

REVISION BIBLIOGRAFICA SINTESIS Y PROPIEDADES DE LA RANITIDINA

A. Macías Cabrera, A. Marrero Terrero, M.I. García Trimiño
y Ch. Rodríguez Tanty

Departamento de Síntesis y Polímeros, Centro Nacional de Investigaciones Científicas,
Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 30 de mayo de 1987

Recibido: 13 de enero de 1988

ABSTRACT. In the review the various ways for the synthesis of ranitidine are discussed. The main steps of the obtention of the intermediates are described. A review about the physico-chemical properties as well as pharmacological aspects of this drug is also included.

RESUMEN. En la revisión se discuten las diferentes vías de síntesis de la ranitidina y se describen las etapas fundamentales de la obtención de los compuestos intermediarios. Se incluye un resumen de las propiedades químico-físicas y farmacológicas de este medicamento.

INTRODUCCION

La ranitidina, N-2[[[5-(dimetilamino)-metil-2-furanil]-metil]-tiol-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina (1), fue descrita por primera vez en una publicación alemana¹ como un valioso antagonista de la histamina a nivel H₂, con acción selectiva para el tratamiento de úlceras gastroduodenales, esofagitis péptica y otros desórdenes de interés para la gastroenterología.



Fu: anillo furánico

Black y col.² descubrieron que modificando la cadena lateral de la histamina, [2-(4-imidazolil)-etilamina] -sustancia química que se forma y se libera a partir de las células especializadas de la pared del estómago y estimula la secreción gástrica³, se obtenían compuestos que bloqueaban los receptores H₂.

Todos los antagonistas histamínicos H₂ descubiertos con anterioridad a la ranitidina eran derivados imidazólicos (Tabla I), por lo que se otorgaba marcada importancia a la presencia del anillo imidazólico en las características terapéuticas de esos fármacos.⁴

La burimamida fue el primer antagonista H₂ ensayado en el hombre.⁵ Este medicamento fue sustituido en 1976, en Inglaterra, por la cimetidina por problemas de toxicidad y baja efectividad.

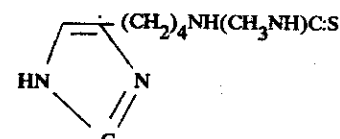
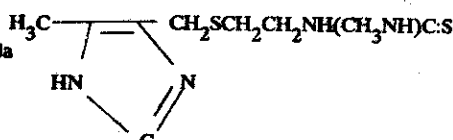
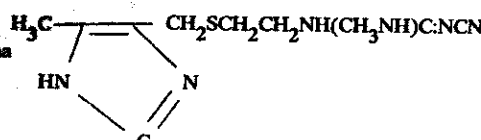
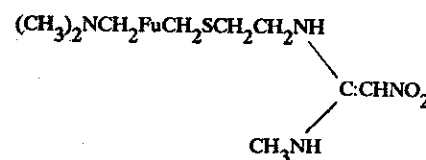
El remplazo del anillo imidazólico por el furánico, presente en la ranitidina, constituyó una verdadera novedad, así como el empleo de productos intermediarios de más fácil acceso, mejores rendimientos y menor número de etapas de síntesis.

Hasta el momento no se han descrito efectos secundarios adversos graves en los pacientes tratados con ranitidina y desde su descubrimiento hasta la fecha se publican periódicamente trabajos relacionados con su síntesis, actividad y estructura química.

En el presente trabajo se resumen las etapas fundamentales y los requerimientos más sobresalientes de la obtención de los compuestos intermediarios y el producto final en la síntesis de ranitidina.

TABLA I

Antagonistas de los receptores H₂

Nombre Genérico	Estructura Química
Burimamida	
Metiamida	
Cimetidina	
Ranitidina	

Por otra parte, se incluye un resumen de las propiedades químicas, físicas y farmacológicas de este producto y, en alguna medida, se analizan críticamente algunos pasos de síntesis, sobre la base de la experiencia acumulada.

Propiedades farmacológicas

El empleo tan difundido de la ranitidina en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal está avalado por un amplio estudio farmacológico.⁴

Una de las características terapéuticas más sobresalientes de este fármaco, es su excepcional selectividad por el receptor histamínico H₂, al que bloquea por competición. Esta selectividad le permite ejercer su efecto sólo sobre el receptor deseado,⁶⁻¹⁰ sin afectar otros de forma no específica.

Este medicamento ha sido administrado por vía oral, endovenosa e intraduodenal a pacientes afectados con úlcera. Se ha estudiado su capacidad para inhibir la secreción ácida inducida por pentagastrina,¹¹ histamina,^{12,13} comidas verdaderas¹³⁻¹⁶ y simuladas¹³ y por aminoácidos.¹⁷ En todos estos casos se ha descrito^{7,13,15-20} una acción eficaz, superior a los demás medicamentos empleados. Además, fue calculada su acción inhibitoria sobre la secreción de pepsina^{13,18,21-23} y el desarrollo de la acidez intragástrica²⁴ en 24 h. Así, se demostró que la ranitidina inhibe la secreción de pepsina inducida por histamina, de manera análoga a otros antagonistas H₂, pero a dosis casi 8 veces menor. Walt y col.²⁴ demostraron que con 150 mg de ranitidina 2 veces por día, la acidez gástrica disminuía de manera significativa.

En la literatura aparecen estudios sistémicos acerca de su acción sobre el aparato gastrointestinal,^{23,25,26} el hígado,²⁷⁻²⁹ el sistema endocrino,^{13,30-32} el sistema nervioso central^{33,34} y el sistema cardiovascular.^{4,35}

Los resultados obtenidos permiten comprobar que la ranitidina no interfiere en la disminución de la secreción de la mucosa gástrica,^{23,25} sino que, por el contrario, produce un aumento de su concentración. Otro rasgo relevante es que la ranitidina es bien absorbida tanto por el estómago vacío como después de haber ingerido alimentos.⁴ Se ha demostrado²⁶ que la administración de este medicamento no altera la secreción de enzimas o bicarbonato pancreático estimulado por la secretina y la pancreozimina.

Este fármaco no actúa sobre el sistema hepático de enzimas mono-oxigenasas que intervienen en la metabolización de medicamentos.^{27,28} Por tanto, no interfiere en la eliminación de las drogas frecuentemente empleadas,²⁸ tales como diazepam, la aminofenazona, los anticoagulantes del tipo warfarina, la hidantoína y el pentobarbital.

En el hombre, tanto en sujetos sanos como en pacientes con úlceras, la ranitidina demostró no alterar el funcionamiento y regulación del sistema endocrino.^{13,30-32}

Este medicamento difiere de los otros antagonistas H₂ en lo que respecta a sus efectos sobre el sistema nervioso central.³³ En los experimentos realizados se ha confirmado que no produce cambios en la conducta, ni síndromes confusionales, ni alteraciones en el encefalograma.³³ No se ha descrito, hasta el momento, que interactúe con drogas que afectan al sistema nervioso central.⁴

Tanto en pacientes sanos como con úlceras, no se plantean alteraciones de la frecuencia cardíaca,⁴ presión arterial, función ventricular izquierda o cambios encefalográficos, durante el tratamiento oral^{11,16} o parenteral.^{11,13}

En diferentes estudios realizados⁴ se comprobó que la ranitidina es un medicamento inusualmente no tóxico.

No se describen⁴ indicios que sugieran que su uso a dosis terapéuticas en el hombre puede estar asociada a reacciones adversas específicas de significación.

Los estudios realizados de reproducibilidad y teratogénesis, al igual que los de mutagenicidad y carcinogenicidad indican que ni la ranitidina ni sus metabolitos afectan el metabolismo humano.⁴

Desde el punto de vista farmacocinético la ranitidina se ha estudiado en rata, ratón, conejo, perro y en el hombre.^{4,18}

El medicamento en general se absorbe rápidamente¹⁹ y se excreta en forma intacta o en sus metabolitos principales.⁴ Alrededor del 10 % de la ranitidina plasmática está unida a proteínas plasmáticas.⁴ Más del 99 % se elimina totalmente del cuerpo antes del séptimo día de su administración.⁴ Se elimina por la orina en el transcurso de 24 h, alrededor de un 35 % al administrarla oralmente y un 70 % por administración endovenosa.⁴ La eliminación renal es alta, indicando una elevada secreción tubular del fármaco.⁴

Los estudios realizados permiten asegurar que la edad no es un factor que modifique la farmacocinética de la ranitidina.⁴

Propiedades químico-físicas

Mundialmente se comercializa la ranitidina en forma de clorhidrato.^{36,37}

En la literatura aparece descrito el punto de fusión de la base libre,^{38,39} que oscila dentro de un intervalo entre 68 y 72 °C y el del clorhidrato^{40,41} entre 132 y 134 °C.

La base libre es soluble en disolventes polares,^{38,39} como son: acetato de etilo, alcoholes etílico, isopropílico e isoamílico, acetona, cloroformo, etcétera.

La ranitidina es una molécula básica, cuyo pK_a es de 8,2, medido por valoración, y se ha determinado por estudios de RMN¹H, que el centro básico de la molécula es el grupo dimetilamino.³⁶

Teóricamente este compuesto pudiera existir en una de las tres formas tautoméricas posibles (Fig. 1). En los estudios realizados por Cholerton y col.³⁶ fue comprobado, mediante técnicas espectroscópicas, que el único tautómero que se observa es la enamina. Este resultado coincide con un trabajo sobre nitroaminas publicado recientemente por Rajappa.⁴²

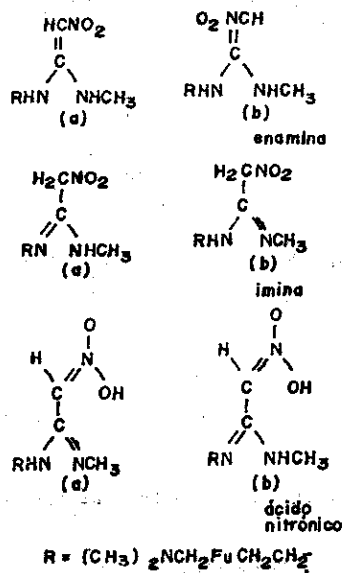


Fig. 1. Formas tautoméricas de la ranitidina

La no existencia de la forma imina ha sido comprobada mediante espectroscopia UV,³⁶ ya que en un medio fuertemente ácido desaparece la absorción característica del grupo dialquilamino-nitroetano, debido a la protonación del carbono olefínico. Esto ha sido corroborado³⁶ igualmente por RMN¹H y ¹³C. En los espectros se observa la desaparición gradual de la señal olefínica y la aparición de una señal del grupo nitrometileno, sin que tenga lugar la protonación del átomo de nitrógeno o de oxígeno. En la literatura,³⁶ esta especie protonada, que no ha sido aislada, recibe el nombre de diclorhidrato de ranitidina.

Se plantea que el diclorhidrato de ranitidina tiene una estructura de sal de amidinio,³⁶ y se comprobó, que de sus cuatro isómeros posibles, sólo existe uno (cis/trans) (Fig. 2), debido a que estéricamente es el más factible y energéticamente es el más estable como consecuencia del puente de hidrógeno intramolecular.

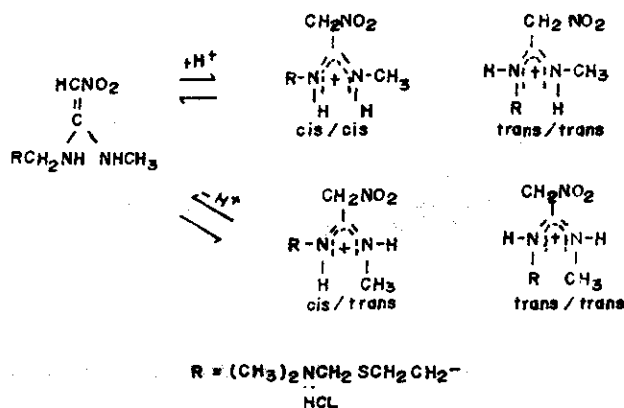


Fig. 2. Isómeros geométricos de la sal de amidinio

Teóricamente se conoce que la conversión de la enamina a ácido nítrico requiere el desplazamiento protónico de la posición 1 a la 5, en contraposición al desplazamiento protónico para los isómeros geométricos del ácido nítrico que es de 1 a 3 (Fig. 3). Por este motivo no es razonable pensar, que la ranitidina puede existir en forma de ácido nítrico.

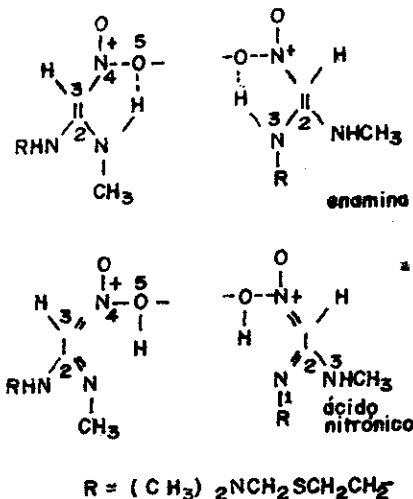


Fig. 3. Desplazamiento protónico de los posibles isómeros de la ranitidina

Existen diferentes datos en la literatura que corroboran este hecho, como son:

Las constantes de acoplamiento, de las agrupaciones HNCH_2 y HNCH_3 son similares. Esto sugiere que los tautómeros de estructura ácido nítrico no existan en concentraciones significativas.³⁸

No aparecen, en los espectros IR, las vibraciones correspondientes al ácido nítrico, en comparación con otros espectros de derivados de tipo dialquilaminonitroetano.³⁶

Existe un sistema de deslocalización de la carga, en el grupo dialquilaminonitroetano de la ranitidina, ya que la distancia de enlace entre los átomos de carbono y nitrógeno de los grupos amino y nitro es menor que la distancia de enlace entre los carbonos olefínicos, medidos por técnicas de difracción de rayos X.³⁷ Esto también se comprueba por el bajo valor de la energía de la barrera por rotación entre los átomos de carbono C(1) y C(2), calculado por métodos de RMN^1H .³⁸

Varía el valor de la barrera de rotación medida entre los átomos de carbono C(1) y C(2), en disolventes de diferente polaridad.³⁶ Así, para disolventes apolares es mayor que para disolventes polares. Esto se puede explicar por la estabilización de la especie que contiene un puente de hidrógeno intramolecular en disolventes apolares.

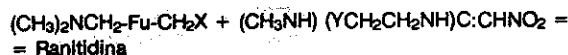
De este manera, por la diferencia del valor de la barrera de rotación en diferentes disolventes, se calculó³⁸ la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular, determinándose un valor de 3 kcal/mol.

Métodos de síntesis

La síntesis de la ranitidina no se realiza en la actualidad de acuerdo a un procedimiento único, establecido. Por el contrario, existe un gran número de patentes que reivindican diferentes vías de obtención. En la Tabla II se reflejan cinco de estas vías, que involucran reacciones de condensación (métodos A y B) o de alquilación (métodos C-E).

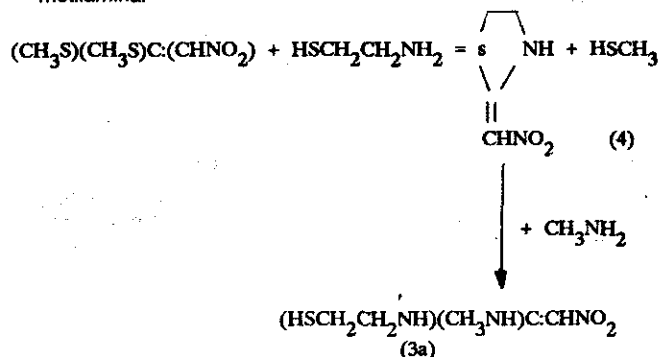
TABLA II

Vías de obtención de la ranitidina por reacciones de condensación o alquilación



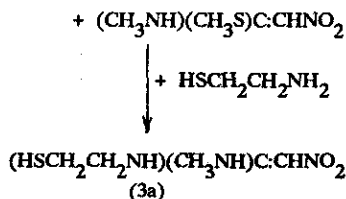
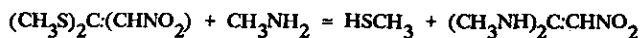
	(2)	(3)	(1)	
Método	X	Y	Rendimiento (%)	Referencias
A	OH (2a)	SH (3a)	16	43
B	SH (2b)	OH (3b)	46,4	40,44
C	SH (2b)	Cl (3c)	25,5	45,46
D	Cl (2c)	SH (3a)	71	47,48,49
E	OAc (2d)	SH (3a)	27	43,50

En la Tabla II están reflejados los rendimientos del paso final. Sin embargo, en cada caso se ha de tener en cuenta la mayor o menor accesibilidad de los compuestos intermediarios necesarios. Así, la síntesis del N,N (dimetilamino)-metil-2-hidroxitimetilfurano (2a) se realiza^{41,51} mediante una reacción de dimetilaminometilación (Mannich) del alcohol furfúrico, con metanol o etanol como disolvente, con rendimientos superiores al 90 %. Mientras que el tiol (3a) se sintetiza según Price y Clitherow⁴³ por reacción del bismetil-2-nitroetano con cisteamina en metanol acuoso y posterior apertura del anillo tiazolidínico por adición de una solución etanólica de metilamina:



La sustitución de grupos metilíto por grupos amino para obtener la secuencia S-C-C-N de la ranitidina se utiliza también ampliamente en la síntesis de compuestos análogos a ella.⁵² Es importante señalar que en la reacción de obtención del metilamino-metil-2-nitroetano por sustitución de un grupo metilíto por un grupo metilamino en el bismetil-2-nitroetano siempre se forma como producto colateral el compuesto disustituido (bismetilamino-2-nitroetano). La separación y purificación de esta mezcla, según la experiencia obtenida, es en extremo difícil.

Teniendo en cuenta este hecho, resulta muy interesante la síntesis del tiol (3a) por la vía de la 2-nitroeteno-tiazolidina (4) ya que mediante este procedimiento se evitan las dificultades de la síntesis del metilamino-metil-2-nitroeteno, relacionadas con su separación del bismetilamino-2-nitroeteno y del bismetil-2-nitroeteno no reaccionante, para su posterior utilización en la síntesis del tiol (3a) por reacción con la cisteamina:



López⁴⁸ describe que por reacción del metilamino-metil-2-nitroeteno con cisteamina en medio acuoso se obtiene el tiol (3a) y sin embargo, plantea como punto de fusión del producto obtenido el correspondiente al de la 2-nitroeteno-tiazolidina (4). Como resultado de las investigaciones realizadas en el laboratorio se pudo comprobar que, en efecto, como producto de esta reacción se obtiene la tiazolidina (4), lo que puede ser adjudicado a la formación del anión $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ en medio acuoso, cuya fuerza nucleofílica es mayor y puede sustituir metilamino-metil-2-nitroeteno.

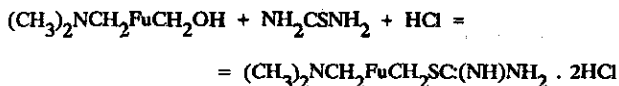
Tabah y Tabah⁴⁹ describen la síntesis de (3a) a partir de etilamino-metilamino-2-nitroeteno y tiosulfato sódico en medio ácido, lo que resulta incomprensible.

Según el método A, la condensación en medio ácido del N,N-(dimetilamino)-metil-2-hidroxi-metilfurano (2a) y el (2-mercaptoetil)-amino-metilamino-2-nitroeteno (3a) se realiza a 0 °C durante 7 d.

De forma similar, en el método B tiene lugar la condensación en medio ácido, del N,N-(dimetilamino)-metil-2-tio-metilfurano (2b) con el (2-hidroxi-etil)-amino-metilamino-2-nitroeteno (3b). El tiempo de reacción es de 3 a 5 d a 0 °C.

La síntesis del tiol (2b) puede realizarse por 2 vías:

A partir del diclorhidrato de N,N-(dimetilamino)-metil-2-isotioureilfurano, que se obtiene, a su vez, por reacción del alcohol (2a) con tiourea en medio ácido.^{41,45,51,53}

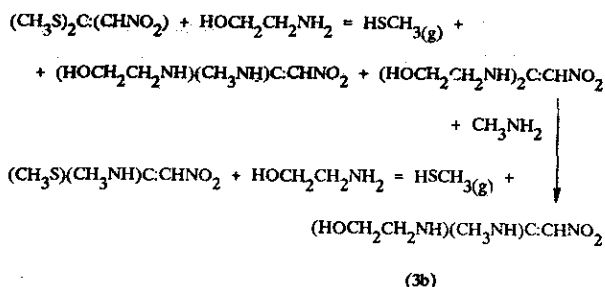


A partir del N,N-(dimetilamino)-metil-2-clorometilfurano (2c), por reacción con sulfhidrato sódico.^{40,41,44} Esta reacción se realiza bajo presión⁴⁰ o catalizada por cobre metálico.⁴⁴

Generalmente se recomienda la estabilización del tiol (2b) transformándolo en una sal de adición (hidrocloruro, hidrobromuro, fumarato, maleato, oxalato y otras).⁴⁵

El aminoalcohol sustituido (3b) se sintetiza por la reacción entre el bismetil-2-nitroeteno y etanolamina y posterior sustitución del segundo grupo metil-2 con metilamina,^{40,44} o, alternativamente, por reacción entre el metilamino-metil-2-nitroeteno y la etanolamina en acetonitrilo.

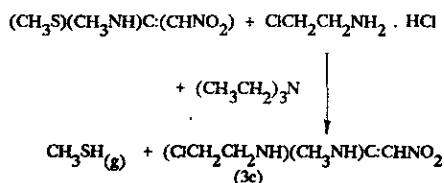
En la primera variante se obtiene como producto colateral de la reacción el bis-(2-hidroxi-etil)-amino-2-nitroeteno, de forma análoga a lo que sucede en el caso de la sustitución de grupos metil-2 por grupos metilamino en el bismetil-2-nitroeteno:



Tanto en el método A como en el B, se debe tener en cuenta que los tioles de partida son compuestos fácilmente oxidables en presencia de oxígeno molecular, por lo que la síntesis se debe realizar en atmósfera inerte para evitar la formación de los disulfuros correspondientes. Este requisito indispensable no se señala en las patentes que describen las condiciones en que se debe llevar a cabo la condensación.^{40,43,44} Otros inconvenientes de esta vía de obtención de la ranitidina son el tiempo de duración de la reacción final y los bajos rendimientos encontrados.

Se ha propuesto la síntesis de la ranitidina por el método A a partir del disulfuro del tiol (3a). Sin embargo, este método carece de interés práctico debido al bajo rendimiento que se obtiene (2,6 % después de 23,5 h de reacción).⁵⁴ En el método C el tiol furánico (2b) es alquilado en medio básico por el (2-cloroetil)amino-metilamino-2-nitroeteno (3c). La reacción se efectúa a 10 °C durante 2 y 5 d. La alquilación también se puede realizar en condiciones de transferencia de fase.⁴⁵

La síntesis de (3c) se realiza a partir de metilamino-metil-2-nitroeteno y clorhidrato de cloroetilamina en medio acuoso en presencia de trietilamina.⁴⁵

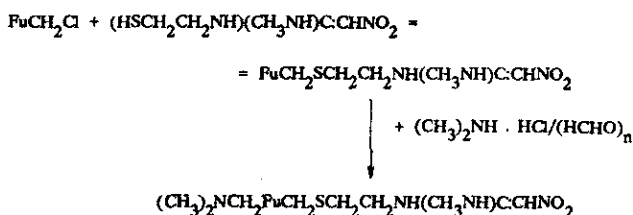


En el método D se efectúa la alquilación de (3a) por el cloruro (2c) en medio básico. A su vez, (2c) se obtiene por halogenación con cloruro de tionilo^{40,41,44} o HCl,⁴⁸ o mediante la reacción de 5-formil-2-clorometilfurano con dimetilformamida en presencia de ácido fórmico.³⁹

Montserrat⁴⁷ y López,⁴⁸ emplean como disolvente de la alquilación mezclas acuosas de metanol, isopropanol o acetona. Esto resulta incomprensible si se tiene en cuenta que (2c) es un compuesto altamente reactivo, lo que provoca que, en presencia de agua, la reacción de hidrólisis compita con la de alquilación.

Alternativamente, como reactivo alquilante del tiol (3a) se propone el acetato (2d). La síntesis de este éster a partir del N,N-dimetilamino-metilfurano y paraformaldehído en ácido acético glacial se describe en la literatura.^{43,50}

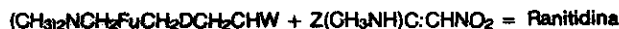
En el trabajo de Tabah y Tabah,⁴⁹ es posible alterar los pasos de la síntesis de los compuestos intermedios del método D y realizar la alquilación del tiol (3a) con el cloruro de furfurolo, y por último, someter el compuesto obtenido a una reacción de dimetilaminometilación:



Existe otro grupo de métodos de síntesis de la ranitidina basados en la sustitución de los grupos metilíto o cloro en nitroenaminas sustituidas. Estas vías se reflejan en la Tabla III (métodos F-H).

TABLA III

Vías de obtención de la ranitidina por reacciones de sustitución



Método	W	Z	Rendimiento (%)	Referencias
F	NH ₂ (5a)	CH ₃ S (6a)	80	43,55-57
G	NHSiR (5b)	CH ₃ S (6a)	*	58
H	NH ₂ (5a)	Cl (6b)	78	39

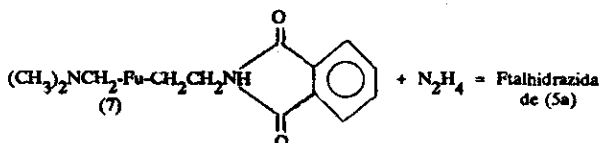
* rendimiento del diclorhidrato (calculado sobre la base de Me₂NCH₂FuCH₂SCH₂CH₂NH₂): 78 a 85 %

Tomando en consideración el número de patentes existentes, puede concluirse que el método F constituye la vía de síntesis más difundida. La 2[[5-(dimetilamino)-metil-2-furanyl-metil]-tio]-etanoamina (5a) se obtiene:

Por adición de la etilenimina al tior furánico (2b).⁵³

Por condensación del alcohol (2a) con cisteamina en medio ácido.^{1,43,55,56,60}

A partir de la ftalimida (7).⁴³

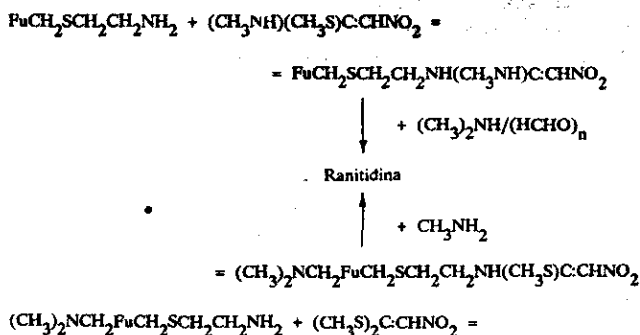


Por la alquilación de la cisteamina con el cloruro furánico (2c).³⁰

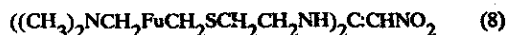
Por halogenación del 2[[5-(dimetilamino)-metil-2-furanyl-metil]-tio]-etanol y posterior aminación con NH₃.⁸¹

Por reducción del 2-[[5-(dimetilamino)-metil-2-furanyl-metil]-tio]-acetonitrilo con hidruro de litio-aluminio.^{43,56}

También en el caso del método F se plantean variaciones en la secuencia de los pasos de síntesis de los compuestos intermedios necesarios. Así, es posible realizar la reacción entre la 2[[2-furanyl)-metil]-tio]-etenoamina y (6a), y posteriormente, la dimetilamina-metilación,^{82,83} o realizar la reacción entre la amina (5a) y el dimetilíto-2-nitroetano en dioxano como disolvente. Por último, es posible efectuar la sustitución del grupo metilíto del compuesto resultante con metilamina.^{43,53,64}



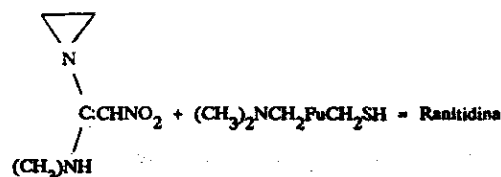
Anteriormente se había señalado que en la reacción de sustitución de un grupo metilíto por un grupo metilamino en el bismetilíto-2-nitroetano siempre tiene lugar la formación del compuesto disustituido como producto colateral. Aunque Price y Clitherow⁴³ y Alcaide y Ortego⁵³ no lo mencionan, es de esperar que en la reacción de (5a) con bismetilíto-2-nitroetano, en alguna medida, también tenga lugar la formación del producto disustituido. Así, según Martin-Smith y col.⁶⁴ cuando la reacción se efectúa en ausencia de disolvente se forma como único producto el compuesto (8):



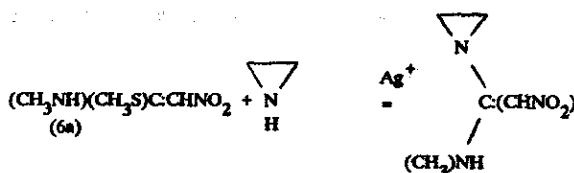
El método G se basa en la reacción "one pot" en medio ácido entre la nitroenamina (6a) y la amina silanizada (5b). Una de las ventajas que se le adjudica a este proceso, es que, al contrario de la mayoría de los métodos de síntesis planteados, no se desprende metanotiol, gas tóxico y de olor desagradable, sino que se forma el metilíto-trimetil-silano menos volátil.

La sustitución del átomo de cloro en (6b) por la amina (5a) se realiza en dioxano seco como disolvente y a temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante durante 13 h (método H).

Además de las vías descritas, la literatura plantea otros métodos que involucran la síntesis de nuevos compuestos intermedios. Así, es conocida la obtención de ranitidina por reacción de adición del tior furánico (2b) al etilenimino-metilamino-2-nitroetano.^{41,51}



Este último se sintetiza mediante una reacción de sustitución entre el metilamino-metilíto-2-nitroetano y la etilenimina con rendimientos elevados (alrededor del 80 %). La reacción de sustitución se realiza utilizando como catalizadores sales de iones metálicos tiofílicos, preferiblemente Ag⁺. Esto hace que el procedimiento sea caro, aunque el tiempo de reacción del paso final sea relativamente corto, comparado con el de otras vías descritas, y los rendimientos de la ranitidina también sean elevados (75 a 88 %).

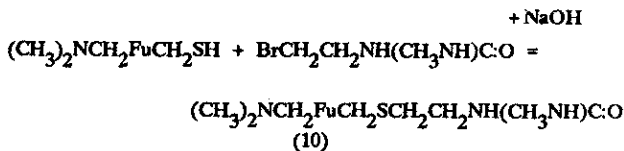


Asimismo, la etilenimina se utiliza en otro procedimiento de síntesis, en el cual ésta se inserta a (9), obtenido por reacción de una sal del tior furánico (2b) y metilamino-etilíto-2-nitroetano en atmósfera inerte.⁶⁵ El rendimiento planteado para esta vía es del 44 %.

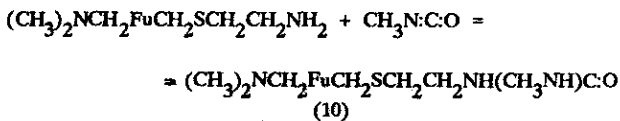


Por otra parte, han sido utilizados como compuestos intermedios en la síntesis de la ranitidina ureas y tioureas disustituidas. Ugarriza⁶⁶ describe la reacción de sustitución nucleofílica entre la urea (10) y nitrometano con cloruro de zinc como catalizador. La urea (10) se sintetiza:

Por reacción del tiol (2b) y la N-bromoetil-N'-metil-urea en presencia de hidróxido de sodio:⁶⁶

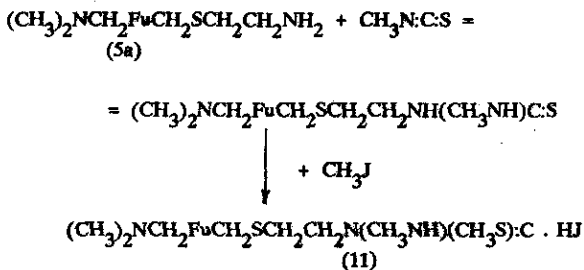


Por tratamiento de (5a) con isocianato de metilo.⁴³



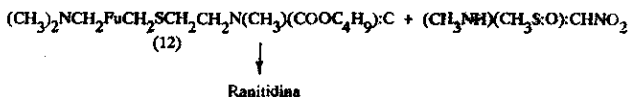
Una vía alternativa⁶⁷ parte de la reacción de la urea (10) con el sistema $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}/\text{Br}_2/(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ en CH_2Cl_2 . Se obtiene el carbodilimida como compuesto intermediario, cuya nitrometilación en presencia de hidruro de sodio conduce a la formación de la ranitidina con un rendimiento del 65 %.

Otra vía consiste en la reacción del isotioureido (11) con nitrometano, en medio básico y atmósfera inerte.^{68,69} Según Price y Clitherow⁴³ y Crookes,⁶⁹ el isotioureido (11) se sintetiza por reacción de la amina (5a) con isotiocianato de metilo y posterior alquilación de la tiourea obtenida con yoduro de metilo.

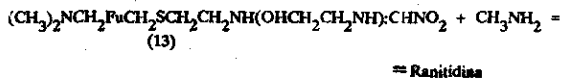


Ambas vías de síntesis descritas anteriormente poseen la ventaja de que evitan las dificultades ya mencionadas, con la purificación del metilamino-metil-2-nitroetano.

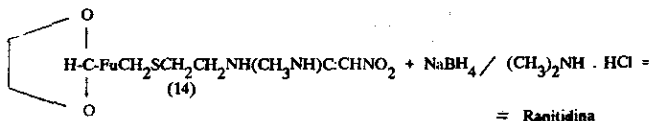
Por último, otros métodos menos difundidos son los siguientes: La reacción de (12) con metilamino-metilsulfínil-2-nitroetano:⁷⁰



La transaminación de (13) con metilamina en medio acuoso:⁷¹



y la reacción entre la nitroetenediamina (14) y la dimetilamina en condiciones hidrogenantes:⁷²



La utilidad de este último método es cuestionable, ya que es conocido que la introducción de un grupo dimetilaminometilo en la posición 5 del anillo furánico (reacción de Mannich) se realiza con facilidad y se obtienen buenos rendimientos.^{41,49,51}

BIBLIOGRAFIA

- Price B.J., Clitherow J.W. y Bradshaw J. Patente alemana 2,734,070, diciembre 9, 1978.
- Black J.W., Duncan W.A.M., Durant C.J., Ganellin C.R. and Parson E.M. *Nature*, 236, 385, 1972.
- Domschke W., Lux S., Domschke S. and Demling L. *Gut*, 20, 450, 1979.
- Glaxo, Monografía Científica ZANTAC, Ediciones Lerner.
- Wyllie J.H., Hesselbo T. and Black J.W. *Lancet*, II, 1 117, 1972.
- Wolff M.E. (ed.) *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed. Part III, 510.
- Delitala G., Devilla L., Pende A. and Lotti G. *J. Endoc. Inv.*, 3, A8, 1980.
- Daly M.J., Humphray J.M. and Stables R. *Gut*, 21, 408, 1980.
- Daly M.J., Humphray J.M. and Stables R. *British J. Pharmacol.*, 72, 49, 1981.
- Daly M.J., Humphray J.M. and Stables R. *British J. Pharmacol.*, 72, 55, 1981.
- Woodings E.P. *Brit. Med. J.*, 281, 775, 1980.
- Bohman T., Myren J. and Larsen S. *Scand. J. Gastroenterol.*, 15, 183, 1980.
- Konturek S.J., Obtulowicz W., Kwiecién N., Sito E., Mikos E. and Olesky J. *Gut*, 21, 181, 1980.
- Cavanagh R.L., Vsakewicz J.J. and Buyniski L.P. *Fed. Proc.*, 39, 768, 1980.
- Berstad A., Rydning A., Koltad B. and Frislid K. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 69, 1981.
- Mignon M., Sauvage M., Le Roux S. and Bonfils S. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 41, 158A, 1980.
- Weingart J., Kuner H. and Ottenjann R. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 61, 1980.
- Kett K., Aadland E. and Berstad A. *Scand. J. Gastroenterol.*, 15, 249, 1980.
- Bogues U., Dixon G.T., Powler P., Jenner W.N., Maconchie J.G., Martin L.E. and Willoghby B.A. *British J. Pharmacol.*, 73, 275, 1981.
- Muller-Lissner S.A., Sonnenberg A., Eichenberger P. and Blum A.L. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 27, 1981.
- Malchon H. and Billian A. *Naun. Schmied Arch. Pharmacol.*, 311, R77 '1980.
- Sewing K.F., Billian A. and Malchow H. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 45, 1981.
- Domschke S., Lux G. and Domschke W. *Gastroenterology*, 78, 1 158, 1980.
- Walt R.P., Male P.J., Rawlings J., Hunt R.H., Milton-Thompson G.J. and Misiewicz J.J. *Gut*, 33, 49, 1981.
- Von Kluist D., Stopick D. and Hempel K.E. *Lancet*, 2, 1 071, 1979.
- Konturek S.J., Obtulowicz W., Kwiecién N., Kopp B. and Olesky J. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 91, 1980.
- Del Favero A. *Clin. Terap.*, 96, 81, 1981.
- Henery D.A., Mac Donald I.A., Kitchingman G., Bell G.D. and Langman M.J.S. *Brit. Med. J.*, 281, 775, 1980.
- Bell J.A., Gower J.E., Martin E.N., Mills C. and Smith W.P. *Biochem. Soc. Transact.*, 9, 113, 1981.
- Leslie G.B. and Walker T.F. *En: Excerpta Medica Amsterdam-Oxford*, 24, 1977.
- Peden N.R., Boyd E.J.S., Saunders J.H.B. and Wormsley K.G. *Acta Endocrinol.*, 96, 564, 1981.
- Nellis G.F. and Van de Meene J.G.C. *Post. Med. J.*, 56, 478, 1980.
- Bories P., Michel H., Duclos B., Berand J.J. and Miroux J. *Lancet*, 2, 755, 1980.
- Walt R.P., La Brooy S.J., Augerinos A., Oehr T., Riley A., Misiewicz R. *British J. Pharmacol.*, 72, 131, 1981.
- Barbat J. and Warrington S.T. *British J. Pharmacol.*, 72, 131, 1981.

36. Cholerton T.J., Hunt J.H., Klinbert G. and Martin-Smith M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1 761, 1984.
37. Kojic-Prodic B., Ruzic-Toros Z. Acta Cryst., B38, 1 837, 1982.
38. Monserrat E. Patente española de invención ES 495,493 (1980), Inke S.A.; C.A. 96, 181 129, 1982.
39. Alcaide A. y Ortego J.L. Patente española de invención ES 506,422 (1982), Lab. Liade S.A.; C.A., 98, 179 197, 1983.
40. Foguet R., Soriano K. y Axerio P. Patente española de invención ES 500,986 (1982), Ferrer Internacional S.A.; C.A., 97, 92 120, 1982.
41. Patente Belga BE 888,747 (1981), C.R.C., Compagnia di Ricerca; C.A., 96, 181 127, 1982.
42. Rajappa S. Tetrahedron 37, 1 453, 1981.
43. Price B.J. y Clitherow J.W. Patente sueca CH 640,846 (1984); Allen and Hanburys limited; C.A., 101, 23 317, 1984.
44. Certificado de adición ES 504,461 (1982), Ferrer Internacional S.A.; C.A., 98, 107 145, 1983.
45. Clitherow J.W. Patente norteamericana US 4,497,961 (1985); Glaxo Group Ltd; C.A., 102, 166 604, 1985.
46. Tabah M. and Tabah I. Patente española de invención ES 512,314 (1983), C.A., 99, 88 036, 1983.
47. Monserrat E. Patente española de invención ES 497,386 (1981); Inke S.A.; C.A. 96, 181 129, 1982.
48. López I. Patente española de invención ES 507,723 (1983); Unión Químico-Farmacéutica, S.A., C.A., 100, 51 439, 1984.
49. Tabah M. y Tabah I. Patente española de invención ES 512,315 (1983); C.A., 99, 105 113, 1983.
50. García J.M. Patente española de introducción ES 504,451 (1981).
51. Patente española de introducción ES 511,216 (1982); Lab. Hubber S.A.
52. Maroni A. Patente europea de aplicación EP 92,647 (1983); Magis Farmaceutici S.R.L.; C.A., 100, 103 160, 1984.
53. Alcaide A. y Ortego J.L. Patente española de invención ES 497,514 (1981); Lab. Liade S.A.; C.A. 98, 179 196, 1983.
54. Clitherow J.W. Patente europea EP 64,869 (1982); Glaxo Group Ltd; C.A., 98, 89 077, 1983.
55. Andreoli R., Cirera X. y Rius J. Patente de invención ES 501,844; Soc. Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.
56. Izquierdo M., Fernández I., Lucero de Pablo L. y Fuentes C. Patente española de invención ES 502,940 (1982); Lafarquim S.A.; C.A. 99, 22 298, 1983.
57. Patente española de invención ES 523,235 (1983); Lek Tovarna Farmaceutskih in kemichih izdelkkov n.sel.o.
58. Finotto M. Patente española de invención ES 523,452; Farchemia S.p.a.
59. Hirai S., Hirano H., Arai H., Kba Y., Shibata H., Kusuyanagi Y., Yotsuji M., Hashida K., Tanada K. Patente Alemana DE 3,340,967 (1984); Toyama Chemical Co. Ltd.
60. Montoro F., Calatayud J. y Vilar A. Patente española de invención ES 507,360 (1981); Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S.A.
61. Patente de invención ES 523,236 (1983); LEK, Tovarna Farmaceutskih in kemichih izdelkkov n.sel.o.
62. Parellada M. Patente española de invención ES 497,737 (1981); C.A. 96, 181 136, 1982.
63. Patente alemana DE 3,242,204 (1983); Laboratoires Pharmamedical S.A.; C.A. 99, 122 271, 1983.
64. Martin-Smith M., Price B.J., Bradshaw J. y Clitherow J.W. Patente europea de aplicación EP 2,930 (1979); Glaxo Group Ltd; C.A., 92, 76 145, 1980.
65. Patente española de invención ES 509,777 (1982); Glaxo Group Ltd.
66. Ugarriza J.M.O. Patente española de invención ES 496,919 (1980); F.A.E.S., Fábrica española de productos químicos y farmacéuticos; C.A. 97, 109,858, 1982.
67. Moimas F., Angeli C., Cornisso G., Zanon P. and Decorte E. Synthesis, 509, 1985.
68. Del Valle M.E. Patente española de invención ES 515,485 (1982).
69. Crookes D.L. Patente europea de aplicación EP 55,626 (1982); Glaxo Group Ltd.; C.A., 97, 1018 094, 1982.
70. Amat J. Patente española de invención ES 508,693 (1982); Barisintax S.A.; C.A. 99, 22 296, 1983.
71. Monserrat E. Patente española de invención ES 511,830 (1982); Inke S.A.; C.A., 99, 105 111, 1983.
72. Bays D.E. Patente europea de aplicación EP 55,625 (1982); Glaxo Group Ltd.; C.A., 97, 215 972, 1982.

VAMP-01

Medidor de pH y concentración de oxígeno en sangre

Este equipo es un sistema diseñado para medir la concentración de oxígeno y el pH en muestras de sangre o fluidos biológicos en el rango de interés clínico.

Utiliza una cámara de medición en donde se ubican los electrodos selectivos, a través de la cual, se hace circular automáticamente la sangre.

El volumen de muestra necesario para efectuar la medición es de 100 μ L.

DATOS TECNICOS

- Voltaje de alimentación 110 V (CA)
- Temperatura 15 a 40 °C
- Consumo 20 W
- Modo de lectura LCD
- Linealidad $\pm 0,2$ conteos
- Dimensiones (215 X 240 X 310) mm
- Peso 2,5 kg

PRODUCIDO Y EXPORTADO POR:
PRODUCED AND EXPORTED BY:



Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Avenida 25 y calle 158, Cubanacán, Playa
Apartados Postales 6880 y 6990
Ciudad de La Habana, Cuba
Teléfono: 21 8066
Télex: 51 1582 CNIC CU