



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 653 328 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 233/64

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑫① Gesuchsnummer: 1098/83

⑫② Anmeldungsdatum: 28.02.1983

⑫③ Priorität(en): 01.03.1982 FI 820717

⑫④ Patent erteilt: 31.12.1985

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1985

⑫⑦ Inhaber:
Orion-Yhtymä Oy Fermion, Espoo 10 (FI)

⑫⑧ Erfinder:
Lindholm, Stig Olof Engelbert, Helsinki 40 (FI)

⑫⑨ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑫④ **Verfahren zur Herstellung von Cimetidin A.**

⑫⑦ Die A-Form von Cimetidin wird aus dem sogenannten rohen Cimetidin hergestellt. Das rohe Cimetidin ist ein Gemisch von polymorphen Formen. Das rohe Cimetidin wird in einem aprotischen Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante zwischen 30 und 200 und einem Dipolmoment im Bereich von 3,00 bis 5,00 Debye gelöst und mit einem anderen aprotischen Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante zwischen 0 und 29,9 und einem Dipolmoment im Bereich von 0,00 bis 2,99 Debye ausgefällt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Cimetidin A, dadurch gekennzeichnet, dass man Cimetidin in einem aprotischen Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante zwischen 30 und 200 und einem Dipolmoment im Bereich von 3,00 bis 5,00 Debye löst und mit einem anderen aprotischen Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante zwischen 0 und 29,9 und einem Dipolmoment im Bereich von 0,00 bis 2,99 Debye ausfällt.

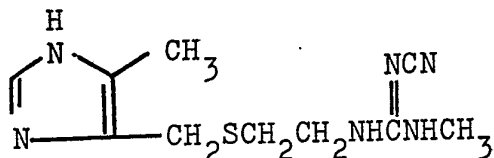
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N,N-Dimethylformamid als Mittel zum Lösen und Dichlormethan, Trichloräthylen oder Toluol als Mittel zum Ausfällen verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Dimethylsulfoxyd als Mittel zum Lösen verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Dichlormethan, Trichloräthylen oder Toluol als Mittel zum Ausfällen verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N,N-Dimethylacetamid als Mittel zum Lösen und Äthylacetat oder Aceton als Mittel zum Ausfällen verwendet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung der A-Form von Cimetidin oder N-Cyano-N'-methyl-N''-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyl]-thio}-äthylguanidin der Formel:



Erfindungsgemäss wird die A-Form hergestellt, indem man das sogenannte rohe Cimetidin, das ein Gemisch vieler verschiedener polymorpher Formen darstellt, in einem aprotischen Lösungsmittel löst und dann die A-Form durch Zugabe eines anderen aprotischen Lösungsmittels aus der Lösung ausfällt.

Cimetidin ist ein wirksamer Antagonist von Histamin H_2 -Rezeptor [Durant et al., J. Med. Chem. 20 (1977), 901]. Es hemmt die durch Histamin ausgelöste Magensäuresekretion und hat eine grosse Bedeutung bei der Behandlung von Magengeschwüren.

Das handelsübliche Cimetidin ist ein Gemisch vieler verschiedener polymorpher Formen, und die Art dieser Gemische, insbesondere wenn sie nicht beständig sind, kann ihre Eignung für pharmazeutische Präparate beeinflussen.

Die finnische Patentanmeldung Nr. 772 542 beschreibt eine kristalline Form von Cimetidin, nämlich Cimetidin A, und vergleicht sie mit Cimetidin B und Cimetidin C. Sie beschreibt auch die vorteilhaften pharmazeutischen Eigenschaften von Cimetidin A. Die finnische Patentanmeldung Nr. 772 542 offenbart auch ein Verfahren zur Herstellung von Cimetidin A. Nach diesem Verfahren wird das rohe Cimetidin zuerst in heissem Isopropanol gelöst; die Lösung wird unter sehr genau gesteuerten Bedingungen filtriert und abgekühlt, worauf Cimetidin A kristallisiert.

Das Verfahren nach der finnischen Patentanmeldung Nr. 772 542 hat einige Nachteile. Cimetidin löst sich in einem ge-

wissen Ausmass in dem verwendeten Alkohol, wodurch die Ausbeute verringert wird. Bei der höchsten Temperatur, nämlich $+80^\circ\text{C}$, ist eine teilweise Zersetzung von Cimetidin möglich. Das Verfahren erfordert auch sehr genau gesteuerte Bedingungen, z.B. definierte Misch- und Kühlgeschwindigkeiten.

Es wurde unerwarteterweise gefunden, dass reines Cimetidin A in sehr guter Ausbeute und sehr einfach hergestellt werden kann, wenn man rohes Cimetidin in einem aprotischen Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante (ϵ) zwischen 30 und 200 und einem Dipolmoment (μ) im Bereich von 3,00 bis 5,00 Debye löst und die Ausfällung durch Zugabe eines anderen aprotischen Lösungsmittels mit einer Dielektrizitätskonstante (ϵ) zwischen 0 und 29,9 und einem Dipolmoment (μ) im Bereich von 0,00 bis 2,99 Debye bewirkt. Als Beispiel von Mitteln zum Auflösen können N,N-Dimethylformamid ($\epsilon = 36,71$; $\mu = 3,86$), N,N-Dimethylacetamid ($\epsilon = 37,78$; $\mu = 3,72$) oder Dimethylsulfoxyd ($\epsilon = 46,68$; $\mu = 3,9$) genannt werden, und als Mittel zum Ausfällen können Methylenchlorid ($\epsilon = 8,93$; $\mu = 1,14$), Trichloräthylen ($\epsilon = 3,42$; $\mu = 0,8$), Toluol ($\epsilon = 2,38$; $\mu = 0,31$), Äthylacetat ($\epsilon = 6,02$; $\mu = 1,88$) oder Aceton ($\epsilon = 20,70$; $\mu = 2,69$) erwähnt werden.

Das nach diesem Verfahren erhaltene Produkt besteht vollständig aus Cimetidin A. Das Produkt wurde durch sein Infrarotspektrum identifiziert. Die typischen Absorptionen für Cimetidin A wurden bei 1155, 1205, 1385 und 1400 cm^{-1} gefunden; bei 1180 cm^{-1} , wo die charakteristische Absorption für Cimetidin B und Cimetidin C liegt, war keine Absorption feststellbar.

Das Verfahren ist vor allem wegen seiner guten Ausbeute, nämlich ca. 90%, vorteilhaft. Die Lösungsmittel sind übliche Lösungsmittel, und insbesondere Dichlormethan ist billig, lässt sich leicht regenerieren und eignet sich sehr gut für die industrielle Anwendung. Ausserdem liegt der Temperaturbereich niedrig, nämlich von -10 bis $+60^\circ\text{C}$, und die Kühlgeschwindigkeit spielt keinerlei Rolle. Verunreinigungen wurden nicht festgestellt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

50 g rohes Cimetidin wurden in 65 ml N,N-Dimethylformamid aufgelöst, indem man das Gemisch auf 60°C erhitzte. 500 ml Dichlormethan wurden im Verlauf von 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wurde auf 0 bis -10°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Ausbeute 46,5 g (93%). Das Produkt hatte das charakteristische Infrarotspektrum von Cimetidin A mit Absorptionen bei 1155, 1205, 1385 und 1400 cm^{-1} , und bei 1180 cm^{-1} war keine Absorption feststellbar.

Beispiel 2

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, aber Trichloräthylen wurde als Mittel zum Ausfällen und Waschen verwendet. Ausbeute 47,0 g (94%).

Beispiel 3

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, aber Toluol wurde als Mittel zum Ausfällen und Waschen verwendet. Ausbeute 48,0 g (96%).

Beispiel 4

50 g rohes Cimetidin wurden in 65 ml N,N-Dimethylacetamid gelöst, indem man das Gemisch auf $+60^\circ\text{C}$ erhitzte. 500 ml Äthylacetat wurden im Verlauf von 10 Minuten zugeetzt. Das Gemisch wurde auf 0 bis -10°C abgekühlt, und

der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Ausbeute 48,0 g (96%).

Beispiel 5

Es wurde wie in Beispiel 4 gearbeitet, aber Aceton wurde als Mittel zum Ausfällen und Waschen verwendet. Ausbeute 44,0 g (88%).

Beispiel 6

50 g rohes Cimetidin wurden in 50 ml Dimethylsulfoxyd gelöst, indem man auf + 50 °C erhitze. 500 ml Dichlorme-

than wurden im Verlauf von 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wurde auf 0 bis - 10 °C abgekühlt, und der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Ausbeute 44,0 g (88%).

Beispiel 7

Es wurde wie in Beispiel 6 verfahren, aber Trichloräthylen wurde als Mittel zum Ausfällen und Waschen verwendet. Ausbeute 46,5 g (93%).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65