



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900562947
Data Deposito	13/12/1996
Data Pubblicazione	13/06/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

FORMA CRISTALLINA DEL DOXAZOSIN MESILATO E PROCESSO PER LA SUA PRODUZIONE

B096A 000657

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

**FORMA CRISTALLINA DEL DOXAZOSIN MESILATO E PROCESSO
PER LA SUA PRODUZIONE.**

a nome: ALFA CHEMICALS ITALIANA S.p.A.

Piazza della Repubblica n. 2

24122 Bergamo

Inventori designati: - *Cannata Vincenzo*

- *Piani Silvano*

- *Carrara Cristina*

- *Saguatti Stefano*

Dep. il **13 DIC. 1996** No.:

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

L'invenzione si riferisce ad una forma cristallina del doxazosin mesilato e ad un processo per la sua produzione per trattamento con acido metansolfonico a caldo del doxazosin sospeso in un solvente scelto tra gli alcoli, lineari o ramificati, da C₁ a C₆, gli esteri degli acidi carbossilici alifatici da C₁ a C₈ con gli alcoli, lineari o ramificati, da C₁ a C₈, i chetoni alifatici da C₃ a C₈ o loro miscele.

AMBITO DELL'INVENZIONE

Il composto 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina è internazionalmente noto sotto il

nome di **doxazosin**. Questo composto, unitamente ai sali farmaceuticamente accettabili, è stato descritto nel brevetto statunitense US 4,188,390. Il prodotto è stato studiato come farmaco antiipertensivo ed è stato successivamente commercializzato in tutto il mondo sotto vari marchi, in Italia e Stati Uniti sotto il marchio CARDURA®, sotto forma salificata con l'acido metansolfonico denominata doxazosin mesilato, la cui sintesi e le cui caratteristiche chimico-fisiche non risultano essere mai state divulgate.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

L'oggetto della presente invenzione è costituito da una forma cristallina della 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina monometansolfonata, denominata doxazosin mesilato e da un processo per la sua produzione.

Questa forma cristallina è stata caratterizzata attraverso tre tipi di tecniche analitiche strutturali: diffrazione di polvere ai raggi X, spettro IR e analisi termica differenziale.

La tecnica di diffrazione di polveri ai raggi X è stata eseguita con un diffrattometro per polveri automatico Philips tipo PW1050, controllato da una unità PW1710, con geometria Bragg-Brentano, mediante radiazione CuK_α monocromatica (lunghezza d'onda 1,54060Å, 40 kV e 40 mA) con intervallo di scansione 3-40 in 2θ in gradi, passo angolare 0,02 gradi e tempo di scansione 1,25 secondi per passo angolare ed a temperatura ambiente. I campioni sono stati preparati a secco tramite leggera macinazione in mortaio di agata senza compressione.



Nel diffrattogramma della figura 1 vengono riportate le intensità dei raggi X diffratti (counts) in funzione dell'angolo di diffrazione 2θ .

Gli angoli di diffrazione 2θ maggiormente significativi, con un'approssimazione di $\pm 0,2^\circ$, ottenuti nella diffrazione di polvere ai raggi X, sono i seguenti: $7,67^\circ$; $8,30^\circ$; $9,76^\circ$; $10,91^\circ$; $11,61^\circ$; $14,70^\circ$; $15,28^\circ$; $17,05^\circ$; $17,93^\circ$; $23,51^\circ$ e $30,48^\circ$.

Lo spettro IR, riportato nella figura 2, è stato eseguito con uno spettrofotometro FT-IR Perkin Elmer 6100 su campioni contenenti lo 0,3% di prodotto in KBr e con registrazione tra 4400 e 600 cm^{-1} .

L'analisi termica differenziale, con il termogramma riportato nella figura 3, è stata eseguita con uno strumento DSC METTLER TA 4000, partendo da una temperatura iniziale di 50°C fino alla temperatura di 340°C e con una velocità di scansione pari a $5^\circ\text{C}/\text{min}$. L'analisi è stata effettuata su di un crogiolo bucato contenente una quantità di sostanza compresa tra 4 e 6 mg. Il prodotto mostra una temperatura di fusione di $270^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$.

Il processo per la produzione della forma cristallina sopra definita inizia con il sospendere la 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina in un solvente scelto tra gli alcoli, lineari o ramificati, da C_1 a C_6 , gli esteri degli acidi carbossilici alifatici da C_1 a C_8 con gli alcoli, lineari o ramificati, da C_1 a C_8 , i chetoni alifatici da C_3 a C_8 o loro miscele e con il riscaldare la risultante sospensione ad una temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione sotto agitazione e opzionalmente sotto atmosfera di azoto.

In un aspetto preferito dell'invenzione il solvente è scelto tra metanolo, etanolo, isopropanolo, n-butanolo, n-butile acetato, acetone, metilisobutilchetone o loro miscele e la quantità in volume di solvente è compresa tra 5 e 15 volte rispetto al peso della 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina.

Alla sospensione, sotto agitazione e opzionalmente sotto atmosfera di azoto, vengono aggiunti da 0,95 a 1,05 equivalenti di acido metansolfonico rispetto alla 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-china-zolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina, mantenendo la temperatura tra 50°C e la temperatura di ebollizione.

Al termine dell'aggiunta la miscela di reazione viene ulteriormente scaldata ad una temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione per un periodo di tempo compreso tra 10 minuti e 3 ore e, opzionalmente, il solvente viene parzialmente distillato.

La sospensione viene quindi raffreddata a temperatura compresa tra 0°C e 20°C sotto agitazione, opzionalmente sotto atmosfera di azoto, e filtrata. Il solido cristallino viene lavato con il solvente ed essiccato in stufa sotto vuoto ad una temperatura compresa tra 50°C e 75°C per un periodo di tempo compreso tra 12 e 24 ore.

Gli esempi sotto riportati debbono essere considerati come una ulteriore illustrazione dell'invenzione e non come una sua limitazione.

ESEMPIO 1

In un reattore munito di camicia di riscaldamento, agitatore e colonna per refrigerazione, vengono sospesi, sotto atmosfera d'azoto, 40 g di 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina in 400 ml di etanolo e sotto agitazione la sospensione viene riscaldata a 55°C e quindi viene addizionata di 8,8 g di acido metansolfonico. La massa di reazione viene mantenuta a 60°C per 1 ora, quindi viene raffreddata a 5°C sotto agitazione e filtrata. Il solido viene lavato con 90 ml di etanolo ed essiccato per 24 ore in stufa sotto vuoto alla temperatura di 50°C.

Si ottengono 46 g di cristalli di 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina monometansolfonata con resa pari al 94,8%. Le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto ottenuto vengono riportate nelle figure 1, 2 e 3.

ESEMPIO 2

Nel reattore descritto nell'esempio 1 vengono sospesi 150 g di 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina in 1500 ml di n-butanolo e sotto agitazione la miscela viene scaldata fino a 90°C e quindi viene addizionata di 33,5 g di acido metansolfonico. La massa di reazione viene mantenuta a 90°C per 15 minuti, quindi raffreddata a 5°C sotto agitazione e filtrata. Il solido viene lavato con 200 ml di n-butanolo ed essiccato per 24 ore in stufa sotto vuoto alla temperatura di 55°C.

Si ottengono 171,6 g di cristalli di 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina mo-

metansolfonata con resa pari al 94,3%. Il prodotto presenta le stesse caratteristiche chimico-fisiche del prodotto descritto nell'esempio 1.

ESEMPIO 3

In una miscela costituita da 40 ml di metanolo e 75 ml di n-butile acetato vengono sospesi 11,64 g di 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina. La sospensione viene riscaldata alla temperatura di ebollizione e nel periodo di 30 minuti vengono aggiunti 23,86 ml di una soluzione metanolica al 10% (p/v) di acido metansolfonico e si mantiene la miscela all'ebollizione per un'altra ora. Quindi si distilla parzialmente la miscela solvente fino a che si raggiunge una temperatura di distillazione pari a 95°C. La sospensione viene quindi raffreddata a 20°C sotto atmosfera di azoto e filtrata. Il solido cristallino viene lavato con 15 ml di n-butile acetato ed essiccato in stufa sotto vuoto a 70°C per 12 ore ottenendo 12,2 g di prodotto avente le stesse caratteristiche chimico-fisiche del prodotto descritto nell'esempio 1 con una resa pari all' 86,4%.

ESEMPIO 4

La prova dell'esempio 3 viene ripetuta sostituendo il n-butile acetato con i seguenti solventi: acetone, resa pari all' 88,9%; isopropanolo, resa pari al 94,6%; n-butanolo, resa pari al 95,4%; metilisobutilchetone, resa pari al 97,9%.

Tutti i prodotti ottenuti presentano le stesse caratteristiche chimico-fisiche del prodotto descritto nell'esempio 1.

RIVENDICAZIONI

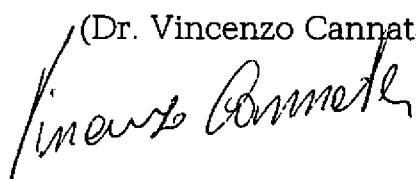
- 1) Forma cristallina della 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina monometansolfonata caratterizzata da angoli di diffrazione 2θ , nella diffrazione di polvere ai raggi X, avente i seguenti valori: $7,67^\circ \pm 0,2^\circ$; $8,30^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,76^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,91^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,61^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,70^\circ \pm 0,2^\circ$; $15,28^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,05^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,93^\circ \pm 0,2^\circ$; $23,51^\circ \pm 0,2^\circ$ e $30,48^\circ \pm 0,2^\circ$ e da un punto di fusione di $270^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$.
- 2) Processo per la produzione della forma cristallina della 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina monometansolfonata come definita nella rivendicazione 1, che comprende: **a)** scaldare, opzionalmente sotto atmosfera di azoto, a temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione una sospensione di 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina in un solvente scelto tra gli alcoli, lineari o ramificati, da C_1 a C_6 , gli esteri degli acidi carbossilici alifatici da C_1 a C_8 con gli alcoli, lineari o ramificati, da C_1 a C_8 , i chetoni alifatici da C_3 a C_8 o loro miscele e aggiungere sotto agitazione da 0,95 a 1,05 equivalenti di acido metansolfonico, mantenendo la temperatura tra 50°C e la temperatura di ebollizione; **(b)** continuare il riscaldamento ad una temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione per un periodo di tempo compreso tra 10 minuti e 3 ore, opzionalmente distillando parzialmente il solvente; **(c)** raffreddare, opzionalmente sotto

atmosfera di azoto, a temperatura compresa tra 0°C e 20°C la sospensione sotto agitazione, filtrarla, lavare il solido con il solvente ed essiccarlo in stufa sotto vuoto ad una temperatura compresa tra 50°C e 75°C per un periodo di tempo compreso tra 12 e 24 ore.

- 3)** Processo secondo la rivendicazione 2 caratterizzato dal fatto che il solvente è scelto tra metanolo, etanolo, isopropanolo, n-butanolo, n-butile acetato, acetone, metilisobutilchetone o loro miscele e che la quantità in volume di solvente è compresa tra 5 e 15 volte rispetto al peso della 1-(4-amino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-2-il)carbonil]piperazina.

ALFA CHEMICALS ITALIANA S.p.A.

(Dr. Vincenzo Cannata)



UFFICIO PROVINCIALE INDUSTRIA
COMMERCIO E ARTIGIANATO
DI BOLOGNA

ALFA CHEMICALS ITALIANA S.p.A.

Dr. Vincenzo Cannata

Vincenzo Cannata

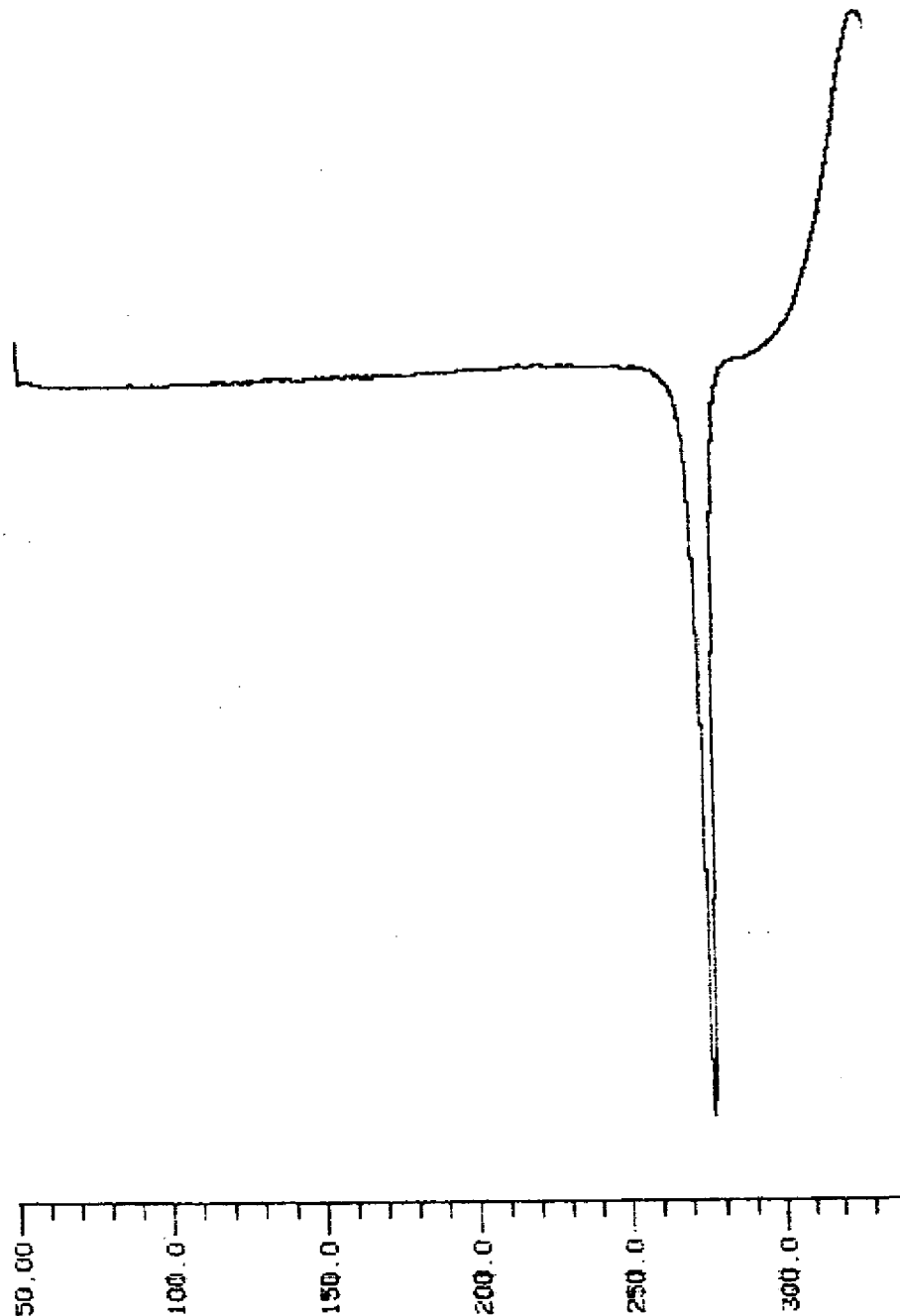


FIGURA 3

Temperatura (° C)

B096A 000657



UFFICIO PROVINCIALE INDUSTRIA
COMMERCIO E ARTIGIANATO
DI BOLOGNA
UFFICIO TECNICO
DI BOLOGNA

Vincenzo Cannata

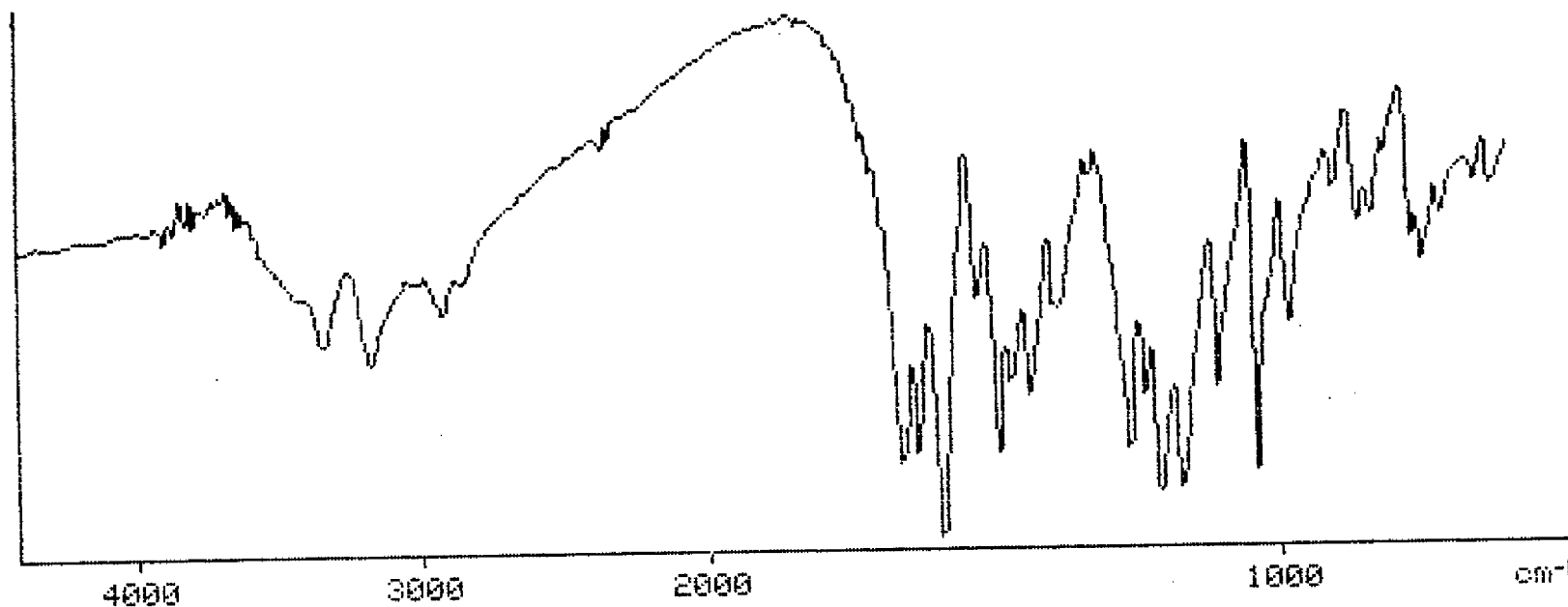


FIGURA 2

B096A 000657

Dr. Vincenzo Cannata



**UFFICIO PROVINCIALE DI STATISTICA
E COMMERCIO E INDUSTRIA
DI BELLUNO**
UFFICIO
12. EUROSTAT