

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2301/87

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 233/64**
//A61K 31/415

(22) Anmeldetag: 10. 9.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1990

(45) Ausgabetag: 27. 8.1990

(30) Priorität:

11. 9.1986 HU 3912/86 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.
H-1103 BUDAPEST (HU).

(72) Erfinder:

HEGEDÜS BELA CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
HARSANYI KALMAN CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
GÖRÜG SANDOR DR.
BUDAPEST (HU).
HORVATH ZOLTAN
BUDAPEST (HU).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER MODIFIKATION "A" VON CIMETIDIN

(57) Neues Verfahren zur Herstellung der Modifikation "A" von Cimetidin (N-Cyano-N'-methyl-N"-/2-(5-methylimidazol-4-yl)methylthio/ethyl/guanidin) aus der Modifikation Cimetidin-H (genannt auch Cimetidin-M-1) in der Weise, daß die als Ausgangssubstanz verwendete Cimetidin-H-Modifikation (genannt auch Cimetidin-M-1) durch eine mit einem auf 40 bis 110 ° C, bevorzugt auf 60 bis 100 ° C, vorgeheizten strömenden Gas ausgeführte Wärmezufuhr, vorzugsweise nebst der stetigen Beibehaltung des Kristallzustandes, dehydratisiert wird.

Das so erhaltene Produkt ist ein ausgezeichnetes Histamin-H-2-rezeptorblockierendes Mittel und daher ein sehr wirksames Arzneimittel gegen Magen- und Duodenengeschwüre.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der Modifikation "A" von Cimetidin (N-Cyano-N'-methyl-N''-2-/(5-methylimidazol-4-yl)methylthio/ethyl/guanidin) aus der Modifikation "H" von Cimetidin (Cimetidin-H, genannt auch Cimetidin-M-1).

5 Es ist bekannt, daß Cimetidin ein ausgezeichnetes Histamin-H-2-rezeptorblockierendes Mittel und daher ein sehr wirksames Arzneimittel gegen Magen- und Duodenumgeschwüre ist /J. Int. Med. Res. 3, 86 (1975)/.

Weiterhin ist es bekannt, daß Cimetidin polymorph ist, d. h. in mehreren, morphologisch markant verschiedenen Modifikationen existiert. Vor allem wurden die Kennwerte der Modifikation "A" in der Literatur aufgeklärt (siehe z. B. GB-PS 1 543 238); im Jahre 1979 waren schon vier Modifikationen (Gazz. Chim. Ital. 109, 535) und in 1985 sieben, morphologisch gut unterscheidbare (kristallwasserhaltige oder kristallwasserfreie) 10 Modifikationen bekannt /J. Pharm. Biomed. Anal. 3, 303 (1985)/.

In die Humantherapie wurde die in der oben erwähnten britischen Patentschrift beschriebene Modifikation "A" eingeführt; die selbe Modifikation tritt in den Vorschriften der modernen Arzneibücher auf. Gleichzeitig wurde das Cimetidinmolekül in der vergangenen Zeitperiode, im Laufe der Entwicklungsarbeiten durch verschiedene chemische Synthesen hergestellt. Durch diese Methoden wurde die technische Entwicklung gedient und die 15 Synthese vereinfacht; öfters wurde aber ein morphologisch von der Modifikation "A" abweichendes Cimetidin gewonnen. Im Laufe der von ungarischen Forschern ausgearbeiteten, im letzten Schritt wäßriges Methylamin verwendenden Synthese (siehe GB-PS 2 103 206) entsteht z. B. Cimetidin-Z (siehe GB-PS 2 108 117) oder Cimetidin-H-monohydrat (siehe GB-PS 2 101 991), von den Umständen der Kristallisierung abhängig. Daher ist es nötig, diese Modifikationen im Falle der Herstellung fester Cimetidin-Arzneiformen weiter umzuwandeln.

20 Gemäß der oben bereits erwähnten GB-PS 1 543 238 führt eine Umkristallisierung aus einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise aus Isopropanol oder Acetonitril, zur Modifikation "A" von Cimetidin-A. Cimetidin A wurde auch durch die Umkristallisierung der Modifikation Cimetidin-H (auch Dimetidin-M-1 genannt) aus Isopropanol hergestellt (siehe die Beispiele 3/a und 3/b der HU-PS 185 636). Es ist aber wohl bekannt, daß die obige Umkristallisierung aus organischen Lösungsmitteln mehrere Nachteile aufweist, von 25 denen es hervorzuheben ist, daß einerseits diese Methode immer zu einem bedeutenden Produktverlust führt und andererseits die Preise der Lösungsmittel in letzten Jahrzehnten sprunghaft gestiegen sind. Unter den technologischen Schwierigkeiten soll man auch die feuer-, bzw. explosionsgefährlichen Eigenschaften dieser Lösungsmittel in Betracht nehmen.

Ziel der Erfindung ist demnach die Ausarbeitung eines Verfahrens, mit dem die Herstellung der Modifikation 30 "A" von Cimetidin durch den völligen Ausschluß organischer Lösungsmittel möglich ist.

Zur Ausarbeitung des erfindungsgemäßen Verfahrens wurde zuerst die gemäß der GB-PS 2 101 991 hergestellte Cimetidin-H-monohydrat-Modifikation einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Es wurde gefunden, daß diese Substanz bei Verwendung einer normalen Anheizgeschwindigkeit in einem 35 Temperaturintervall von 80 bis 90 °C erschmilzt und ein Modifikationsgemisch mit einer unreproduzierbaren Zusammensetzung nach der Entfernung des Kristallwassers entsteht.

Im Laufe unserer Versuche wurde es aber überraschenderweise gefunden, daß eine ausgezeichnete Möglichkeit sich ergibt, die Modifikation Cimetidin-H-(M-1) in einem industriellen Maßstabe umzuwandeln, wenn die Wärmezufuhr in dem das Muster umgebenden Raume mittels eines strömenden Gases mit der entsprechenden 40 Temperatur ausgeführt wird.

Diese Erkenntnis ist darum unerwartet, da die Fachliteratur keine Belehrung über die Verwirklichung der Dehydratisierung von Cimetidin-monohydraten gibt. In der Mitteilung gemäß J. Pharm. Biomed. Anal. 3, 303 (1985) wird es nur angegeben, daß die Modifikation "H" (genannt auch M-1) unter Lichtwirkung oder nach Lagerung für mehrere Monate bei Raumtemperatur einem Wandel unterliegen kann, wodurch einige der für die 45 Modifikation "A" charakteristischen Bänder im Infrarotspektrum erscheinen. Gleichzeitig ist es wohl bekannt, daß die Modifikation "A" von Cimetidin bisher durch eine in einem wasserfreien, organischen Medium ausgeführte Umkristallisierung (siehe die oben zitierte GB-PS 1 543 238) oder durch eine Umkristallisierung aus einem wenig Wasser enthaltenden organischen Lösungsmittel (siehe die oben zitierte GB-PS 2 101 991) hergestellt werden konnte.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß Cimetidin-A aus Cimetidin-H (genannt auch Cimetidin-M-1) 50 durch eine einfach durchführbare Dehydratisierung hergestellt werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein neues Verfahren zur Herstellung der Modifikation "A" von Cimetidin aus der Modifikation "H" von Cimetidin (genannt auch Cimetidin-M-1). Für das erfindungsgemäße Verfahren ist es kennzeichnend, daß man die als Ausgangssubstanz verwendete Cimetidin-H-Modifikation (genannt auch Cimetidin-M-1) durch eine mit einem auf 40 bis 110 °C, bevorzugt auf 60 bis 100 °C 55 vorgeheizten, strömenden Gas ausgeführte Wärmezufuhr, vorzugsweise nebst der stetigen Beibehandlung des Kristallzustandes, dehydratisiert.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet man Luft, ein inertes Gas oder Stickstoff als ein Gas zur Dehydratisierung. Die Strömung des Gases sichert man durch einen Überdruck oder Vakuum. Es ist zweckmäßig, eine programmgesteuerte Anheizung zu verwenden. Der Wirkungsgrad der Drehydratisierung kann durch 60 mechanische Methoden (z. B. Rühren) oder Fluidisationstechnik verbessert werden.

Das als Ausgangssubstanz verwendete Cimetidin-H kann man in der Weise, wie es in der oben zitierten GB-PS 2 101 991 beschrieben ist (durch den Ausschluß organischer Lösungsmittel), bzw. in einer dort

beschriebenen Weise durch die wäßrige Umkristallisierung irgendeiner Cimetidin-Modifikation unter Anwendung einer raschen Abkühlung erhalten. Nach unseren Erfahrungen ist es vorzüglich, zwecks der Verbesserung des Wirkungsgrades der Dehydratisierung von einem homodispersen oder beinahe homodispersen System auszugehen. Die Korngrößen können durch Sieben eingestellt werden. Das erfindungsgemäße Verfahren kann man auch mit einem nutsch- oder zentrifugenfeuchten Cimetidin-H durchführen, dessen Wassergehalt von dem Medium der Kristallisierung stammt. In diesen Fällen führt man die Trocknung des Cimetidin-H durch eine programmgesteuerte Anheizung in einem verhältnismäßig niedrigen Temperaturintervall (bei 40 bis 50 °C) aus, und dann kann das Modifikationsumwandlung ergebende, erfindungsgemäße Verfahren in einem einzigen Schritt mittels einer bei stufenweise gesteigerter Temperatur vollführten Behandlung verwirklicht werden.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens können wie folgt zusammengefaßt werden:

1) Ein Endprodukt von ausgezeichneter, den Vorschriften der Arzneibücher entsprechender Qualität wird erhalten.

2) Es ist nicht nötig, teure, feuer- und explosionsgefährliche organische Lösungsmittel anzuwenden, wodurch die Regeneration der Lösungsmittel auch ausgeschaltet werden kann.

3) Die Verwirklichung des Verfahrens benötigt keine besondere Einrichtung, sogar kann man die industrielle Verwirklichung auch in der Weise durchführen, daß man die gemäß der GB-PS 2 101 991 hergestellte, kristallisierte Ausgangssubstanz (Cimetidin-H) nach Filtration, bzw. nach Zentrifugieren durch eine programmgesteuerte Anheizung unmittelbar trocknet, bzw. dehydratisiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im folgenden an Hand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Aus der Modifikation "H" von Cimetidin (Herstellung siehe in der GB-PS 2 101 991) siebt man Siebenfraktionen und füllt 50 g Cimetidin-H der Fraktion mit einem Korndurchmesser von 0,25 bis 0,125 mm in ein Rohr mit einer Länge von 40 cm und mit einem Durchmesser von 5 cm, das unten mit einem dichten Siebgewebe geschlossen und oben mit einem Saugstutzen versehen ist. In den Röhrenteil unter dem Siebgewebe montiert man einen Thermometer und ebenda wird auch die Heizvorrichtung angeschlossen, die zur Herstellung der Luft mit der entsprechenden Temperatur geeignet ist.

Den oberen Saugstutzen des Rohres schließt man mittels des Einschaltens eines Laboratoriumsstaubscheiders zur Netzvakuumleitung an. In dem mittleren Teile des Rohres verwendet man eine Umhüllung mit einer Aluminiumfolie, um die Wärmeverluste zu vermindern.

In der auf diese Weise zusammengestellten und geschlossenen Vorrichtung beginnt man die Dehydratisierung des eingewogenen Cimetidin-H (M-1) unter Schweben mit der Bewahrung, daß die Luftströmung nicht zu stark und nicht zu schwach sein soll. Nach Stabilisierung des Fluidzustandes stellt man die Temperatur der eintretenden Luft auf 70 °C ein, und hält eine Stunde lang auf der selben Temperatur innerhalb der Grenzen von ± 3 °C. Nach einer Stunde wird die Temperatur der eintretenden Luft, wie oben beschrieben, auf 80 °C eingestellt und nach einer weiteren Stunde auf 90 °C erhöht. Mittels isothermer Perioden von je einer Stunde steigert man die Temperatur der in das Rohr strömenden Luft bis auf 110 °C und kühlt dann das System nach einer weiteren Stunde mittels der Durchströmung von Luft mit Zimmertemperatur unter 70 °C ab. Dann wird die Substanz von dem Fluidisierungsrohr ausgenommen, deren Bänder im Infrarotspektrum durch die folgende Angabenreihe charakterisiert sind:

(cm^{-1}): 3401, 3226s, 3142s, 3098, 3051, 3038, 2995, 2943, 2898, 2621, 2298, 2237, 2178s, 1662, 1623s, 1588s, 1502, 1466, 1454s, 1443, 1422, 1403, 1388s, 1347s, 1308, 1283, 1243, 1228, 1204s, 1156s, 1124, 999, 954s, 864, 842, 832, 800, 764, 755, 743, 716, 688s, 667s, 635s, 603, 560, 534, 428, 418
("s" bedeutet: signifikante Spitze).

Das Gewicht des so erhaltenen Cimetidin-A-Produktes beträgt 32,7 g. Von dem Staubscheider gewinnt man 11,8 g Substanz zurück, die morphologisch nicht einheitlich ist und auf den Anfang des Prozesses recycelt werden kann.

Beispiel 2

3,4 g Cimetidin-H (M-1) (das 1,6 % Wasser über dem Kristallwasser enthält) setzt man in einer Kristallisierschale in einen Raum, in den man Luft von 62 bis 64 °C einströmt. Nach einem Lufteinblasen von 3 Stunden nimmt man die Substanz aus, die gewogen wird.

So erhält man 3,12 g Cimetidin-A (Schmp. 140-141 °C), dessen Infrarotspektrum mit dem des im Beispiel 1 angegebenen Produktes übereinstimmt.

PATENTANSPRÜCHE

5

- 10 1. Verfahren zur Herstellung der Modifikation "A" von Cimetidin (N-Cyano-N'-methyl-N''-2-(5-methylimidazol-4-yl)methylthio/ethyl/guanidin) aus der Modifikation Cimetidin-H (genannt auch Cimetidin-M-1), **dadurch gekennzeichnet**, daß man die als Ausgangssubstanz verwendete Cimetidin-H-Modifikation (genannt auch Cimetidin-M-1) durch eine mit einem auf 40 bis 110 °C, bevorzugt auf 60 bis 100 °C vorgeheizten, strömenden Gas ausgeführte Wärmezufuhr, vorzugsweise nebst der stetigen Beibehaltung des Kristallzustandes, dehydratisiert.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Luft, ein inertes Gas oder Stickstoff als dehydratisierendes Gas verwendet.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Strömung des dehydratisierenden Gases durch die Anwendung eines Überdruckes oder Vakuum sichert.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Dehydratisierung mit einer homodispersen Ausgangssubstanz ausführt.
- 25 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die zu dehydratisierende Substanz durch Fluidisation oder Rühren in Bewegung hält.