



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8300754**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤4 **Werkwijze voor de bereiding van cimetidine a.**
- ⑤1 Int.Cl<sup>3</sup>.: C07D 233/64.
- ⑦1 Aanvrager: Orion-Yhtymä Oy Fermion te Espoo, Finland.
- ⑦4 Gem.: Ir. J.W.B. van Assen  
Octrooibureau Van Assen  
Konijnenlaan 22  
2243 ER Wassenaar.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8300754.
- ②2 Ingediend 1 maart 1983.
- ③2 Voorrang vanaf 1 maart 1982. ..
- ③3 Land van voorrang: Finland (FI).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 820717 .
- ⑥2 - -

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 3 oktober 1983.

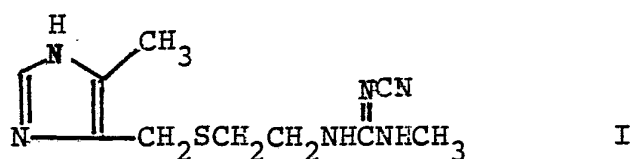
De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Korte aanduiding : Werkwijze voor de bereiding van cimetidine A.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van de A-vorm van cimetidine of N-cyano-N'-methyl-N''-(2-((5-methyl-1H-imidazool-4-yl)methyl)thio)-ethylguanidine (I).

5



10 Volgens de uitvinding wordt de A-vorm bereid door het oplossen van het zogenaamde ruwe cimetidine, dat een mengsel is van vele verschillende polymorfe vormen, in een aprotisch oplosmiddel en door het daarna neerslaan van de A-vorm uit de oplossing door het toevoegen van een ander apro-  
15 tisch oplosmiddel.

Cimetidine is een werkzame antagonist van histamine  $H_2$  reseptor (Durant e.a. J.Med. Chem. 20, (1977) 901). Het remt de afscheiding van maagzuur die door histamine wordt te-  
weeg gebracht, en het heeft een belangrijke plaats verkregen  
20 bij de behandeling van maagzweer.

Het handelscimetidine is een mengsel van vele ver-  
schillende polymorfe vormen en deze soort mengsels, in het bij-  
zonder als zij niet stabiel zijn, kunnen invloed hebben op hun  
geschiktheid voor farmaceutische samenstellingen. De Finse oc-  
25 trooiaanvraag 772.542 beschrijft een kristallijne vorm van  
cimetidine, cimetidine A, en vergeleek het met cimetidine B

en cimetidine C. Zij beschrijft eveneens de gunstige farmaceutische eigenschappen van cimetidine A. De Finse octrooiaanvraag 772.542 geeft de werkwijze aan voor de bereiding van cimetidine A. Volgens die werkwijze wordt ruw cimetidine eerst in warme isopropanol opgelost, de oplossing wordt gefiltreerd en afgekoeld onder zeer zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden, wanneer het cimetidine A zal uitkristalliseren.

De werkwijze volgens deze Finse octrooiaanvraag 772.542 heeft enkele nadelen. Cimetidine lost tot op zekere hoogte in de genoemde alcohol op, wat de opbrengst zal verminderen. Bij de hoogste temperatuur,  $+ 80^{\circ}\text{C}$ , is gedeeltelijke ontleding van cimetidine mogelijk. De werkwijze vereist ook zeer nauwkeurig gecontroleerde omstandigheden, bijvoorbeeld duidelijk omschreven meng- en koelsnelheden.

Verrassend werd gevonden dat zuiver cimetidine A in een zeer goede opbrengst en zeer eenvoudig kon worden bereid door ruw cimetidine op te lossen in een aprotisch oplosmiddel met een diëlektrische constante ( $\epsilon$ ) tussen 30-200 en een dipoolmoment ( $\mu$ ) in het traject van 300-500 debije-eenheden. Het neerslaan werd uitgevoerd door het toevoegen van een ander aprotisch oplosmiddel met een  $\epsilon$  tussen 0-29,9 en een  $\mu$  in het traject van 0,00-2,99 debije-eenheden. Als voorbeeld van de oplosmiddelen kan genoemd worden N,N-dimethylformamide ( $\epsilon = 36,71$ ;  $\mu = 3,86$ ), N,N-dimethylacetaamide ( $\epsilon = 37,78$ ;  $\mu = 3,72$ ) of dimethylsulfoxide ( $\epsilon = 46,68$ ;  $\mu = 3,9$ ) en als neerslagmiddelen methyleenchloride ( $\epsilon = 8,93$ ;  $\mu = 1,14$ ), trichlooretheen ( $\epsilon = 3,42$ ;  $\mu = 0,8$ ), toluen ( $\epsilon = 2,38$ ;  $\mu = 0,31$ ), ethylacetaat ( $\epsilon = 6,12$ ;  $\mu = 1,88$ ), of aceton ( $\epsilon = 20,70$ ;  $\mu = 2,69$ ).

Volgens deze werkwijze was het verkregen produkt geheel cimetidine A. Het produkt werd geïdentificeerd door zijn I-R-spectrum. De typische adsorpties voor cimetidine A werden gevonden bij de punten 1155, 1205, 1385 en  $1400\text{ cm}^{-1}$ , in het punt  $1180\text{ cm}^{-1}$  was geen adsorptie, welk punt het karakteristieke adsorptiepunt voor cimetidine B en cimetidine C is.

De werkwijze is bovenal voordelig door haar goede opbrengst, ongeveer 90%. De oplosmiddelen zijn gewoon en in het bijzonder dichloormethaan is goedkoop, gemakkelijk te regenereren en zeer geschikt voor industrieel gebruik. Bovendien is het

temperatuurstraject laag,  $-10^{\circ}\dots+60^{\circ}\text{C}$ , en de afkoelsnelheid is van geen belang. Onzuiverheden zijn niet waargenomen. De volgende voorbeelden illustreren de uitvinding.

Voorbeeld 1

- 5                    50 g ruw cimetidine werden opgelost in 65 ml N,N-dimethylformamide door het mengsel tot  $60^{\circ}\text{C}$  te verhitten, 500 ml dichloormethaan werden gedurende 10 minuten toegevoegd. Het mengsel werd tot  $0^{\circ}\dots-10^{\circ}\text{C}$  afgekoeld. Het neerslag werd gefiltreerd en gewassen met koud dichloormethaan en gedroogd.
- 10 Opbrengst 46,5 g (93%). Het produkt had het karakteristieke IR-spektrum van cimetidine A met adsorpties in punten 1155, 1205, 1385 en  $1400\text{ cm}^{-1}$ , en bij punt  $1180^{-1}$  was geen adsorptie.

Voorbeeld 2

- Evenals Voorbeeld 1, maar trichloorethaan werd ge-  
15 bruikt als vloeistof voor het neerslaan en als wasvloeistof. Opbrengst 47,0 g (94%).

Voorbeeld 3

- Evenals Voorbeeld 1, maar tolueen werd gebruikt als vloeistof voor het neerslaan en als wasvloeistof. Opbrengst  
20 48,0 g (96%).

Voorbeeld 4

- 50 g ruw cimetidine werden in 65 ml N,N-dimethyl-  
æetamide opgelost door het mengsel tot  $+60^{\circ}\text{C}$  te verhitten. 500 ml ethylacetaat werden gedurende 10 minuten toegevoegd.
- 25 Het mengsel werd tot  $0^{\circ}\dots\dots\dots-10^{\circ}\text{C}$  afgekoeld, het neerslag werd gefiltreerd en met koud ethylacetaat gewassen en gedroogd. Opbrengst 48,0 g (96%).

Voorbeeld 5

- Evenals in Voorbeeld 4, maar aceton werd als vloeistof voor het neerslaan en als wasvloeistof gebruikt. Opbrengst  
30 44,0 g (88%).

Voorbeeld 6

- 50 g ruw cimetidine werden in 50 ml dimethylsulfoxide opgelost door verhitting tot  $+50^{\circ}\text{C}$ . 500 ml dichloormethaan  
35 werden gedurende 10 minuten toegevoegd. Het mengsel werd tot  $0^{\circ}\dots\dots\dots-10^{\circ}\text{C}$  afgekoeld, het neerslag werd gefiltreerd en met koud dichloormethaan gewassen en gedroogd. Opbrengst 44,0 g (88%).

8300754

Voorbeeld 7

Als in Voorbeeld 6, maar trichloorethaan werd als vloeistof voor het neerslaan en als wasvloeistof gebruikt. Opbrengst 46,5 g (93%).

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor de bereiding van cimetidine A, gekenmerkt door het oplossen van cimetidine in een aprotisch oplosmiddel met een diëlektrische constante tussen 30-200 en 5 een dipoolmoment in het traject van 3,00-5,00 debije-eenheden en het neerslaan met een ander aprotisch oplosmiddel met een diëlektrische constante tussen 0-29,9 en een dipoolmoment in het traject van 0,00-2,99 debije-eenheden.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, gekenmerkt door het 10 gebruik van N,N-dimethylformamide als oplosmiddel en dichloormethaan, trichlooretheen of toluen als neerslagmiddel.
3. Werkwijze volgens conclusies 1-2, gekenmerkt door het gebruik van dimethylsulfoxide als oplosmiddel.
4. Werkwijze volgens conclusie 1, gekenmerkt door het 15 gebruik van N,N-dimethylaceetamide als oplosmiddel en ethylacetaat of aceton als neerslagmiddel.