaturen ble holdt under 30°C. Den resulterende oppløsning ble omrørt i 30 minutter, vann (9 ml) ble tilsatt, og oppløsningen ble opparbeidet i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1 (i) for å gi tittelforbindelsen (1,30 g), utbytte 50,8%, smp. 113,5-115,5°C.

Eksempel 4

N-metyl-1-metyltio-2-nitroetenamin

Nitroetenamin (22,7 g) ble i løpet av 8 minutter satt til en omrørt suspensjon av flakformig kaliumhydroksyd (20,86 g) i dimetylsulfoksyd (157,5 ml) og vann (6,4 ml), mens temperaturen ble holdt ved 15-20°C. En oppløsning av metylisotiocyanat (27,19 g) i dimetylsulfoksyd (27 ml) og vann (1 ml) ble tilsatt dråpevis over 20 minutter mens temperaturen ble holdt ved 15-25°C. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 1 time ved romtemperatur, og metyljodid (52,78 g) ble tilsatt over 10 minutter mens temperaturen ble holdt ved 15-20°C. Den resulter-

162461

7

ende blanding ble omrørt i ytterligere 1 time ved romtemperatur, hvorefter vann (178 ml) ble tilsatt, og blandingen ble opparbeidet i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1 (i) for å gi tittelforbindelsen (25,68 g), utbytte 46,6%, smp. 113-116°C.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



hvor Q' er hydrogen, et kation avledet fra en egnet base, eller C₁-C₄ alkyl, k a r a k t e r i s e r t v e d at metylisotiocyanat omsettes med karbanionet av nitrometan i nærvær av dimetylsulfoksyd som oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av et med-oppløsningsmiddel, idet karbanionet av nitrometan er dannet in situ fra nitrometan og basen, og eventuelt behandles forbindelsen hvor Q' er et kation, med en egnet syre for å danne forbindelsen hvor Q' er hydrogen, og eventuelt C₁-C₄ alkyleres den fremstilte forbindelse hvor Q' er hydrogen eller et kation, for å danne et N-metyl-1-alkyltio-2-nitro-etenamin-derivat.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som base anvendes et alkalimetallhydroksyd, særlig kaliumhydroksyd, spesielt som en vandig oppløsning.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som base anvendes et alkalimetallhydrid, særlig natriumhydrid, eller et alkalimetall-alkoksyd, særlig kalium-tert-butoksyd.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omsetningen med alkyleringsmidlet utføres på forbindelsen med formel (I), hvor Q' er hydrogen eller kation, fremstilt in situ.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som alkyleringsmiddel anvendes et alkylhalogenid eller et dialkylsulfat.

6. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1, 4 eller 5 for fremstilling av forbindelsen med formel (I) hvor Q' er metyl, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som alkyleringsmiddel anvendes metyljodid eller dimetylsulfat.