

166  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**SINTESIS DE N-(2-(5( DIMETILAMINO)  
METIL)-FURFURIL)TIO)-ETIL)-N'-METIL-  
2-NITRO-1,1-ETENDIAMINA**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE  
ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
INGENIERO QUIMICO  
PRESENTA:  
EFRAIN VILLEGAS SANCHEZ**



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1993



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Pág.
OBJETIVO	1
ANTECEDENTES	2
INTRODUCCION	4
PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS	11
CLASIFICACION DE LAS SINTESIS	12
OBTENCION DEL FURFURAL	13
SINTESIS REPORTADAS EN LA LITERATURA	14
OBTENCION DE LOS INTERMEDIARIOS	48
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFIA	54

## I.- OBJETIVO

El objetivo principal de esta tesis es presentar los diferentes métodos sintéticos reportados en la literatura del fármaco antiulcerante N-(2-(5-((dimetilamino)metil)furfuril)tio)etil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (RANITIDINA).

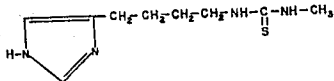
Así mismo se revisaron los métodos de obtención de los intermediarios que participan en las diversas síntesis aquí descritas, para de esta manera presentar las síntesis totales del fármaco antiulcerante.

## II.- ANTECEDENTES

En los últimos años, el enfoque del tratamiento de los procesos ulcerosos (Ref.1) ha evolucionado considerablemente, de tal manera que los antiácidos tradicionales han quedado relegados de una manera considerable para pasar a otros antiácidos con mecanismos de acción muy diferentes.

En 1972 Black y colaboradores describieron la existencia de receptores  $H_2$  de la histamina y con ello el primer antagonista específico de esos receptores. Con este hallazgo se inició una nueva era en el tratamiento de la enfermedad péptica.

Al primer antagonista reconocido la Burimamida, siguieron muchos otros derivados, de los cuales los más conocidos han sido la Metiamida, la Cimetidina, la Ranitidina y la Famotidina. Con otro mecanismo de acción se encuentran la Pirenzepina y el Sucralfato.



BURIMAMIDA

Así pues el estado de los medicamentos antiulcerosos es el siguiente:

- 1).- Antídotos comunes:
  - Bicarbonato sódico
  - Hidróxido de aluminio
  - Hidróxido de magnesio
- 2).- Antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina:
  - Cimetidina
  - Ranitidina
  - Famotidina
- 3).- Antagonistas de los receptores muscarínicos:
  - Pirenzepina
- 4).- Protectores de la mucosa gástrica:
  - Sucralfato

#### ULCERA PEPTICA

La úlcera péptica es la enfermedad más común del aparato gastrointestinal y se define como una ulceración que abarca -- cuando menos la mucosa, pero que puede penetrar a través de -- toda la pared gastrointestinal. Se llama gástrica o duodenal -- de acuerdo a su localización.

La úlcera duodenal se presenta con más frecuencia en los -- hombres que en las mujeres y usualmente a una edad más temprana; la úlcera gástrica es más común en hombres de edad mayor.

La acidez del jugo gástrico y la cantidad total de ácidos-- secretados tienden a ser mayores que lo normal en los casos de úlcera duodenal; estos valores se encuentran normales en los --

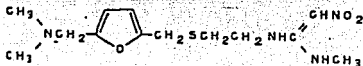
casos de úlcere gástrica, aunque siempre esta presente algo de ácido libre.

El jugo gástrico consiste de ácido clorhídrico, pepsina, - cloruros neutros, mucina, pequeñas cantidades de potasio, amoníaco y huellas de calcio en una concentración iónica total, - esencialmente isosmótica con la sangre.

La secreción gástrica puede producirse por estimulación -- neurógena, hormonal y química.

La cantidad secretada de jugo y de ácido aumenta en res -- puesta a una comida y normalmente disminuye hasta niveles ba -- jos durante el período interdigestivo.

### III.- INTRODUCCION



RANITIDINA

### FARMACOLOGIA CLINICA

La Ranitidina (Ref.2) ha demostrado un efecto antagonista -- hacia la histamina a nivel de los receptores H<sub>2</sub>, tanto en estu -- dios realizados in vitro como en el hombre y los animales; en -- los hombres ya sea en voluntarios sanos o en pacientes con ---

úlceras pépticas.

La acción inhibitoria de la actividad de la histamina la realiza por competencia a nivel de los receptores  $H_2$ .

#### ADMINISTRACION ORAL

Produce inhibición, en función a la dosis, de la secreción ácida gástrica basal y la estimulada por pentagastrina o por carne. Se ha observado una disminución del 70% de la producción de la secreción estimulada por pentagastrina al administrar 80 mg de Ranitidina por vía oral.

Por otro lado, el 98.9% de la secreción basal ácida es inhibida durante las 3 horas posteriores a la administración de 100 mg de Ranitidina.

Tanto en voluntarios sanos como en pacientes con úlcera duodenal, la Ranitidina ha mostrado ser de 4 a 9 veces más potente que la Cimetidina en base al peso y de 5 a 12 veces más potente sobre bases molares.

La Ranitidina posee un efecto citoprotector el cual ha sido demostrado ampliamente en los animales.

La disminución de la secreción de pepsina se debe a la disminución del volumen en la secreción gástrica más que a la disminución en la concentración de pepsina. La administración de Ranitidina no modifica significativamente la calidad o la cantidad de secreción de la mucosa.

Se ha observado que las concentraciones séricas de gastrina no son modificadas por la administración de Ranitidina. No altera en forma significativa la velocidad de la secreción



pancreática ni la producción de bicarbonato y proteínas. La -- Ranitidina produce un aumento de la presión del esfínter esofágico inferior, efecto del que carece la Cimetidina. La administración de Ranitidina no origina cambios histopatológicos -- sobre la mucosa gástrica encontrándose solamente cambios relacionados a la disminución en la actividad secretora de las células parietales.

La Ranitidina no está asociada a cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, ni en la función hipotalámica adrenal. No modifica las concentraciones plasmáticas de prolactina en -- el hombre ni en la mujer. No desplaza a la dihidrotestosterona del sitio de unión de los andrógenos, ni disminuye el peso de las vesículas seminales en ratón. No produce aumento significativo en las concentraciones séricas de testosterona cuando -- se administra a dosis terapéuticas durante varias semanas.

#### ABSORCION

Los niveles plasmáticos pico de Ranitidina son usualmente alcanzados de 1 a 3 horas después de la ingestión del fármaco. En sujetos sanos las concentraciones pico promedio varían de -- acuerdo a la dosis administrada, pudiendo encontrarse de 44 a 100 ng/ml con 20 mg orales, hasta concentraciones de 403 a 411 después de administrar 150 mg orales.

La concentración promedio de Ranitidina presente 12 horas -- después de la administración de 150 mg fué de 39 ng/ml. Sin embargo, existe una amplia variación en los niveles plasmáticos pico individuales 187-607 ng/ml después de administrar 150 mg por vía oral.

La duración de las concentraciones plasmáticas de Ranitidina por arriba de 150 ng/ml valor asociado con el efecto óptimo sobre el pH intragástrico en los pacientes en este estudio fue significativamente más prolongado [311 + 74 minutos] en los sujetos sanos que en los pacientes [176 + 98 minutos]. La biodisponibilidad promedio de Ranitidina es del 50% .

El volumen aparente de distribución después de la administración oral es de 5.1 L/kg . La Ranitidina pasa a la leche materna donde alcanza una proporción en relación a la plasmática que varía de 1:1 a 4:1 .

La concentración de Ranitidina en el líquido cefalorraquídeo es de 20 a 30 veces inferior a la plasmática. La unión de Ranitidina a las proteínas plasmáticas se encuentra alrededor del 15% .

Los productos de Ranitidina excretados en la orina durante las 24 horas posteriores a su administración son Ranitidina no modificada, N-óxido de Ranitidina, S-óxido de Ranitidina y desmetil Ranitidina.

Los porcentajes respectivos de dichas sustancias son 27% , 3.5% , 1.1% y 1.7% .

El aclaramiento plasmático total de la Ranitidina después de la administración oral varía de 568 a 709 ml/min. El aclaramiento hepático es hasta del 73% del aclaramiento total cuando se administra la Ranitidina es de 2.1 a 3.1 horas.

Las concentraciones plasmáticas pico promedio de la Ranitidina asociadas a un 50% de supresión en la producción de ión

hidrógeno durante 2 horas son de 165 ng/ml.

#### EFFECTO DE ALGUNAS ENFERMEDADES SOBRE LA FARMACOCINETICA

En pacientes con alteraciones en el funcionamiento renal - que presentan elevación de la creatinina la vida media del fármaco aumenta. Por ejemplo con 3.4 mg/100 ml de creatinina.

La Ranitidina presenta una vida media de eliminación de 480 minutos después de 150 mg por vía oral; la correspondiente vida media en sujetos con función renal normal es de 187. La Ranitidina es hemodializable.

#### EXPERIENCIA CLINICA

La utilidad de la Ranitidina en el tratamiento de la úlcera péptica, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison y sangrado gastrointestinal alto, ha sido estudiada ampliamente, tanto en investigaciones clínicas abiertas como controladas doble ciego comparativas con Cimetidina.

#### INDICACIONES

La Ranitidina está indicada en el tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, en la úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, en mastositis sistemática, en el sangrado gastrointestinal superior y en la prevención del síndrome por aspiración [síndrome de Mendelson].

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al medicamento.

#### PRECAUCIONES

Ya que la Ranitidina es excretada por vía renal, los nive-

les plasmáticos de la droga aumentan y se prolongan en pacientes con insuficiencia renal severa. De acuerdo a ello, se recomienda que la dosis terapéutica para Ranitidina, en tales pacientes sea de 150 mg por la noche durante 4-8 semanas.

La dosis de mantenimiento en caso necesario debe ser semejante. Puede aumentarse si las condiciones del paciente lo permiten o si al término de las 4-8 semanas no se ha presentado cicatrización.

Al igual que otras drogas, durante el embarazo y la lactancia, debería usarse únicamente si es estrictamente necesario, la Ranitidina se elimina por la leche materna aunque su significado clínico se desconoce. La respuesta sintomática a la terapia con Ranitidina no excluye la presencia de cáncer gástrico.

Se han reportado casos aislados de hepatitis reversible en pacientes que han ingerido Ranitidina sin poder determinar en forma concluyente que el medicamento sea la causa.

#### REACCIONES SECUNDARIAS MODERADAS Y EVENTUALES

Estudios a corto y largo plazo controlados y abiertos, han mostrado que la cefalea es más frecuente en pacientes tratados con Ranitidina (3%) que en pacientes tratados con Cimetidina (2%). Los siguientes síntomas han sido reportados en pacientes tratados con Ranitidina con una frecuencia del 1% ; mareo, constipación, náusea, dolor abdominal y erupciones en la piel.

Disminución en el número de plaquetas y glóbulos blancos han ocurrido en una minoría de pacientes graves y de edad avanzada con el uso de la Ranitidina.

Casos ocasionales de ginecomastia, impotencia y pérdida de la libido han sido reportados en pacientes masculinos que reciben la Ranitidina, pero la incidencia de éstos no difiere de los casos en la población general.

#### INTERACCION DE DROGAS

La Ranitidina no inhibe el citocromo P 450 por consiguiente no interfiere con los efectos de muchas drogas, las cuales son metabolizadas por esta enzima, como ejemplo puede señalarse warfarina, fenitoína, propranolol, metoprolol, diazepam, clordiazepóxido y teofilina. Su absorción no es modificada por la comida o por los antiácidos.

#### USO EN NIÑOS

La experiencia con la Ranitidina en niños es muy limitada y su uso requiere investigaciones posteriores. Sin embargo, si desea utilizarse en niños de 8 años en adelante dosis hasta -- 150 mg 2 veces al día, no ha originado efectos adversos.

#### DOSIS Y ADMINISTRACION ORAL

La dosis usual es de 1 comprimido de 150 mg 2 veces al día durante 4 semanas. En aquellos pacientes en quienes no se haya presentado cicatrización, el periodo de tratamiento puede llegar a 8 semanas.

La dosis de mantenimiento es de una tableta de 150 mg al acostarse. Otra opción es administrar 300 mg (dos comprimidos) dosis única por la noche con la misma efectividad y seguridad.

En condiciones hipersecretoras patológicas, tales como el síndrome de Zollinger-Ellison, puede ser necesario administrar

la Ranitidina 150 mg más frecuente que la dosis habitual.

#### DISCUSION

Colle Howard y colaboradores (Ref.1) demostraron la superioridad terapéutica de la Ranitidina frente a Cimetidina. Dichos autores demostraron en un estudio sobre 13 enfermos que en todos ellos la Ranitidina disminuye significativamente la acidez gástrica.

Tanto la Ranitidina como la Cimetidina tienen una farmacología parecida, sin embargo la dosis usual de Ranitidina mantiene su efecto alrededor de 4 horas más que la dosis usual de Cimetidina.

En cuanto a la eficacia, parece que no hay diferencia entre Ranitidina y Cimetidina. La Cimetidina ha sido estudiada en 30 millones de personas; sin embargo la Ranitidina solo en 1 millon.

#### IV.- PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

Formula molecular  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  (Ref.2), peso molecular -- 314.41, punto de fusión 69-70°C, es un polvo cristalino, soluble en agua, de sabor amargo y de olor característico.

#### NOMBRES QUIMICOS

N-[2-([5-(dimetilamino)metil-2-furanil)metil]tio)etil] --  
N'-metil-2-nitro-1,1-etilendiamina.

[N-[2-([5-(dimetilamino)metil]-2-furanil)metil]tio)etil] --  
N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina.

N-[2-[5-[(dimetilamino)metil]furfuril]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina.

N,N-dimetil-5-[2-(1-metilamino-2-nitrovinilamino)etiltio - metil]-furfurilamina.

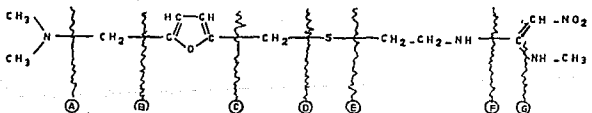
#### NOMBRES COMUNES

Ranitidina

Ranisen

#### V.- CLASIFICACION DE LAS SINTESIS

Las síntesis químicas reportadas en la literatura se clasificaran de acuerdo al enlace formado en el último paso en la obtención de la Ranitidina. Para ello vamos a diferenciar los tipos de enlaces designandolos con una letra de la siguiente manera:



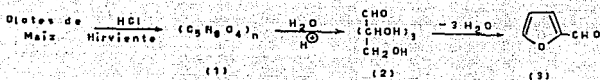
Por lo tanto nos encontraremos con las siguientes síntesis:

Síntesis que involucran en su paso final la formación de los enlaces A, B, C, D, E, F, G y B-F.

## VI.- OBTENCION DEL FURFURAL

Como todas las síntesis presentadas aquí utilizan como materia prima el fufural se mostrará la síntesis de este intermediario primeramente antes de presentar las síntesis de la -- Ranitidina.

La hidrólisis ácida de alotes (Ref.4) de maíz o de cual -- quier otra fuente natural de polisacáridos da lugar a los pentosanos (1), los cuales a su vez se hidrolizan a las pentosas (2) y por último estas se ciclizan en el medio ácido para formar así el fufural (3).



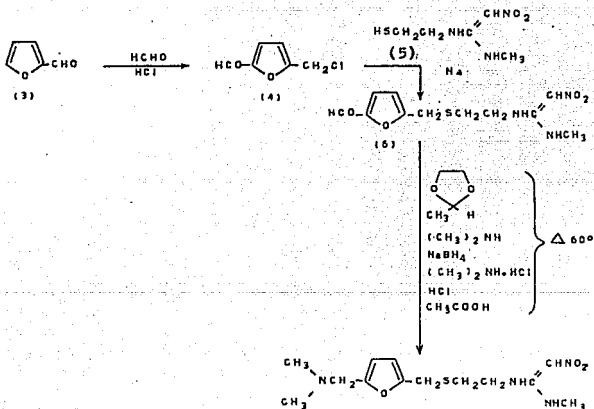


## VII.- SINTESIS REPORTADAS EN LA LITERATURA

**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO A**

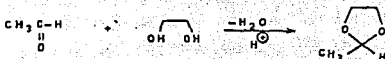
## SINTESIS No. 1

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.5,6) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una reacción de clorometilación (Reacción de Le Blanc) con formaldehído y ácido clorhídrico forma el 5-(clorometil)furfural (4), este se hace reaccionar con el 2'-(mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (5), para que en una reacción de sustitución ru



cleoflica forme el 5-[2-(1-metilamino-2-nitrovinilamino)etil-tiometil]furfural (6). Por último se forma el grupo N,N-dimetilamino metil e través de la reacción con el etilen acetal del acetaldehído, dimetil amino y ácido acético para formar la

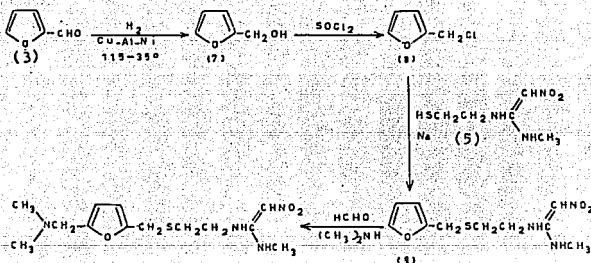
sal de iminio correspondiente, la cual por una aminación reductiva con borohidruro de sodio forme la Ranitidina. Es probable que el etilen acetal en el medio ácido actúe como un agente deshidratante.



**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO B**

## SINOPSIS No. 2

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.6,26) se prepara a -- partir de furfural (3), el cual por una hidrogenación catalítica del grupo formilo forma el alcohol furfurílico (7). Este compuesto se trata con cloruro de tionilo, para que en una -- reacción de sustitución nucleofílica forme el cloruro de furfurilo (8). El compuesto (8) se hace reaccionar con 2'-(mer -- captoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (5), para que en --

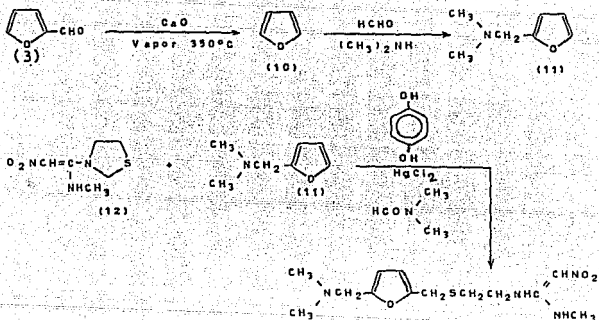


en una reacción de sustitución nucleofílica forme el N-(2-fur-- furil-tioetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (9), este com-- puesto se trata con formaldehído y dimetil amina (Reacción de-- Mannich), para que por último se forme la Ranitidina.

**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO C**

## SINTESIS No. 3

La síntesis de Ranitidina (Ref.6,7) se lleva a cabo a partir de furfural (3), el cual se trata con óxido de calcio, a  $350^{\circ}\text{C}$  en fase vapor, para que en una reacción de descarbonilación forme el furano (10), el cual se trata con formaldehído y dimetil amina (Reacción de Mannich) para dar el 2[(dimetilami-



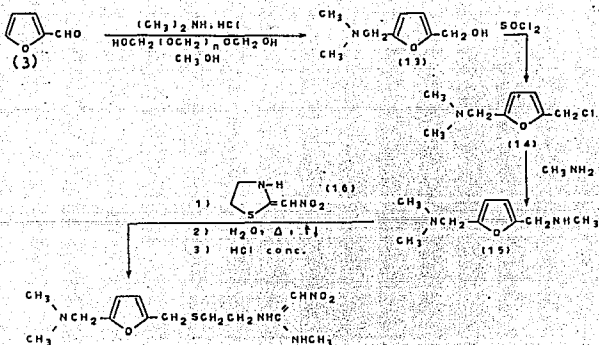
no)metil] furano (11). Este compuesto se trata con el 1-metil-amino-1-N-tiazolidinil-2-nitroeteno (12), en presencia de cloruro mercúrico y N,N-dimetil formamida, para que en una reacción de sustitución electrofílica aromática, seguida de una sustitución nucleofílica interna, forme la Ranitidina.



**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO D**

## SINTESIS No. 4

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.8,14,16) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol - forme el 5-[[dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto se trata con cloruro de tionilo, para que en una -- reacción de sustitución nucleofílica, forme el 5-dimetilamino-

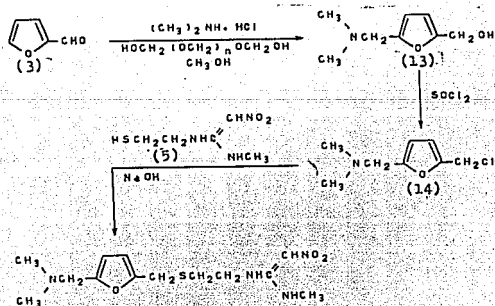


metil-2-clorometilfurano (14), el cual por una reacción de -- sustitución nucleofílica con metil amina forme el N-[5-[[dimetilamino)metil]-2-furfuril]-N-metilamina (15). Este último com -- puesto se hace reaccionar con 2-(nitrometilen)tiacollidina (16),

en presencia de ácido clorhídrico diluido y calentamiento a --  
 reflujó, para que en una reacción de adición-eliminación se --  
 guida de una sustitución nucleofílica interna se forme la Ra -  
 nitidina.

### SINTESIS No. 5

En esta síntesis la [N-[2-([5-(dimetilamino)metil]-2-fura-  
 nil)metil]tio)etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (Ref. 9, -  
 14,16) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través  
 de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción -  
 del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en --  
 presencia de metanol, forme el 5-[(dimetilamino)metil]-2-fur -  
 furilmetanol (13), este compuesto se trata con cloruro de tio-

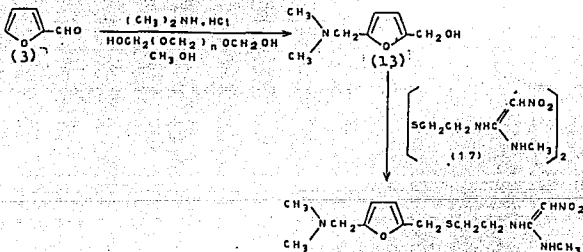


nilo, para que en una reacción de sustitución nucleofílica --

forme el 5-dimetilaminometil-2-clorometilfurfano (14). Por último este compuesto se trata con 2'-(mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (5), en presencia de hidróxido de sodio para que en una reacción de sustitución nucleofílica, forme la Ranitidina.

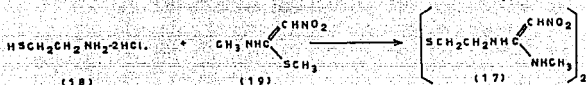
### SINTESIS No. 6

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.10,14) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, -



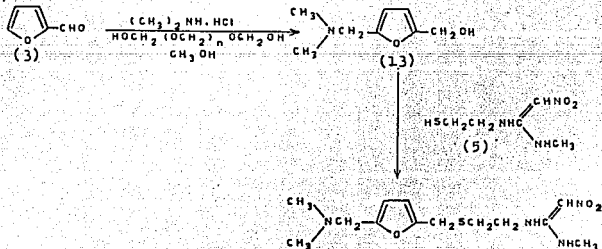
forme el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Por último este compuesto es tratado con 2'-tioetil-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (17), para que en una reacción de adición-eliminación forme la Ranitidina.

Una forma de obtener la 2'-tioetil-N'-metil-2-nitro-1,1--  
 etendiamina (17), es a partir de cisteamina (18), con N-metil-  
 1-metiltio-2-nitroetenamina (19).



#### SINTESIS No. 7

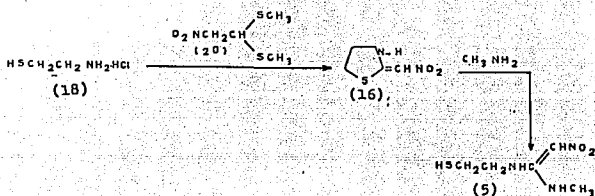
En esta síntesis la Ranitidina (Ref.11,14) es preparada a  
 partir de furfural (3), el cual a través de una aminometila --  
 ción (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo  
 con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, -



forme el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Por -

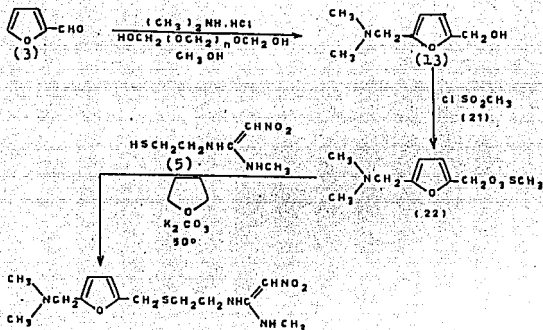
último este compuesto se trata con 2'-(mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (5), para que en una reacción de adición-eliminación forme la Ranitidina.

La obtención (Ref.28) de 2'-(mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (5), es a partir de cisteamina (18) con 1,1-bismetiltio-2-nitroetano (20), esta reacción forma el 2-(nitrometilen)tiiazolidina (16), por último este compuesto se trata con metil amina.



#### SINTESIS No. 8

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.12,14) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, forme el 5-[[dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13), el cual a través de una reacción de sustitución nucleofílica con cloruro de mesilo (21), forme el mesilato correspondiente (22).



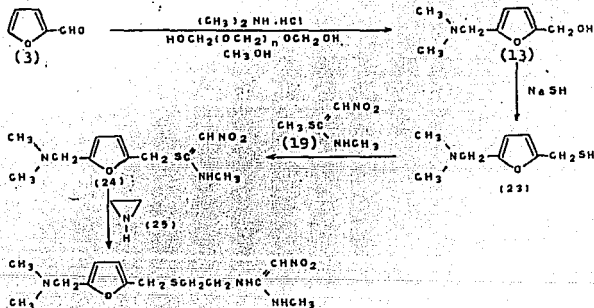
Por último este compuesto se trata con 2'-(mercaptoetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (5), en presencia de tetrahydrofurano y carbonato de potasio, para que en una reacción de --- adición-eliminación forme la Ranitidina.

**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO E**



## SINTESIS No. 9

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.13,14,16) se prepara a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, -forme el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto a través de una reacción de sustitución nucleofílica

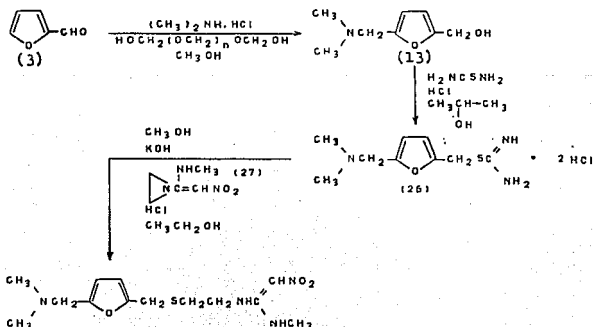


con bisulfuro de sodio forma el 5-dimetilaminometil-2-mercap--tometilfurano (23). El compuesto (23) se hace reaccionar con -N-metil-1-metiltio-2-nitroetenamina (19), para que en una reac--ción de adición-eliminación forme la N,N-dimetil-5-[2-(1-metil--amino-2-nitrovinil)tiometil]furfurilamina (24). Por último es--te compuesto se trata con aziridina (25), para que en una reac--

ción de adición-eliminación, seguida de una sustitución nucleofílica forme la Ranitidina.

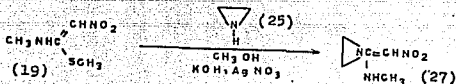
### SINTESIS No. 10

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.14) se prepara a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, forma el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto se trata con tiourea, ácido clorhídrico y alcohol isopropílico para que en una reacción de adición-eliminación forme la 5-dimetilaminometil-2-furfuril-tioisourea (26). Por último este compuesto se trata con metanol, hidróxido de potasio, etilenimino(metilamino)nitroetano (27), ácido clorhídrico y etanol, para que en una hidrólisis de la isotiourea y una



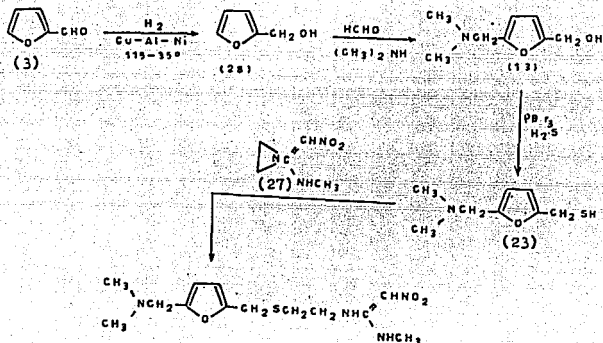
apertura del anillo de etilenimino por una sustitución nucleofílica forme la Ranitidina.

La obtención de etilenimino(metilamino)nitroetano (27), es a partir de la N-metil-1-metiltio-2-nitroetenamina (19) con etilenimino (25), metanol, hidróxido de potasio y nitrato de plata.

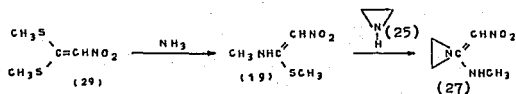


#### SINTESIS No. 11

En esta síntesis la N-[2-[(5-dimetilamino)metil-2-furano]metil]tio)etil-N'-metil-2-nitro-1,1-etilendiamina (Ref. -- 15,26) es preparada a partir de furfural (3), el cual por una hidrogenación catalítica del grupo formilo forma el 2-hidroximetilfurano (28). Este compuesto por medio de una aminometilación (Reacción de Mannich) forma el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13), este compuesto se trata con bromuro de fósforo y posteriormente con ácido sulfhídrico para que por una reacción de sustitución nucleofílica forme el 5-dimetilaminometil-2-mercaptometilfurano (23). Por último el compuesto (23) se trata con 1-etilenimino-1-metilamino-2-nitroetano (27) para que en una apertura del anillo de aziridino y por medio de una sustitución nucleofílica forme la Ranitidina.

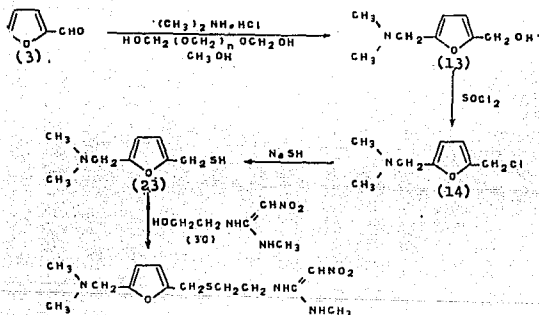


La obtención de 1-etilenimino-1-metilamino-2-nitroetano (27) es a partir de 1,1-bis(metil)tio-2-nitroetano (29) el cual por una aminación forma el N-metil-1-metiltio-2-nitroetanimina (19) por último este compuesto es tratado con aziridina (25).



## SINTESIS No. 12

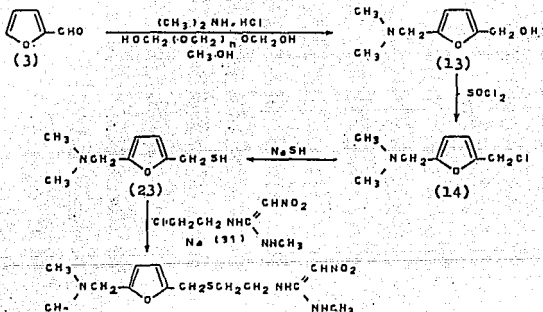
En esta síntesis la Ranitidina (Ref.14,16) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol - forme el 5-[[dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto se trata con cloruro de tionilo para que en una reac-



ción de sustitución nucleofílica forme el 5-dimetilaminometil-2-clorometilfurano (14) el cual es tratado con bisulfuro de sodio, para que en una reacción de sustitución nucleofílica -- forme el 5-dimetilaminometil-2-mercaptometilfurano (23). Por último este compuesto se trata con 2'-etanol-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (30) para que en una reacción de adición-eliminación forme la Ranitidina.

## SINTESIS No. 13

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.14,16,17) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, forme el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto se trata con cloruro de tionilo, para que en una

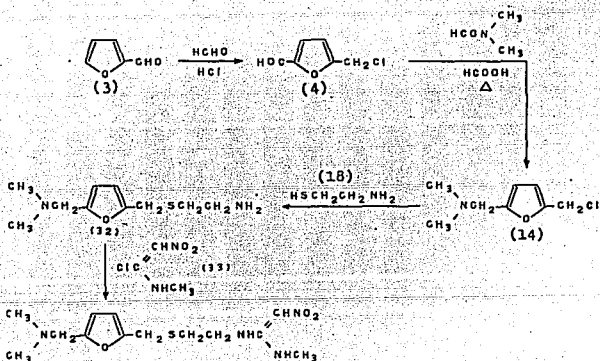


reacción de sustitución nucleofílica forme el 5-dimetilamino--metil-2-clorometilfuran (14), el cual al ser tratado con bisulfuro de sodio, para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el 5-dimetilaminometil-2-mercaptometilfuran (23). Por último este compuesto se trata con 2'-cloroetil-N'-nitro-N,N'-dimetil-2-nitro-1,1-etendiamina (31) y sodio, para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme la Ranitidina.

**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO F**

## SINTESIS No. 14

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.18) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una reacción de clorometilación (Reacción de Le Blanc) con formaldehído y ácido clorhídrico forme el 5-(clorometil)furfural (4), el cual por una aminación reductiva con N,N-dimetil formamida y ácido fórmico, forme el 5-dimetilaminometil-2-clorometilfurano (14). --

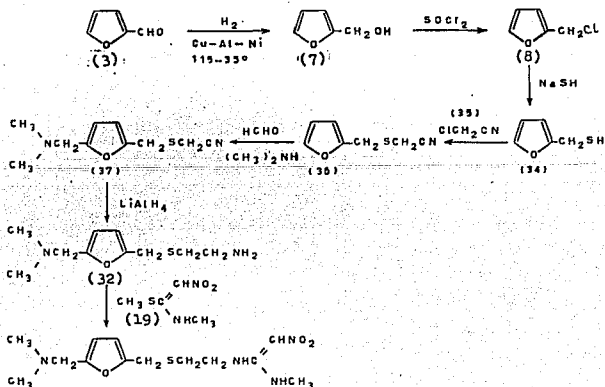


Este compuesto se hace reaccionar con cisteamina (18), para -- que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el -- 5-[[dimetilamino)metil]furfuril-2-aminoetil sulfuro (32). Por último este compuesto se trata con 2'-cloro-N'-metil-2-nitro-- etenamina (33), para que en una reacción de adición-elimina -- ción forme la Ranitidina.



## SINTESIS No. 15

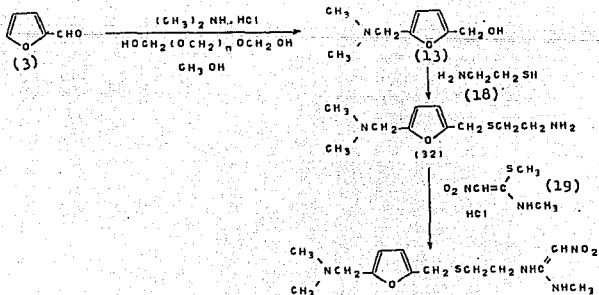
En esta síntesis la Ranitidina (Ref.16,19,26) es preparada a partir de furfural (3), el cual por una hidrogenación catalítica del grupo formilo forme el alcohol furfurílico (7). Este compuesto es tratado con cloruro de tionilo, para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el cloruro de furfurilo (8), el cual se trata con bisulfuro de sodio, para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el furfuril mercaptano (34). El compuesto (34) se hace reaccionar con cloroacetnitrilo (35), para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el furfuriltioacetnitrilo (36). Este compuesto es aminometilado (Reacción de Mannich) con formal-



dehído y dimetil amina para formar el 5-dimetilaminometil furfuriltioacetnitrilo (37). Este compuesto por medio de una reducción del grupo nitrilo con hidruro de aluminio y litio, forma el 5-[(dimetilamino)metil]furfuril-2-aminoetil sulfuro (32). Por último por medio de una adición-eliminación con N-metil-1-metiltio-2-nitroetenamina (19) forma la Ranitidina.

## SINTESIS No. 16

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.14,20) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, forma el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto se hace reaccionar con cisteamina (18), para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el N,N-dimetil-5-[(2-aminoetil)metil]furfurilamina (32). Por último este

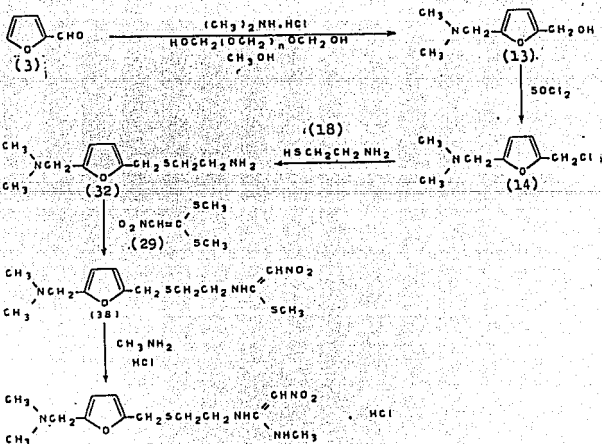


compuesto se trata con N-metil-1-metiltio-2-nitroctenamina ---  
(19) y ácido clorhídrico, para que en una reacción de adición-  
eliminación forme la Ranitidina.

**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO G**

## SINTESIS No. 17

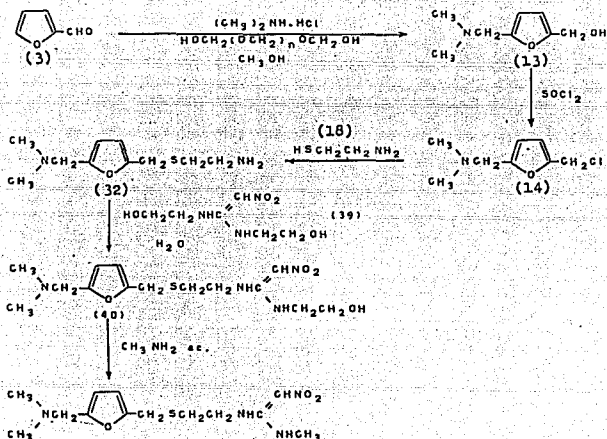
En esta síntesis la Remitidina (Ref.14,16,19,21) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, forma el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto es tratado con cloruro de tionilo para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el 5-dimetilaminometil-2-clorometilfurano (14). Este compuesto se hace reaccionar con cisteamina (18), para que en una reacción de



sustitución nucleofílica forme el N,N-dimetil-5-[(2-aminoetil)metil]furfurilamina (32). El compuesto (32) se hace reaccionar con 1,1-bismetiltio-2-nitroeteno (29), para que en una reacción de adición-eliminación forme el N-[2-[[5-(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil]-1-metiltio-2-nitro-1-etendiamina (38). Por último este compuesto se trata con metil amina y ácido clorhídrico, para que en una reacción de adición-eliminación forme la Renitidina.

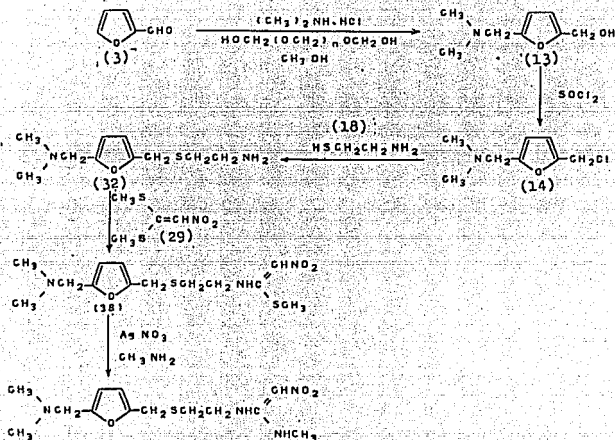
#### SINTESIS No. 18

En esta síntesis la N-[2-[[5-[(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (Ref.14, 16,18,22,23,27) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, forma el 5-[(dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto es tratado con cloruro de tionilo para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el 5-dimetilaminometil-2-clorometilfurano (14). El compuesto (14) se hace reaccionar con cisteína (18) para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el 5-[(dimetilamino)metil]furfuril-2-aminoetil sulfuro (32). Este compuesto se trata con 2'-etanol-N'-(2-hidróxi)etil)-2-nitro-1,1-etendiamina (39) y agua, para que en una reacción de adición-eliminación forme el N-[2-[[5-[(dimetilamino)metil-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-(2-hidróxi)etil)-2-nitro-1,1-etendiamina (40). Por último este compuesto se trata con metil amina, para que en una reacción de adición-eliminación forme la Renitidina.



## SINTESIS No. 19

En esta síntesis la Ranitidina (Ref.14,16,18,24,27) es preparada a partir de furfural (3), el cual a través de una aminometilación (Reacción de Mannich) y una reducción del grupo carbonilo con dimetil amina y paraformaldehído en presencia de metanol, forma el 5-[[dimetilamino)metil]-2-furfurilmetanol (13). Este compuesto es tratado con cloruro de tionilo para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el 5-dimetilaminometil-2-clorometilfuran (14). El compuesto (14) se



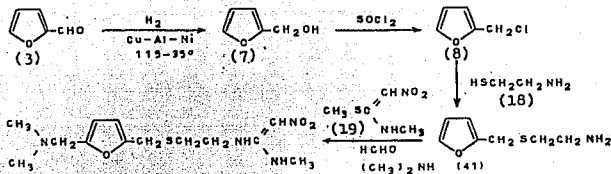
hace reaccionar con cisteamina (18), para que en una reacción de sustitución nucleofílica, forme el *N,N*-dimetil-5-[(2-aminoetil)metil]furfurilamina (32). Este compuesto se trata con 1,1-bismetiltio-2-nitroeteno (29), para que en una reacción de adición-eliminación forme la *N,N*-dimetil-5-[2-(1-metiltio-2-nitrovinilamino)etiltiometil]furfurilamina (38). Por último, este compuesto es tratado con nitrato de plata y metil amina, para que en una reacción de adición-eliminación forme la Runitidina.



**SINTESIS QUE INVOLUCRAN LA FORMACION  
DEL ENLACE TIPO B-F**

## SINTESIS No. 20

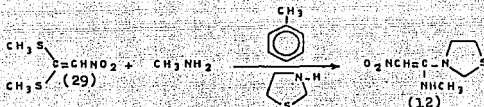
En esta síntesis la N-[2-[[5-[[dimetilamino)metil]furfu -- ril]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (Ref.16,18,25,- 26) es preparada a partir de furfural (3), el cual por una hidrogenación catalítica del grupo formilo forma el alcohol furfúrico (7). Este compuesto es tratado con cloruro de tionilo para que en una reacción de sustitución nucleofílica forme el cloruro de furfúrico (8). El compuesto (8) se hace reaccionar



con cisteamina (18), para que en una reacción de sustitución - nucleofílica forme el 2-furilmetiltioetilamina (41). Por último este compuesto es tratado con N-metil-1-metiltio-2-nitro -- etenamina (19) para que en una reacción de adición-eliminación seguida por una aminometilación (Reacción de Mannich) con formaldehído y dimetil amina forme la Ranitidina.

## VIII.- OBTENCIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS

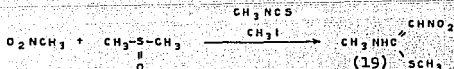
El 1-metilamino-1-N-tiazolidinil-2-nitroetano (12), se obtiene (Ref.7) de la reacción del 1,1-bismetiltio-2-nitroetano (29) con metil amina, tolueno y tiazolidina.



La cisteamina (18), se obtiene (Ref.29) de la reacción de aziridina (25) con ácido sulfhídrico.

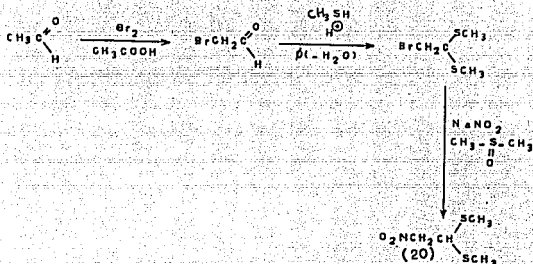


La N-metil-1-metiltio-2-nitroetenamina (19), se obtiene -- (Ref.30) de la reacción de nitrometano con dimetil sulfóxido, -metil isotiocianato y ioduro de metilo.

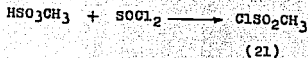


El 1,1-bismetiltio-2-nitroetano (20), se obtiene de acetaldéido, el cual se trata con bromo y ácido acético, para formar el bromo acetaldéido, este compuesto se trata con bi-

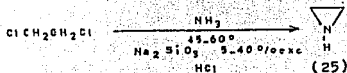
sulfuro de metilo para formar el dimetil tioacetal del bromo-acetaldehído. Por último este es tratado con nitrito de sodio y dimetil sulfóxido.



El cloruro de mesilo (21), se obtiene (Ref.31) de ácido -- metansulfónico con cloruro de tionilo.

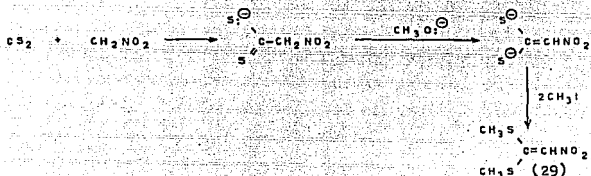


La aziridina (25), se obtiene (Ref.32) de la reacción de dicloruro de etileno con amoníaco, silicato de sodio y ácido-clorhídrico.

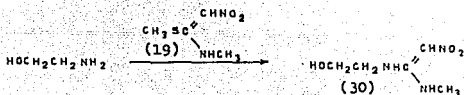


ESTE LIBRO PERTENECE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

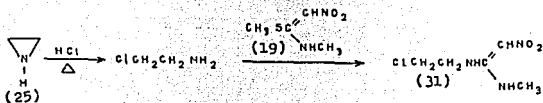
La obtención de 1,1-bismetiltio-2-nitroeteno (29), se lleva a cabo por la siguiente reacción.



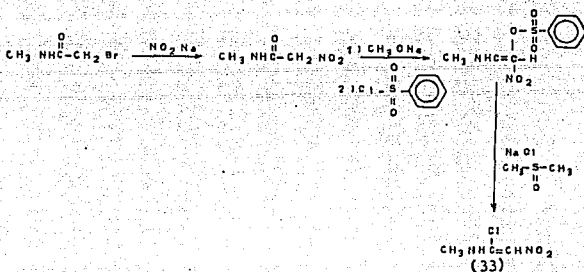
El 2'-etanol-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (30), se obtiene de la reacción de etanol amina con N-metil-1-metiltio-2-nitroetenamina (19).



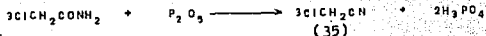
El 2'-cloroetil-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (31) se obtiene de aziridina (25), la cual al ser tratada con ácido clorhídrico y calor forma cloro etil amina, por último este es tratado con N-metil-1-metiltio-2-nitroetenamina (19).



El 2'-cloro-N'-metil-2-nitroetenaamina (33), se obtiene de bromo-N'-metil-acetamida, el cual al ser tratado con nitrito de sodio, forma el nitro-N'-metil-acetamida. Este compuesto se trata con metóxido de sodio y cloruro de bencenosulfonilo, el cual forma el ester de enol correspondiente, por último este es tratado con cloruro de sodio y dimetil sulfóxido.

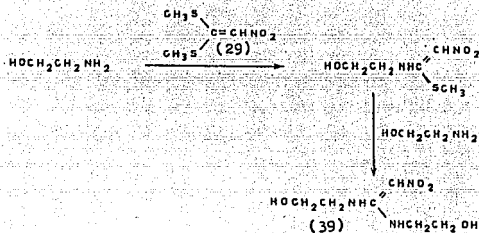


El cloroacetnitrilo (35), se obtiene (Ref.33) de la reacción de cloroacetamida con pentóxido de fósforo.

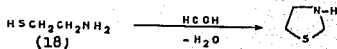


El 2'-etanol-N'-(2-hidróxi-etil)-2-nitro-1,1-etendiamina (39), se obtiene de etanol amina que al ser tratada con 1,1-bismetiltio-2-nitroeteno (29), forme el 2'-etanol-tiometil-2--

nitro-1-etenamina, por último este es tratado con etanol amina



La tiazolidina (Ref.34) se obtiene de cisteamina (18) con formaldehído seguida de una deshidratación.



## CONCLUSIONES

Las (20) síntesis presentadas han sido síntesis totales de la Ranitidina mediante procedimientos diversos. La mayor parte de ellas, se basan en la síntesis del producto descendo a través de una condensación entre el grupo formilo y un derivado de nitroeteno o una nitrometilen tiazolidina.

Sin embargo de las (20) síntesis presentadas, la síntesis No. 3 es la que presenta un procedimiento simplificado, novedoso con respecto a las otras síntesis, la cual permite la obtención de Ranitidina, por medio de una condensación entre el 2[(dimetilamino)metil]furano y el 1-metilamino-1-N-tiazolidinil-2-nitroeteno, catalizado por un ácido y iones metálicos. En esta síntesis, se logra en una sola reacción la introducción de la funcionalidad apropiada, esto es el fragmento 2'-mercaptoetil-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina.

Los dos aspectos importantes aquí son la formación de 1-metilamino-1-N-tiazolidinil-2-nitroeteno y como ocurre la reacción para dar el producto correspondiente.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Revista de la Asociación Española de Farmaceuticas de Hospitales Vol. 9 No. 1, 1985. Pags. 39-42.
- 2.- Laboratorio Senosiain S.A. de G.V.
- 3.- Ullmann's.  
Encyclopedia of Industrial Chemistry  
Volume A.2. 1985  
Editorial Advisory Board
- 4.- Org. Synth., Coll. Vol., 1, 280.
- 5.- Bays, David Edmund; Clitherow, John Watson; Judd, Duncan-Bruce (Glaxo Group Ltd.) Eur. Pat. Appl. EP 55,625 (1982) C.A. 97: 215972 g (1982).
- 6.- Tabah Papo, Marcelo; Tabah Sequerra, Isaac Span. ES 512,-315 (1983). C.A. 99: 105113 m (1983).
- 7.- Castañe Abrado, Juan (Meneditona S.A.) Span. ES 549,274 --- (1986). C.A. 106: 84384 w (1987).
- 8.- Diaz del Corral, Alberto Stampa (Medichem S.A.) Span. ES-514,062 (1986). C.A. 106: 67086 h (1987).
- 9.- Montserrat Paba, Eusebio (Inke S.A.) Span. ES 497,386 --- (1981). C.A. 96: 181129 z (1982).
- 10.- Clitherow, John Watson (Glaxo Group Ltd.) Eur. Pat. Appl. EP 64,869 (1982). C.A. 98: 89077 z (1983).
- 11.- Price, Barry John; Clitherow, John Watson; Bradshaw, --- John (Allen and Hanburys Ltd.) Patentschrift (Switz.) CH-641,176 (1984). C.A. 101: 38339 j (1984).

- 12.- Gallardo Carrera, Antonio (Fordonal S.A.) Span. ES 540, - 617 (1986). C.A. 107: 58836 w (1987).
- 13.- Clitherow, John Watson (Glaxo Group Ltd.) Eur. Pat. Appl. EP 59,082 (1982). C.A. 98: 34492 a (1983).
- 14.- Laboratorios Hubber S.A. Span. ES 529,532 (1986). C.A. --- 107: 58834 u (1987).
- 15.- CRC Compagnia di Ricerca Chimica S.p.A. Belg. BE 888,747- (1981). C.A. 96: 181127 x (1982).
- 16.- Foguet Ambros, Rafael; Soriano Regas, Mariano; Axerio --- Agnesetti, Pedro (Ferrer Internacional S.A.) Span. ES --- 500,986 (1982). C.A. 97: 92120 t (1982).
- 17.- Tabah Papo, Marcelo; Tabah Sequerra, Isaac Span. ES 512, - 314 (1983). C.A. 99: 88036 u (1983).
- 18.- Aloide Garcia, Antonio; Ortego Martinez, Jose Luis (Laboratorios Liade S.A.) Span. ES 506,422 (1982). C.A. 98: --- 179197 t (1983).
- 19.- Izquierdo Sanjose, Miguel; Fernandez Fernandez, Isabel; - Lucero de Pablo, Luisa; Fuentes Manso, Carmen (Laborato-- rio Farmaceutico Químico-Lafarquim S.A.) Span. ES 502,940 (1982). C.A. 99: 22298 z (1983).
- 20.- Andreoli Rovati, Romeo; Cirera Dotti, Xavier; Rius Fallei ro, Javier (Sociedad Española de Especialidades Farmaco - Terapeuticas S.A.) Span. ES 501,844 (1982). C.A. 99: --- 38352 y (1983).

- 21.- Andreoli Rovati, Romeo; Cirera Dotti, Xavier; Rius Pallej ro, Javier (Sociedad Española de Especialidades Farmaco--Terapeuticas S.A.) Span. ES 501,845 (1982). C.A. 99: --- 38351 x (1983).
- 22.- Montserrat Faba, Eusebio (Inke S.A.) Span. ES 511,830 --- (1983). C.A. 99: 105111 j (1983).
- 23.- Caldero Ges, Jose Maria; Montserrat Faba, Eusebio (Inke--S.A.) Span. ES 511,896 (1983). C.A. 99: 105112 k (1983).
- 24.- Kasztreiner, Endre; Matyus, Peter; Toldy, Lajos; Somo --- gyi, Tibor; Diesler, Eszter; Horvath, Gyula; Koezka, Eva; Szederkenyi Ferenc; Bobak, Dora; et al. (Richter, Gedeon, Vegyeszeti Gyar Rt.) Brit. UK Pat. Appl. G.B. 2,169,600 - (1986). C.A. 106: 50013 j (1987).
- 25.- Parrellada Llauger, Miguel Span. ES 497,737 (1981). C.A.-96: 181136 z (1982).
- 26.- Herscovici, Justin; Corlatianu, Elena Aurelia; Didencen--co, Margareta; Gros, Iosif; Lupescu, Ana (Combinatul Chi--mic, Victoria) Rom. RO 66,099 (1979). C.A. 98: 107147 d - (1983).
- 27.- Laboratoires Pharmmedical S.A. Ger. Offen. DE 3,242,204 -- (1983). C.A. 99: 122271 d (1983).
- 28.- Lopez Molina, Isidro (Union Quimico Farmaceutica S.A.E.)--Span. ES 507,723 (1983). C.A. 100: 51439 r (1984).
- 29.- Shirley David Allen. Preparation of Organic Intermedia --tes. New York. J. Wiley c. 1951 Pags. 189-190.

- 30.- Seager, John Frederick; Dansey, Roger (Glaxo Group Ltd.)-  
Brit. UK Pat. Appl. GB. 2,160,204 (1985). C.A. 105: ---  
152528 c (1986).
- 31.- The Merck Index  
Tenth Edition Pag. 5816.
- 32.- Zhuk, D.S; Andronov, V.N; Aleksandrova, V.A. (Topchiev,--  
A.V., Institute of Petrochemical Synthesis). U.S.S.R. --  
SU. 914,554 (1982). C.A. 97: 92115 v (1982).
- 33.- Org. Synth., Coll. Vol., 4, 144.
- 34.- Ratner, S. et al, J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 200.