



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

245258

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 405/14

(22) Přihlášeno 27 02 80
(21) PV 5331-82
(32) (31)(33) Právo přednosti od 29 03 79
(WP C 07 D/235 637) DD
(89) 209 356, DD
(40) Zveřejněno 14 02 85
(45) Vydáno 15 06 87

(75)

Autor vynálezu

LEHMANN DIETER dr.; FAUST GOTTFRIED dr.; PÖPEL WERNER dr.;
FIEDLER WERNER dr.; RADEBEUL; DIETZ GÜNTHER dr., DRESDEN (DD)

(54) Způsob výroby krystalické alfa-formy hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl) piperazinu

Krystalickou α -formu hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu je možno získat tak, že k roztoku nebo suspenzi 1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu v dimetylsulfoxidu, dimetylformamidu nebo v alkoholech se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo ve směsích dimetylsulfoxidu a dimetylformamidu nebo s aromatickými uhlovodíky jako je benzen a toluen, s halogenovanými alifatickými uhlovodíky jako je chloroform nebo tetrachlormetan, s ketony jako acetone, s étery jako je dioxan nebo s alkoholy se 2 až 4 atomy uhlíku, se přidá chlorovodík nebo roztok chlorovodíku v příslušném rozpouštědle jako je metanol, etanol, isopropanol nebo dioxan při teplotě 40 až 95 °C a vznikající krystalická α -forma hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu se nechá vykrystalizovat v případě potřeby za míchání roztoku, v případě potřeby za chlazení roztoku.

Область применения изобретения

Изобретение касается способа производства кристаллической α -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина формулы

Это соединение может применяться для лечения гипертонии.

α -форма представляет собой специальную кристаллическую модификацию этого соединения, отличающуюся относительно низкой

245258

гигроскопичностью. Благодаря этому свойству, позволяющему возможность более точной дозировки, эта модификация особенно пригодна для изготовления лекарственной формы. Само вещество еще известно под названием гидрохлорида працозина.

Характеристика известных технических решений

Из DD-PS I29 652 известен способ производства кристаллической α -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина, заключающийся в том, что нагревают кристаллическую β - или γ -форму соединения, менее пригодную для терапевтических целей, а также соответствующий гидрат или сольват в алифатическом или циклоалифатическом спиртовом растворе, содержащем примерно от пяти до семи атомов углерода, до температуры от 125 до 160° C до практически полного образования кристаллической α -формы.

Этот способ сильно зависит как от растворителей, так и от области температур, ибо на странице 7 DD-PS I29 652 в связи с этим стоит: "Если при проведении вышеописанного способа производства гидрохлорид працозина хоть и нагревается в таком спиртовом растворителе, как изоамиловый спирт, однако до температуры, немного не доходящей примерно до 125° C, или если он даже и нагревается до более высокой температуры в рамках выше названной области температур, предпочитаемой для получения α -формы гидрохлорида працозина, однако недостаточно долго, то полученный продукт состоит или из кристаллической полиморфной формы гидрохлорида працозина, обозначенной здесь как γ -форма, или из смеси α - и γ -форм".

Следующий недостаток этого способа заключается в том, что сырой гидрохлорид I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина, произведенный каким-либо путем, не получают непосредственно в кристаллической α -форме, а очистка гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина в любой кристаллической форме из-за ее

плохой растворимости почти во всех растворителях является очень дорогостоящей.

Сама по себе дорогостоящая, но необходимая очистка сырого гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина путем перекристаллизации включает тот дополнительный недостаток, что в зависимости от выбранных условий часто непосредственно не получают α -форму, предпочитаемую для терапевтических целей. Так в примере 3 DD-PS 129 652 описывается, что γ -форма получается из β -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина путем перекристаллизации из изоамилового спирта при нагревании раствора до 115°C . И наоборот, как приведено в примере 4 того же патента, нагреванием взвеси γ -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина также в изоамиловом спирте, однако до $130 - 132^{\circ}\text{C}$, получают α -форму.

Более выгодным способом очистки сырого гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина, полученного каким-либо путем, является получение из него свободного основания, легче поддающегося очистке путем перекристаллизации или другим способом, чем его гидрохлорид. Затем гидрохлорид можно получать из очищенного основания в этиловом спирте с раствором хлористого водорода в диэтиловом эфире в соответствии с DE-PS 22 22 231.

Недостатком этого способа производства является то, что необходимо очень большое количество растворителя (для растворения 1 весовой части основания I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина требуется примерно 150 весовых частей этилового спирта) и что в этих условиях кристаллическая α -форма гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина не образуется. Только после дополнительной операции, по DD-PS 129 652 путем нагревания в спирте, содержащем от 5 до 7 атомов углерода, можно получить кристаллическую α -форму.

245258

Цель изобретения

Изобретение позволяет производить чистую кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина в существенно упрощенных условиях, в частности при значительно более низких температурах и с меньшим количеством растворителей и тем самым с лучшим выходом относительно объема и времени.

Изложение существа изобретения

Задачей изобретения является производство чистой кристаллической α -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина существенно упрощенным способом.

В соответствии с настоящим изобретением к раствору или взвеси I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или спиртах с от 2 до 4 атомами углерода или в смесях диметилсульфоксида и диметилформамида друг с другом или с такими ароматическими углеводородами, как бензол или толуол, с такими галогенированными алифатическими углеводородами, как хлороформ или четыреххлористый углерод, такими кетонами, как ацетон, такими простыми эфирами, как диоксан, или спиртами с от 2 до 4 атомами углерода прибавляют хлористый водород или раствор хлористого водорода в таком подходящем для этого растворителе, как метанол, этанол, изопропанол или диоксан при температуре от 40 до 95° С и образующуюся кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина оставляют выкристаллизовываться в случае необходимости при перемешивании и, если необходимо, то и при охлаждении.

При этом может оказаться выгодным ускорение кристаллизации α -формы внесением затравки.

В случае применения смесей растворителей количественное соотношение компонентов может колебаться в широких пределах. Особенно выгодными оказались смеси в соотношениях 10:1 до 1:10.

Особенно выгодными растворителями являются диметилсульфоксид и диметилформамид, а также смеси их с другими вышеназванными растворителями.

Для производства кристаллической α -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина в общем достаточно эквимольное количество хлористого водорода или раствора хлористого водорода в органическом растворителе, однако также возможно применение избытка хлористого водорода, например от 5 до 10 %.

Реакция до полного образования желаемой α -формы в зависимости от температуры и применяемого растворителя может длиться от 2 до 20 часов. Например, в области температур от 50 до 70° С и в присутствии одного диметилсульфоксида или одного диметилформамида или их смесей с другими растворителями в общем достаточно от 2 до 6 часов.

Определение момента, в который практически полностью образовалась кристаллическая α -форма гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина в реакционной смеси, проводится принятыми в технике методами, например спектроскопическим исследованием проб.

Примеры осуществления изобретения

В последующих примерах всегда получалась кристаллическая α -форма гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина (I). Определение структуры кристаллов во всех случаях проводилось спектроскопическими исследованиями проб, еще влажных от растворителя, в инфракрасной области. Сушка I проводилась при температурах от 110 до 120° С.

Пример 1:

К профильтрованному раствору 9,6 г (0,025 моля) I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина (II) в 48 мл диметилсульфоксида прибавляют 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,026 моля HCl) и 48 мл изопропанола. Смесь нагревают 2 часа при 79° С. После охлаждения продукт отсасывают на стеклянном фильтре и промывают изопропанолом и ацетоном. После сушки при от 110 до 120° С получают 9,2 г I (87,6 %).

Пример 2:

Аналогично примеру 1 из 9,6 г II, 48 мл диметилсульфоксида, 48 мл четыреххлористого углерода и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,026 моля HCl) нагреванием при 82° С в течение 2 часов получают 8,8 г I (83,8 % теоретического выхода).

Пример 3:

Аналогично примеру 1 из 9,6 г II, 48 мл диметилсульфоксида, 48 мл ацетона и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,026 моля HCl) нагреванием до 73° С в течение 2 часов получают 9,2 г I (88,6 % теоретического выхода).

Пример 4:

9,6 г II растворяют при нагревании в 48 мл диметилсульфоксида и раствор просасывают через стеклянный фильтр. Пропускают сухой газообразный хлористый водород при комнатной температуре до значения рН 6. После этого смесь нагревают при 50° С в течение 4 часов. После охлаждения выкристаллизованный продукт отсасывают на стеклянном фильтре и последовательно промывают толуолом и ацетоном. Выход: 8,9 г I (84,8 % теоретического выхода).

Пример 5:

К раствору 19 г II (0,05 моля) в 95 мл диметилсульфоксида при температуре 50° С прибавляют 8 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,05 моля HCl) и вводят как затравку небольшое количество кристаллов гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина. Смесь перемешивают при 50° С в течение 4 часов и оставляют ее стоять на ночь при комнатной температуре. Переработку проводят как описано в примере 4.

Выход: 17,2 г I (81,9 % теоретического выхода).

Пример 6:

Аналогично примеру I из 9,6 г II (0,025 моля), 48 мл диметилсульфоксида, 48 мл толуола и 7,8 мл раствора хлористого водорода в диоксане (0,026 моля HCl) при нагревании при 60° С в течение 6 часов получают 9,7 г I (92,4 % теоретического выхода).

Пример 7:

Аналогично примеру I из 9,6 г II (0,025 моля), 48 мл диметилсульфоксида, 48 мл толуола и 4,4 мл раствора хлористого водо-

рода в изопропанолe (0,026 моля HCl) нагреванием при 60°C в течение 6 часов получают 8,7 г I (82,9 % теоретического выхода).

Пример 8:

К полученному и профильтрованному при 90°C раствору 9,6 г II (0,025 моля) в 70 мл диметилформамида при перемешивании и температуре 50°C в течение 45 минут по каплям прибавляют 4 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,025 моля HCl). После этого смесь перемешивают при 50°C в течение 4 часов. Переработку проводят соответственно примеру 4. Выход: 8,05 г I (76,7 % теоретического выхода).

Пример 9:

Аналогично примеру I из 9,6 г II (0,025 моля), 48 мл диметилсульфоксида, 48 мл толуола и 5,4 мл раствора хлористого водорода в метанолe (0,026 моля HCl) нагреванием при 60°C в течение 6 часов получают 9,8 г I (93,3 % теоретического выхода).

Пример 10:

К взвеси 9,6 г II (0,025 моля) в смеси 10 мл диметилсульфоксида и 90 мл безводного этанола при перемешивании прибавляют 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,026 мл HCl) и смесь нагревают при температуре от 60 до 65°C в течение 2 часов. После охлаждения продукт отсасывают, промывают ацетоном и сушат.

Выход: 9,7 г I (92,4 % теоретического выхода).

Пример II:

Аналогично примеру IO из 9,6 г II в смеси IO мл диметилсульфоксида, 90 мл изопропанола и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропаноле (0,026 моля HCl) нагреванием при 60 - 65° С в течение 5 часов получают 9,9 г I (94,3 % теоретического выхода).

Пример I2:

Аналогично примеру IO из 9,6 г II в смеси IO мл диметилсульфоксида, 90 мл четыреххлористого углерода и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропаноле (0,026 моля HCl) нагреванием при 60 - 65° С в течение 6 часов получают 9,7 г I (92,4 % теоретического выхода).

Пример I3:

Аналогично примеру IO из 9,6 г II в смеси IO мл диметилсульфоксида, 90 мл ацетона и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропаноле (0,026 моля HCl) нагреванием при 60 - 65° С в течение 4 часов получают 9,6 г I (91,4 % теоретического выхода).

Пример I4:

Аналогично примеру IO из 9,6 г II в смеси IO мл диметилсульфоксида, 90 мл хлороформа и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропаноле (0,026 моля HCl) нагреванием при 60 - 65° С в течение 5 часов получают IO г I (95,2 % теоретического выхода).

Пример I5:

Аналогично примеру IO из 9,6 г II в смеси IO мл диметилсульфоксида, 90 мл бензола и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропаноле (0,026 моля HCl) нагреванием при 60 - 65° С в течение 5 часов получают 9,6 г I (91,4 % теоретического выхода).

245258

Пример I6:

Аналогично примеру I0 из 9,6 г II в смеси I0 мл диметилсульфоксида, 90 мл толуола и 4,4 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,026 моля HCl) нагреванием при 60 - 65° C в течение 3 часов получают 9,7 г I (92,4 % теоретического выхода).

Пример I7:

Аналогично примеру I0 из 9,6 г II в I00 мл безводного этанола нагреванием с 6 мл раствора хлористого водорода в изопропанолe (0,025 моля HCl) при 60 - 65° C в течение 2 часов получают 10,1 г I (96,2 % теоретического выхода).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения кристаллической α -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина реакцией I-4(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина с HCl и нагреванием гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина в органическом растворителе при повышенных температурах до практически полного образования кристаллической α -формы, характеризующийся тем, что к раствору или взвеси I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или спиртах с от 2 до 4 атомами углерода или в смесях диметилсульфоксида и диметилформамида друг с другом или с такими ароматическими углеводородами, как бензол или толуол, с такими галогенированными алифатическими углеводородами, как хлороформ или четыреххлористый углерод, такими кетонами, как ацетон, такими простыми эфирами, как диоксан, или спиртами с от 2 до 4 атомами углерода прибавляют хлористый водород или раствор хлористого водорода в таком подходящем для этого растворителе, как метанол, этанол, изопропанол или диоксан при температуре от 40 до 95° С и образующуюся кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина оставляют выкристаллизовываться в случае необходимости при перемешивании и, если необходимо, то и при охлаждении.

АННОТАЦИЯ

Кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина можно получать таким путем, что к раствору или взвеси I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или спиртах с от 2 до 4 атомами углерода или в смесях диметилсульфоксида и диметилформамида друг с другом или с такими ароматическими углеводородами, как бензол или толуол, с такими галогенированными алифатическими углеводородами, как хлороформ или четыреххлористый углерод, такими кетонами, как ацетон, такими простыми эфирами, как диоксан, или спиртами с от 2 до 4 атомами углерода прибавляют хлористый водород или раствор хлористого водорода в таком подходящем для этого растворителе, как метанол, этанол, изопропанол или диоксан, при температуре от 40 до 95° С и образующуюся кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина оставляют выкристаллизовываться в случае необходимости при перемешивании и, если необходимо, то и при охлаждении.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby krystalické α -formy hydrochloridu 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu reakcí 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu s HCl a zahříváním hydrochloridu 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu v organickém rozpouštědle při zvýšené teplotě do vzniku krystalické α -formy, vyznačující se tím, že k roztoku nebo suspenzi 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu v dimetylsulfoxidu, dimetylformamidu nebo alkoholu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo ve směsi dimetylsulfoxidu a dimetylformamidu nebo s aromatickými uhlovodíky jako je benzen nebo toluen, s halogenovanými alifatickými uhlovodíky jako je chloroform, nebo tetrachlormetan, ketony jako je aceton, étery jako je dioxan, nebo s alkoholy se 2 až 4 atomy uhlíku se přidá chlorovodík nebo roztok chlorovodíku v rozpouštědle jako je metanol, etanol, isopropanol nebo dioxan při teplotě 40 až 95 °C a vznikající krystalické α -forma hydrochloridu 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu se nechá vykrystalizovat v případě potřeby za míchání roztoku, nebo v případě potřeby za chlazení roztoku.

Uznáno vynálezem na základě výsledků expertizy, provedené Úřadem pro vynálezeectví a patentnictví, Berlín, DD.