



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 233/64
A 61 K 31/41

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

637 943

②① Numéro de la demande: 4730/79

②② Date de dépôt: 21.05.1979

③③ Priorité(s): 27.12.1978 JP 53-159895

②④ Brevet délivré le: 31.08.1983

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.08.1983

⑦③ Titulaire(s):
Sogo Pharmaceutical Company Limited,
Sagamihara-shi/Kanagawa-ken (JP)

⑦② Inventeur(s):
Saburo Uchikuga, Yokohama-shi/Kanagawa-ken (JP)
Tomoyasu Tashiro, Hatano-shi/Kanagawa-ken (JP)
Yasuko Osawa, Nakano-ku/Tokyo (JP)

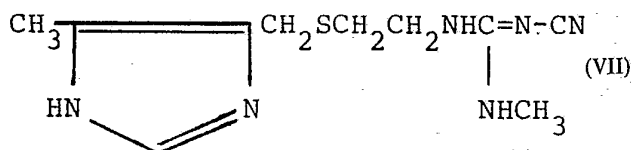
⑦④ Mandataire:
William Blanc & Cie conseils en propriété
industrielle S.A., Genève

⑤④ Procédé de fabrication de la cimétidine.

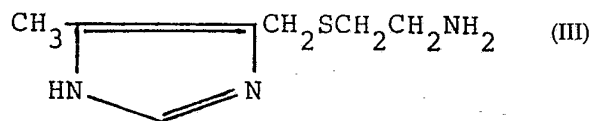
⑤⑦ On prépare la cimétidine (N-cyano-N'-méthyl-N"-[2-((4-méthyl-5-imidazolyl) méthylthio) éthyl] guanidine) en faisant réagir le 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl) thio-méthyl] imidazole avec un O-5-alkyl-ester de l'acide cyanamidethiocarbonique, de façon à former une N-cyano-N'-[2-((4-méthyl-5-imidazolyl) méthylthio) éthyl] -O-alkylisourée, puis en faisant réagir ce dernier composé avec la monométhylamine. Ce procédé constitue un nouveau mode de préparation de la cimétidine qui est un composé déjà connu, utilisé comme agent préventif et curatif des ulcères de l'estomac, grâce à son activité d'antagoniste de la fonction «récepteur-H₂» de l'histamine qui lui confère une action spécifique en tant que dépresseur de la sécrétion acide gastrique résultant de la stimulation par l'histamine. L'avantage de ce procédé sur le procédé antérieurement connu de préparation de la cimétidine est, principalement, de permettre d'augmenter le rendement et d'améliorer la pureté du produit final tout en réduisant la quantité de méthyl mercaptan qui se dégage au cours de la réaction.

REVENDICATIONS

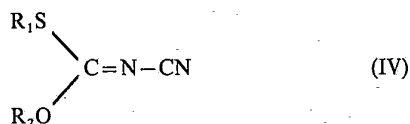
1. Procédé de préparation de la cimétidine, c'est-à-dire la N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-guanidine, ayant la formule (VII)



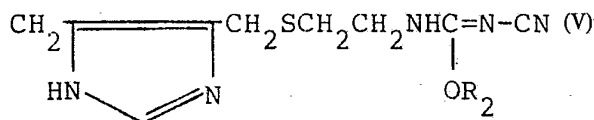
caractérisé par le fait que l'on fait réagir le 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole de formule (III)



avec un O-alkyl-S-alkylester de l'acide cyanamidethiocarbonique (O-alkyl-S-alkylcyanothio-imidocarbonate) ayant la formule (IV)



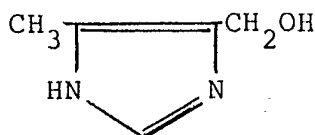
dans laquelle R₁ est un reste alkyle inférieur et R₂ est un reste alkyle ayant 1 à 10 atomes de carbone, de façon à former une N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-alkyliso-urée de formule (V)



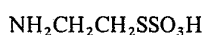
dans laquelle R₂ a la même signification que dans la formule précédente, et que l'on fait réagir ce dernier composé avec la monométhylamine de formule (VI)



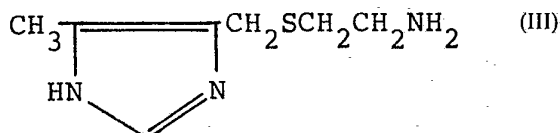
2. Procédé de préparation de la cimétidine, caractérisé par le fait que l'on fait réagir le 4-méthyl-5-hydroxyméthylimidazole de formule (I) sous forme de sel d'acide minéral ou de base libre,



avec l'acide 2-aminoéthanthiolsulfurique de formule (II)

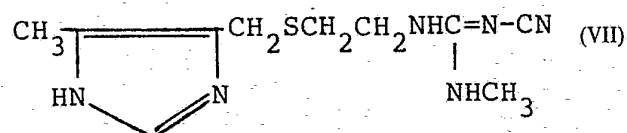


et que l'on transforme le 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole de formule (III)



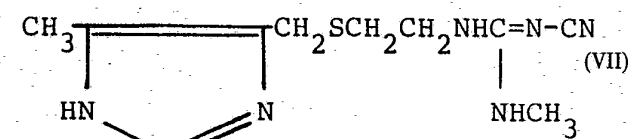
2

ainsi obtenu en composé de formule (VII)



selon le procédé de la revendication 1.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de la cimétidine, c'est-à-dire la N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]guanidine, qui est représentée par la formule suivante VII



Ce composé est un agent actif en tant qu'antagoniste de la fonction récepteur H₂ de l'histamine et présente une activité spécifique en tant que dépresseur de la sécrétion acide gastrique résultant de la stimulation par l'histamine. En conséquence, il est utile en tant qu'agent préventif et curatif des ulcères de l'estomac et il a déjà été mis dans le commerce.

Jusqu'à présent, la préparation de la cimétidine a été effectuée par un procédé comprenant les trois étapes suivantes:

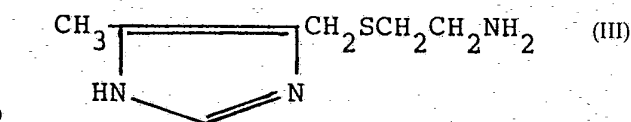
i) mise en réaction du 4-méthyl-5-hydroxyméthylimidazole avec la cystéamine;

ii) mise en réaction du produit ainsi obtenu avec un dialkylcyanamidethiocarbonate, notamment l'ester diméthylque (diméthylcyanodithio-imidocarbonate), puis

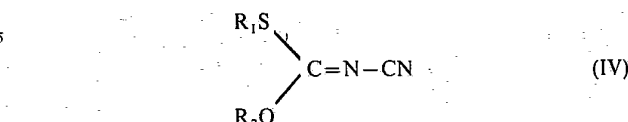
iii) mise en réaction de la monométhylamine avec le produit ainsi obtenu de manière à former la cimétidine.

Ce procédé connu de synthèse de la cimétidine présente toutefois de nombreux inconvénients qui ont des conséquences importantes et rédhibitoires. Ces inconvénients sont les suivants: instabilité du produit de départ; difficulté de préparation de celui-ci; longue durée de la période requise pour effectuer la synthèse de la cimétidine du fait de la faible réactivité du produit de départ; nécessité d'un réglage précis du déroulement du procédé; difficulté résultant de la pollution provoquée par le dégagement d'une grande quantité d'alkylmercaptan, notamment le méthylmercaptan; diminution du rendement en cimétidine et de sa pureté résultant de réactions secondaires, etc.

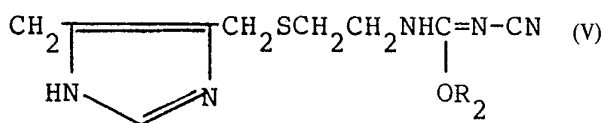
L'invention a pour but de permettre d'éliminer de nombreux inconvénients du procédé connu mentionné ci-dessus. A cet effet, le procédé selon l'invention est caractérisé par le fait que l'on fait réagir le 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole de formule III



avec un O-alkyl-S-alkylester de l'acide cyanamidethiocarbonique (O-alkyl-S-alkylcyanothio-imidocarbonate) ayant la formule IV



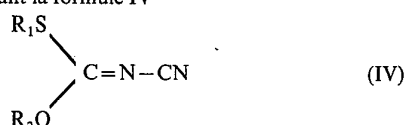
dans laquelle R_1 est un reste alkyle inférieur et R_2 est un reste alkyle ayant 1 à 10 atomes de carbone, de façon à former une N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-alkyliso-urée de formule V



dans laquelle R_2 a la même signification que dans la formule précédente, et que l'on fait réagir ce dernier composé avec la monométhylamine de formule VI



Comme indiqué ci-dessus, un important caractère original de l'invention résulte de la découverte de la possibilité d'utiliser un O-alkyl-S-alkylester ayant la formule IV



En effet, selon le procédé connu de préparation de la cimétidine, comme on le voit d'après l'étape ii de ce procédé, il est nécessaire d'utiliser le S-dialkylester de l'acide cyanamidethiocarbonique (par exemple, l'esterdiméthylque, c'est-à-dire le diméthylcyanothioimidocarbonate correspondant à la formule suivante IV')



(R représente un reste alkyl)

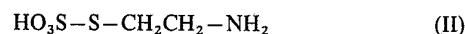
Etant donné que le carbonate IV' contient deux groupes RS (notamment des groupes CH_3S) dans une molécule, 2 mol d'alkylmercaptan, en particulier de méthylmercaptan, se dégagent au cours de la réaction de ce composé avec les amines au cours des étapes ii et iii mentionnées ci-dessus, ce qui se traduit par des difficultés inhérentes à la pollution de l'air par un produit ayant une mauvaise odeur très puissante. Du fait que le méthylmercaptan entraîne une pollution de l'air, notamment du fait de sa mauvaise odeur, le dégagement de grande quantité de ce produit constitue un très grave inconvénient.

Au contraire, lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, on utilise, comme indiqué ci-dessus, un O-alkyl-S-alkylester de l'acide cyanamidethiocarbonique (O-alkyl-S-alkylcyanothioimidocarbonate) ayant la formule IV. Cet ester IV ne contient pas deux groupes RS, mais il renferme un groupe RO et un groupe RS seulement. Par conséquent, lorsque l'on fait réagir cet ester IV avec l'amine III, la réaction avec le groupe RS s'effectue de manière sélective avec dégagement seulement de 1 mol d'alkylmercaptan, puis, lors de la réaction avec la monométhylamine VI, la réaction avec le groupe RO s'effectue sélectivement en formant le composé désiré, la cimétidine, avec formation simultanée d'alcool. En d'autres termes, lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, seulement 1 mol d'alkylmercaptan est engendrée à partir de 1 mol de O-alkyl-S-alkylester d'acide cyanamidethiocarbonique (O-alkyl-S-alkylcyanothioimidocarbonate) IV. L'utilisation de ce procédé permet donc une importante réduction de la pollution. En outre, alors que, selon le procédé connu de préparation de la cimétidine, il est nécessaire d'effectuer la synthèse du S-dialkylester de l'acide cyanamidethiocarbonique (dialkylcyanodithioimidocarbonate) par réaction de 1 mol d'un sel dialcalin de l'acide cyanodithioimidocarbonique avec 2 mol d'agent d'alkylation, on peut préparer le O-alkyl-S-alkylester d'acide cyanamidethiocarbonique (O-alkyl-S-cyanothioimidocarbonate), utilisé dans le procédé selon l'invention, par réaction de 1 mol de sel monoalcalin de l'acide O-

alkylcyanothioimidocarbonique avec 1 mol seulement d'agent d'alkylation dont la quantité correspond donc à la moitié de celle qui est nécessaire dans le procédé connu mentionné plus haut. Cela constitue également un important avantage du procédé selon l'invention par rapport aux procédés antérieurement connus de préparation de la cimétidine.

D'autre part, contrairement à ce qui est le cas lors de l'étape iii du procédé antérieur, la réaction de la méthylamine sur le groupe RO du dérivé d'iso-urée V s'effectue, lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, de manière extrêmement spécifique et hautement sélective, pratiquement sans réaction secondaire. Cela permet l'obtention de grandes quantités de cimétidine, avec un bon rendement et toute la pureté désirée, ce qui constitue un important avantage du procédé selon la présente invention. En outre, l'ester IV peut être obtenu très facilement par réaction de la cyanamide avec un alkylxanthate de métal alcalin qui est un produit connu en tant qu'agent de flottation, de sorte que l'on peut se le procurer très facilement, et qui est par ailleurs un composé stable, ce qui facilite son utilisation.

Par ailleurs, il est à remarquer que le procédé selon l'invention comprend l'utilisation d'un acide 2-aminoéthanethiosulfurique, de formule II



en tant que substance mise en réaction, de manière sélective, avec le 4-méthyl-5-hydroxyméthylimidazole ayant la formule I. Dans le procédé antérieurement connu de préparation de la cimétidine, on utilise, au lieu d'une telle substance, de la cystéamine, dans l'étape i de ce procédé.

Lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, selon lequel on utilise l'acide 2-aminoéthanethiosulfurique II, contrairement au cas du procédé antérieurement connu selon lequel on utilise la cystéamine, la réaction est terminée au bout de 1 h à peine. On évite ainsi de devoir traiter à reflux pendant 10 h, ce qui permet donc de réduire dans la proportion de 1 à 10 le temps nécessaire à la réaction, ou, en d'autres termes, d'effectuer cette réaction dix fois plus rapidement que dans le procédé antérieurement connu. L'utilisation de l'acide 2-aminoéthanethiosulfurique présente en outre l'avantage qui résulte du fait que, comme ce composé peut être facilement obtenu à partir de l'éthylène-imine et du thiosulfate et qu'il est extrêmement stable, il n'est pas nécessaire de surveiller sa réaction avec une attention particulière, à quoi il faut encore ajouter que ce composé présente une réactivité élevée, comme indiqué plus haut.

En outre, alors que, dans le cas de l'utilisation de la cystéamine conformément au procédé antérieur, il était indispensable d'effectuer la réaction sous gaz protecteur, par exemple sous un courant d'azote, afin d'éviter la détérioration provoquée par l'oxydation, la mise en œuvre du procédé selon l'invention ne requiert, au contraire, aucune mesure de ce genre. Le procédé selon l'invention est fondé sur une nouvelle réaction de chimie organique qui n'a pas encore été décrite dans la littérature, permettant de former une liaison thio-éther par réaction de groupe OH du 4-méthyl-5-hydroxyméthylimidazole I avec le groupe $\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$ de l'acide 2-aminoéthanethiosulfurique II.

Lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention, on peut faire réagir le 4-méthyl-5-hydroxyméthylimidazole I, sous forme de sels tels que des sels d'acide minéral, ou de bases libres, avec l'acide 2-aminoéthanethiosulfurique II. Dans ce procédé, on chauffe à reflux ces produits de départ dans l'acide acétique ou dans un acide hydrohalogéné ou encore en mélange avec un autre solvant organique, pendant une période de l'ordre de 1 h. On peut effectuer facilement les réactions subséquentes dans un solvant organique usuel, ou bien dans l'eau ou dans un solvant mixte, de préférence dans un solvant alcoolique (éthanol, isopropanol, etc.) au voisinage de la température ambiante.

Ce procédé permet l'obtention de la cimétidine avec un bon rendement et une pureté élevée, grâce à une réaction efficace et dont on peut maintenir sous contrôle l'effet de pollution, en utilisant, à titre

de produit de départ nouveau, des composés, faciles à obtenir, à savoir l'acide 2-aminoéthanthiolsulfurique et un O-alkyl-S-alkylester de l'acide cyanamidethiocarbonique (O-alkyl-S-alkyl-cyanothio-imidocarbonate).

On va maintenant décrire quelques exemples spécifiques de mise en œuvre du procédé selon l'invention.

Exemple 1:

i) On chauffe à reflux pendant 80 min, dans 50 ml d'acide acétique, 9,0 g de chlorhydrate de 4-méthyl-5-hydroxyméthylimidazole et 10,2 g d'acide 2-aminoéthanthiolsulfurique. On concentre ensuite le mélange réactionnel, on le fait passer à travers 250 ml d'une résine échangeuse d'anions fortement basique [résine connue dans le commerce sous la dénomination: Amberlite IRA-410 (OH⁻)] et on l'élue à l'eau. On concentre l'éluat, sous pression réduite, et on le sèche, ce qui permet d'obtenir 8,93 g de 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole, sous la forme d'une substance huileuse (rendement: 86,2%).

On ajoute, à la substance huileuse ainsi obtenue, une solution aqueuse de picrate d'ammonium puis on sépare par filtration le précipité ainsi obtenu et on le recristallise ensuite deux fois, dans de l'alcool contenant de l'eau, de façon à obtenir le picrate correspondant. On analyse ce picrate, d'après son spectre d'absorption infrarouge et son point de fusion, ce qui permet de constater la coïncidence de ce produit avec un picrate préparé par un autre procédé (p.f.: 176,0-177,0°C).

ii) On ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,6 g de O-éthyl-S-méthylester de l'acide cyanamidethiocarbonique dans 20 ml d'éthanol, à 4,3 g de 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole, en solution dans 10 ml d'éthanol. On agite pendant une nuit, à température ambiante, la solution ainsi obtenue puis on la concentre et on la soumet ensuite à une chromatographie sur une colonne de Silicagel, en utilisant le système de solvant acétone:chloroforme:eau (300:50:40), ce qui permet de séparer une fraction renfermant le produit de réaction. On concentre la fraction ainsi séparée, puis on la fait cristalliser dans le système de solvant éthanol:1:eau. On sépare, par filtration, les cristaux ainsi obtenus et on les sèche, ce qui permet d'obtenir 4,71 g de N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-éthyliso-urée sous la forme de cristaux blancs (rendement: 78,3%; p.f.: 143,0-145,0°C).

Analyse élémentaire pour C₁₁H₁₇N₅SO:

Calculé:	C 49,42	H 6,41	N 26,20	S 11,99%
Trouvé:	C 49,39	H 6,44	N 26,52	S 12,00%

iii) On ajoute goutte à goutte, tout en refroidissant avec de la glace, 31 ml d'une solution aqueuse à 40% de monométhylamine à 2,0 g de N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-éthyliso-urée, en solution dans un solvant mixte constitué de 60 ml d'eau et 45 ml d'éthanol. On agite la solution ainsi obtenue pendant une nuit, puis on la concentre sous pression réduite et on la soumet ensuite à une chromatographie sur colonne de Silicagel en utilisant le système de solvant acétone:chloroforme:eau (300:50:40), de façon à isoler un produit de réaction que l'on concentre finalement sous pression réduite. On fait cristalliser le concentrat ainsi obtenu, à l'aide d'un mélange d'alcool isopropylique et d'éther, de manière à produire 1,52 g du produit désiré, la cimétidine, c'est-à-dire la N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]guanidine (rendement: 80,3%).

Le spectre IR et le point de fusion de ce composé sont identiques à ceux d'un échantillon témoin (p.f.: 139,5-141°C).

Analyse élémentaire pour C₁₀H₁₆N₆S:

Calculé:	C 47,60	H 6,39	N 33,30	S 12,71%
Trouvé:	C 47,50	H 6,63	N 33,59	S 12,82%

Exemple 2:

On ajoute 4,8 g de O-amyl-S-méthylester de l'acide cyanamidethiocarbonique, en solution dans l'éthanol, à 4,3 g de 4-méthyl-5-[(2-

aminoéthyl)thiométhyl]imidazole, préparé de la manière décrite dans l'exemple 1 (i), en solution dans 10 ml d'éthanol. On agite pendant une nuit, à la température ambiante, la solution ainsi obtenue; on la concentre et on la soumet ensuite à une chromatographie, de la manière décrite dans l'exemple 1 (ii), de manière à séparer le produit de réaction. On concentre ce dernier sous pression réduite puis on le sèche, ce qui permet d'obtenir 5,6 g de N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-amyliso-urée, sous la forme d'une huile (rendement: 72,0%).

On ajoute goutte à goutte, en refroidissant par de la glace, 60 ml d'une solution aqueuse à 30% de monoéthylamine à 5,6 g du produit huileux obtenu de la manière indiquée ci-dessus, dissous dans un mélange de solvant constitué par 60 ml d'éthanol et 30 ml d'eau. Après réaction pendant une nuit à 0°C, on concentre la solution sous pression réduite puis on la soumet à une chromatographie, dans les mêmes conditions que celles qui sont indiquées dans l'exemple 1 (iii), de manière à fractionner les produits de réaction. On concentre, sous pression réduite, la solution ainsi préparée, puis on cristallise, à partir d'un mélange alcool isopropylique-éther, ce qui permet d'obtenir 3,3 g du produit désiré, la N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]guanidine (rendement: 72,3%; p.f.: 138,5-140,5°C).

Le spectre IR et le point de fusion de ce produit sont identiques à ceux d'un échantillon témoin.

Exemple 3:

On fait réagir, de la même manière que celle décrite dans l'exemple 1 (i), 2,8 g de 4-méthyl-5-hydroxyméthylimidazole (base libre) avec 4,3 g d'acide 2-aminoéthanthiolsulfurique, ce qui permet d'obtenir 3,0 g de 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole sous la forme d'un produit huileux (rendement: 72,0%).

On ajoute goutte à goutte une solution éthanolique de 2,6 g de O-isopropyl-S-méthylester d'acide cyanamidethiocarbonique à 3,0 g du produit huileux obtenu de la manière indiquée ci-dessus, en solution dans 10 ml d'éthanol. Après agitation à la température ambiante, pendant une nuit, on concentre la solution et on la soumet à une chromatographie, de manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 1 (ii), de manière à provoquer le fractionnement des produits de réaction. On concentre sous pression réduite la solution ainsi séparée et on la sèche, ce qui permet d'obtenir 4,0 g de N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-isopropyl-urée sous la forme d'un produit huileux (rendement: 77,8%).

On ajoute goutte à goutte, en refroidissant par de la glace, 50 ml d'une solution aqueuse à 30% de monométhylamine à 4,0 g du produit huileux obtenu de la manière indiquée ci-dessus, en solution dans un mélange de solvant constitué par 50 ml d'éthanol et 50 ml d'eau. Après réaction pendant une nuit à 0°C, on concentre la solution sous pression réduite et on la soumet à une chromatographie, comme décrit dans l'exemple 1 (iii), de manière à séparer un produit de réaction en solution. On concentre, sous pression réduite, la solution ainsi obtenue et on cristallise ensuite à partir d'un mélange alcool isopropylique-éther, ce qui permet d'obtenir 2,6 g de cimétidine, c'est-à-dire de N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]guanidine (rendement: 71,4%; p.f.: 139,5-141,5°C).

Le spectre IR et le point de fusion de ce produit sont identiques à ceux d'un échantillon de référence.

Exemple 4:

On ajoute goutte à goutte 3,0 g de O-octyl-S-méthylester de l'acide cyanamidethiocarbonique en solution dans l'éthanol à 2,2 g de 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole, préparé par le procédé décrit dans l'exemple 1 (i), en solution dans 10 ml d'éthanol. Après agitation à la température ambiante pendant une nuit, on concentre la solution et on la soumet à une chromatographie de manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 1 (ii) de manière à séparer les produits de réaction. On concentre, sous pression réduite, la solution ainsi séparée et on la sèche, ce qui permet

d'obtenir 3,2 g de N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-octyliso-urée sous la forme d'un produit huileux (rendement: 70,0%).

A 3,2 g de ce produit huileux dissous dans un mélange de 40 ml d'éthanol et de 30 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte, en refroidissant avec de la glace, 40 ml d'une solution aqueuse à 30% de monométhylamine. Après réaction pendant une nuit à 0°C, on concentre la solution, sous pression réduite, et on la soumet à une chromatographie, de manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 1 (iii), de façon à séparer une solution de réaction. On concentre cette solution, sous pression réduite, et on provoque ensuite une cristallisation à partir d'un mélange alcool isopropylique/éther, ce qui permet d'obtenir 1,7 g de cimétidine, c'est-à-dire la N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]guanidine (rendement: 73,6%; p.f.: 139,0-141,0°C).

Le spectre IR et le point de fusion de ce produit sont en accord avec ceux d'un échantillon de référence.

Exemple 2:

On fait réagir 4,8 g de sulfate de 4-méthyl-5-hydroxyméthyl-imidazole avec 5,2 g d'acide 2-aminoéthanethiolsulfurique, de la manière décrite dans l'exemple 1 (i), ce qui permet d'obtenir 3,8 g de 4-méthyl-5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]imidazole sous la forme d'un produit huileux (rendement: 73,3%).

On ajoute goutte à goutte 3,0 g de O-éthyl-S-méthylester d'acide cyanamidethiocarbonique, en solution dans l'éthanol, à 3,8 g de ce

produit huileux, en solution dans 10 ml d'éthanol. Après agitation pendant une nuit à la température ambiante, on concentre la solution et on la soumet à une chromatographie de la même manière que celle décrite dans l'exemple 1 (ii), de façon à isoler un produit de réaction. On concentre le produit de réaction ainsi séparé et on le fait cristalliser à partir d'un mélange de solvant éthanol:eau. On sépare par filtration le produit formé lors de cette cristallisation puis on le sèche, ce qui permet l'obtention de 4,3 g de N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-éthyliso-urée sous la forme de cristaux blancs (rendement: 72,7%; p.f.: 143,5-145,5°C).

On ajoute goutte à goutte, en refroidissant avec de la glace, 90 ml d'une solution aqueuse à 30% de monométhylamine à 4,3 g de N-cyano-N'-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]-O-éthyliso-urée, en solution dans un mélange de 90 ml d'éthanol et de 60 ml d'eau. Après réaction à 0°C pendant une nuit, on concentre la solution, sous pression réduite, et on la soumet à une chromatographie de manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 1 (iii), de manière à séparer une solution de réaction. On concentre, sous pression réduite, la solution ainsi obtenue et on cristallise à partir d'un mélange alcool isopropylique-éther, ce qui permet d'obtenir 3,0 g de cimétidine, c'est-à-dire de N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[(4-méthyl-5-imidazolyl)méthylthio]éthyl]guanidine (rendement: 75,0%; p.f.: 139,5-141,5°C).

Le spectre IR et le point de fusion de ce produit sont identiques à ceux d'un échantillon de référence.