



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 01 157 T2 2004.09.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 268 468 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 01 157.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB01/00244**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 908 029.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/064672**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.09.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/14**

A61K 31/505, A61P 13/08

(30) Unionspriorität:

0005200 03.03.2000 GB

0015900 28.06.2000 GB

(73) Patentinhaber:

Pfizer Inc., New York, N.Y., US

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BASFORD, Patricia Ann, Sandwich, Kent CT13
9NJ, GB; HODGSON, Paul Blaise, Sandwich, Kent
CT13 9NJ, GB**

(54) Bezeichnung: **4-AMINO-6,7-DIMETHOXY-2-(5-METHANSULFONAMIDO-1,2,3,4-TETRAHYDROISOCHE-
NOL-2-YL)-5-(2-PYRIDYL)CHINAZOLINE MESYLAT UND POLYMORPHS**

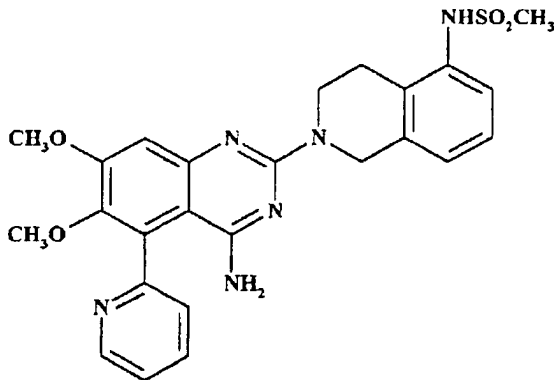
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Salz, das in der Therapie verwendbar ist. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolinmesylat, Verfahren zu dessen Herstellung, dessen Verwendungen und Zusammensetzungen, die dasselbe enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft auch einen neuen, nicht hydratisierten Polymorph der freien Base.

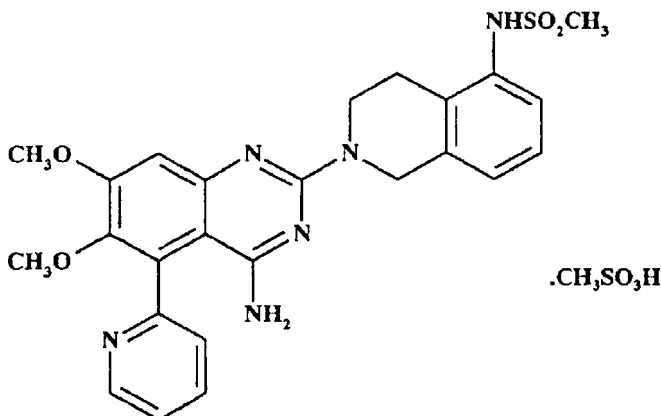
[0002] 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin hat die Formel



und wird in WO 98/30560 (siehe Beispiel 19) als bei der Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie verwendbar offenbart. Die Anmeldung führt allgemein pharmazeutisch verträgliche Salze an und erwähnt die Hydrochlorid-, Hydrobromid- und Phosphatsalze.

[0003] Leider zeigt 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin einige nachteilige physikalische Eigenschaften. Es wurde nun bekannt, dass es in einer Vielzahl von verschiedenen Formen vorkommt. In einigen Fällen ist seine Löslichkeit in Wasser eher niedrig und es ist kaum reproduzierbar in der gleichen Form herzustellen, wobei es manchmal in hydratisierter Form erhalten wird. Außerdem wurde gefunden, dass einige Formen der freien Base ziemlich hygroskopisch sind. Diese Eigenschaften sind für die Entwicklung einer Arzneisubstanz nachteilig, da insbesondere eine konsistente Materialqualität reproduzierbar hergestellt werden muss, um gesetzlichen Erfordernissen zu genügen.

[0004] Es wird nun das Mesylatsalz von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin der Formel



bereitgestellt.

[0005] Diese Substanz hat eine Vielzahl von unerwarteten Vorteilen gegenüber der freien Base und es wurde überraschend gefunden, dass sie eine einzigartige Kombination von Eigenschaften aufweist, welche sie für die Entwicklung als Arzneisubstanz ideal machen.

[0006] Der Fachmann weiß, dass „Mesylat“ ein alternativer Begriff für „Methansulfonat“ ist.

[0007] Das Mesylatsalz hat einen hohen Schmelzpunkt und ist ein kristalliner Feststoff, der keine hydratisierten oder solvatisierten Formen zeigt. Es ist isomorph, das heißt es liegt in einer einzigen polymorphen Form vor und zeigt gute Stabilität gegenüber einem breiten Bereich von Zuständen, beispielsweise hohe Lichtintensität. Es hat annehmbare Löslichkeits- und Auflösungseigenschaften und kann wirtschaftlich hergestellt und verarbeitet werden, unter Bereitstellung geeigneter fester Dosierungsformen des Arzneistoffs. Seine Hygroskopizität ist wesentlich niedriger als die der freien Base (getestet als sein Polymorph mit einem Schmelzpunkt von 198°C) über einen breiten Bereich von relativer Luftfeuchtigkeit. Das Mesylatsalz ist monomorph und bildet

keine Hydrate; diese beiden Merkmale sind vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere des Mesylatsalzes.
 [0008] Tabellen 1 bis 3 zeigen die physikalischen Eigenschaften von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolinmesylat und einigen freien Basenformen.

Tabelle 1
 Physikalische Eigenschaften des Mesylatsalzes

Form	Schmelzpunkt (°C)	Kristallinität	Hygroskopizität % (Gewicht/Gewicht) 90% RH
Mesylatsalz	279	kristallin	1,1

Tabelle 2
 Löslichkeit des Mesylatsalzes und freie Basenformen (Mikrogramm/ml)

Lösungsmittel	Freie Base (Fp. 198°C)	Hydratisierte Form der freien Base	Mesylatsalz
Wasser bei 22°C	420	12	880
0,9% Natriumchlorid bei 22°C	36	4	120

Tabelle 3
 Hygroskopizität des Mesylatsalzes und freie Basenformen

Form	Feuchtigkeitssorption (% Gewicht/Gewicht bei 30°C und 45% RH)
Freie Base (Fp. 198°C)	1,39
Hydratisierte Form der freien Base	11,24
Mesylatsalz (Fp. 279°C)	0,56

[0009] Eine Vielzahl von wasserfreien kristallinen Formen von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin (die freie Base) werden hierin offenbart. Diese wasserfreien Polymorphe werden in der nachstehenden Tabelle 4 als Form A, Form B, Form C und Form E bezeichnet. Form D, welche zum Vergleich wiedergegeben wird, ist die hydratisierte Form und liegt als ein Dihydrat vor.

Tabelle 4
 Polymorphe Formen der freien Base

Form	Schmelzpunkt (°C)	Kristallinität	Hygroskopizität % (Gewicht/Gewicht) bei 90% RH
Form A	198	kristallin	2,2
Form B	218	kristallin	0,27
Form C	147	kristallin	-
Form D	229	kristallin	0,045
Form E	kein	kristallin	12,8

[0010] Bei Entwässerung wird die hydratisierte Form (Form D) amorph.

[0011] Die wasserfreien polymorphen Formen der Erfindung sind auch wesentlich weniger hygroskopisch, als die hydratisierte freie Basenform. Von diesen haben Formen B und E hohe Schmelzpunkte und niedrige Hygroskopizität.

[0012] Die Erfindung stellt Form E, eine Probe davon enthält mehr als 90% einer einzelnen polymorphen Form, bereit. Vorzugsweise enthält eine Probe von Form E mehr als 99% einer einzelnen polymorphen Form.

[0013] Es wird nun angenommen, dass die feste Form von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonami-

do-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin, hergestellt ursprünglich gemäß dem Verfahren von WO 98/30560 (siehe Beispiel 19) ein Gemisch von Formen B und E, vermutlich im Verhältnis 1 : 1 (basierend auf verschiedenem Differentialscannigkalorimetrieversuch), der scharfe Endothermen bei 220 und 227°C zeigt) war. Nach der Erzeugung der stabilsten Form E in reiner Form ist es wahrscheinlich, dass diese Form beim Wiederholen der vorstehenden Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin vorwiegend dann erzeugt wird.

[0014] In den Umfang der vorliegenden Erfindung liegen auch radiomarkierte Derivate, andere isotope Formen und Tautomere von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz.

[0015] 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder als das Mesylatsalz besitzen pharmakologische Wirksamkeit bei Tieren. Es kann nun bei der Behandlung einer Vielzahl von Zuständen, einschließlich Hypertension, Herzinfarkt, männliche Erektionsfunktionsstörungen, Hyperlipidämie, Herzarrhythmie und gutartiger Prostatahyperplasie verwendet werden. Der letztere Zustand ist von stärkstem Interesse.

[0016] Somit wird gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz zur Verwendung als ein Arzneimittel und zur Verwendung bei der Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie bereitgestellt.

[0017] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Verwendung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie bereitgestellt.

[0018] 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz kann einzeln verabreicht werden, wird jedoch im Allgemeinen in Anmischung mit einem geeigneten pharmazeutischen Exciplienten, Verdünnungsmittel oder Träger, ausgewählt bezüglich des beabsichtigten Verabreichungsweges und der pharmazeutischen Standardpraxis, verabreicht.

[0019] Folglich wird gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Formulierung, die 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz einschließt, in Anmischung mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsmittel, Verdünnungsmittel oder Träger, bereitgestellt. Die Formulierung wird vorzugsweise weniger als 50 Gewichtsprozent 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz enthalten.

[0020] Beispielsweise kann 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylat oral, bukkal oder sublingual in Form von Tabletten, Kapseln, Ovuli, Elixieren, Lösungen oder Suspensionen verabreicht werden, die Aroma oder färbende Mittel enthalten können, für sofortige, verzögerte oder gesteuerte Freisetzungssapplikationen. Orale Verabreichung ist von besonderem Interesse. 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz kann auch über intracavernosale Injektion verabreicht werden.

[0021] Solche Tabletten können Exciplienten, wie mikrokristalline Zellulose, Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, zweibasiges Calciumphosphat und Glycin, Sprengmittel, wie Stärke (vorzugsweise Mais-, Kartoffel- oder Tapiokastärke), Natriumstärkeglycolat, Croscarmellosennatrium und bestimmte Komplexsilicate und Granulierungsbindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Saccharose, Gelatine und Akazia, enthalten. Zusätzlich können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Stearinsäure, Behensäure, Glycerylester und Talkum, eingeschlossen sein.

[0022] Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs können auch als Füllstoffe in Gelatinekapseln angewendet werden. Bevorzugte Exciplienten in dieser Hinsicht schließen Lactose, Stärke, eine Zellulose, Milchsucker oder Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht ein. Für wässrige Suspensionen und/oder Elixiere kann 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz mit verschiedenen Süßungs- oder Geschmacksmitteln, färbenden Stoffen oder Farbstoffen, mit emulgierenden und/oder suspendierenden Mitteln und mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Ethanol, Propylenglycol und Glycerin und Kombinationen davon kombiniert werden.

[0023] 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz kann auch parenteral, beispielsweise intravenös, intraarteriell, intraperitoneal, intrathekal, intraventrikulär, intrasternal, intracranial, intermuskulär oder subkutan, verabreicht werden oder kann durch Infusionstechniken verabreicht werden. Es wird am besten in Form einer sterilen, wässrigen Lösung, die andere Substanzen enthalten kann; beispielsweise ausreichend

Salze oder Glucose, um die Lösung mit dem Blut isotonisch zu machen, verabreicht werden. Die wässrige Lösung sollte geeigneterweise gepuffert sein (vorzugsweise auf einen pH-Wert von 3 bis 9), falls notwendig. Die Herstellung von geeigneten parenteralen Formulierungen unter sterilen Bedingungen wird leicht durch pharmazeutische Standardtechniken, die dem Fachmann gut bekannt sind, ausgeführt.

[0024] Zur oralen und parenteralen Verabreichung an menschliche Patienten wird der tägliche Dosierungsspiegel von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz, gewöhnlich etwa 0,01 bis 10 mg/kg (in einzelnen oder verteilten Dosen) und vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,05 mg/kg verabreicht, 1 bis 4 mal am Tag, betragen.

[0025] Somit können Tabletten oder Kapseln von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz etwa 0,1 mg bis 500 mg Wirkstoff zur Verabreichung einmal oder zwei- oder mehrmals, wie geeignet, enthalten. Der Arzt wird die tatsächliche Dosierung, die für den einzelnen Patienten besonders geeignet ist, in jedem Fall bestimmen und sie wird mit dem Alter, Gewicht und Reaktion des einzelnen Patienten schwanken. Die vorstehenden Dosierungen sind für den mittleren Fall beispielhaft. Es kann natürlich einzelne Fälle geben, wo höhere oder niedrigere Dosierungsbereiche vorkommen und solche liegen im Umfang dieser Erfindung.

[0026] 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz können ebenfalls intranasal oder durch Inhalation verabreicht werden und wird geeigneterweise in Form eines trockenen Pulverinhalators oder einer Aerosolspraydarreichung aus einem unter Druck gesetzten Behälter, Pumpe, Spray oder Sprüher mit der Verwendung eines geeigneten Treibmittels, beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, einem Hydrofluoralkan, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134A [Handelsmarke]) oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227EA [Handelsmarke]), Kohlendioxid oder anderem geeigneten Gas, freigesetzt werden. Im Fall eines unter Druck gesetzten Aerosols kann die Dosierungseinheit durch Bereitstellen eines Ventils zum Freisetzen einer abgemessenen Menge bestimmt werden. Der unter Druck gesetzte Behälter, Pumpe, Spray oder Sprüher können eine Lösung oder Suspension des Wirkstoffs, beispielsweise unter Verwendung eines Gemisches von Ethanol und dem Treibmittel als dem Lösungsmittel, das zusätzlich ein Gleitmittel, beispielsweise Sorbitantriöleat, enthalten kann, enthalten. Kapseln und Patronen (hergestellt beispielsweise aus Gelatine) zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert werden, so dass sie ein Pulvergemisch von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz und einer geeigneten Pulvergrundlage, wie Lactose oder Stärke, enthalten.

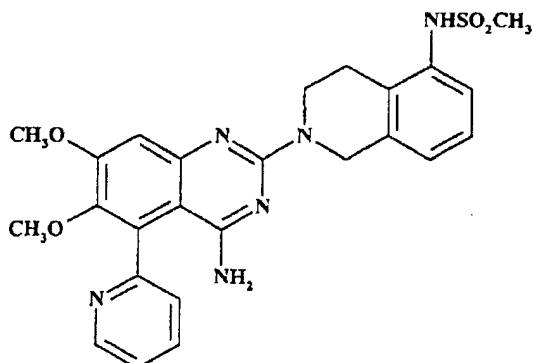
[0027] Aerosol oder Trockenpulverformulierungen sind vorzugsweise derart angeordnet, dass jede abgemessene Dosis oder „Stoß“ 20 µg bis 4 mg 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz zur Freigabe an den Patienten enthält. Die gesamte tägliche Dosis mit einem Aerosol wird im Bereich von 20 µg bis 20 mg liegen, die in einer einzelnen Dosis oder gewöhnlich mehreren in über den Tag verteilten Dosen verabreicht werden kann.

[0028] Alternativ kann 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz in Form eines Suppositoriums oder Pessars verabreicht werden oder kann örtlich in Form einer Lotions, Lösung, Creme, Salbe oder eines stäubenden Pulvers appliziert werden. 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz kann auch transdermal verabreicht werden, beispielsweise durch die Anwendung eines Hautpflasters. Es kann auch durch den Okularen Weg, insbesondere zur Behandlung des Auges, verabreicht werden.

[0029] Zur ophthalmischen Verwendung kann es als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH eingestellter, steriler Salzlösung oder vorzugsweise als Lösungen in isotonischer, pH eingestellter steriler Salzlösung, gegebenenfalls in Kombination mit einem Konservierungsmittel, wie einem Benzylalkoniumchlorid, formuliert werden. Alternativ kann es in einer Salbe, wie Petrolatum, formuliert werden.

[0030] Zur örtlichen Applikation auf die Haut kann 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz als eine geeignete Salbe, die den Wirkstoff suspendiert oder gelöst in beispielsweise einem Gemisch mit einem oder mehreren der Nachstehenden: Mineralöl, flüssigem Vaseline, weißem Vaseline, Propylenglycol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylenverbindung, emulgierendem Wachs und Wasser enthält, formuliert werden. Alternativ kann es als eine geeignete Salbe oder Creme, suspendiert oder gelöst in beispielsweise einem Gemisch von einem oder mehreren der Nachstehenden: Mineralöl, Sorbitanmonostearat, einem Polyethylenglycol, flüssigem Paraffin, Polysorbat 60, Cetylsterwachs, Cetylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser, formuliert werden.

[0031] Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin-mesylat, wie vorstehend definiert, bereit, das die Zugabe von Methansulfonsäure zu einer Suspension oder Lösung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin der Formel



in einem geeigneten Lösungsmittel und Sammeln des ausgefallenen Feststoffs umfasst.

[0032] Bevorzugte Merkmale des Verfahren schließen ein:

- Die Lösung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin wird bei einer Temperatur oberhalb Raumtemperatur vor der Zugabe der Methansulfonsäure gehalten und
- das verwendete Lösungsmittel ist ein Gemisch von Butanon und Wasser, beispielsweise ein 10 : 1 auf das Volumen Gemisch von Butanon und Wasser.

[0033] Das Verfahren kann besonders definiert werden als ein Verfahren, umfassend die Schritte von:

- Erhitzen einer Suspension von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Butanon/ Wasser unter Rückfluss;
- Zugeben von Butanon/Wasser bis eine Lösung erreicht ist;
- Kühlen der Lösung;
- Zugeben von Methansulfonsäure und
- Sammeln des erhaltenen Feststoffs durch Filtration.

[0034] In dem vorstehenden Verfahren ist es bevorzugt, dass 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin als Form von Form E, wie vorstehend definiert, vorliegt, obwohl etwas von dem gewünschten Produkt sich ungeachtet von der Ausgangsform ergeben sollte.

[0035] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können auch eine humane 5- α -Reduktaseinhibitorverbindung [siehe internationale Patentanmeldung WO-A-95/28397] enthalten oder 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in der Form von Form E, wie vorstehend definiert, oder dem Mesylatsalz könnte in einer pharmazeutischen Verpackung dargereicht auch eine humane 5- α -Reduktaseinhibitorverbindung, wie eine kombinierte Zubereitung von gleichzeitiger, getrennter oder aufeinander folgender Verwendung, enthalten.

[0036] Hinweise hierin zum Behandeln schließen heilende, palliative und prophylaktische Behandlung ein.

[0037] Die vier wasserfreien Polymorphe der freien Base, die isoliert wurden, wurden als Formen A, B, C und E gekennzeichnet. Die polymorphen Formen wurden durch Pulverröntgenbeugung (PXRD) zusammen mit dem Mesylatsalz charakterisiert.

[0038] Die Pulverröntgenbeugungsmuster wurden unter Verwendung eines SIEMENS D5000 Pulverröntgendiffraktometers, ausgestattet mit einem automatischen Probenwechsler, einem Theta-Theta-Goniometer, automatischen Strahldivergenzschlitzen, einem sekundären Monochromator und einem Scintillationszähler bestimmt. Die Proben wurden zur Analyse durch Füllen des Pul-vers in Hohlräume mit 12 mm Durchmesser und 0,25 mm Tiefe, die in die Silizium-Wafer-Probenstückmontierungen geschnitten wurden, zubereitet. Jedes Probenstück wurde rotieren lassen, während mit Kupfer-K- α 1-Röntgenstrahlen (Wellenlänge = 1,5406 Ångstrom) bestrahlt, wobei das Röntgenstrahlrohr bei 40 kV/40 mA arbeitete. Die Analyse wurde mit dem Goniometer, das im Schritt-Scan-Modus lief, eingestellt für eine Zählung von 5 Sekunden pro 0,02°-Schritt über einen 2- Θ -Bereich von 2° bis 55°, ausgeführt. Die Peakintensitäten werden in Tabelle 5 zusammengefasst. In Tabelle 5 wird „Winkel 2- Θ “ auf den Gitterebenenabstand des Yristalls bezogen und die Intensität wird als ein Prozentsatz des größten Peaks (I/I₁) angegeben. Die einzelnen polymorphen Formen und das Mesylatsalz können durch Bezug zu den Peakintensitäten von mehr als 50% und bevorzugter durch die Peaks mit Intensitäten von mehr als 20% charakterisiert werden.

Tabelle 5
 Peakauflistungen für Formen A, B, C und E und das Mesylatsalz
 Form A

Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %
6,002	21,1	15,669	4,7	23,282	40,8	30,469	15,3
8,893	22,9	17,040	30,0	23,494	37,3	31,498	17,4
9,401	25,1	17,888	33,4	23,884	92,4	32,257	8,8
9,654	8,5	18,111	16,7	24,298	42,7	33,063	11,6
11,105	33,4	18,872	51,9	24,554	18,7	33,797	14,1
12,000	100,0	19,287	18,9	24,602	19,6	34,889	17,1
12,071	50,2	19,336	16,0	25,674	30,1	35,158	21,2
13,060	25,1	19,714	7,2	26,087	13,8	35,610	12,5
13,373	10,3	20,126	6,5	26,600	19,1	36,226	13,8
13,458	11,6	20,951	15,3	27,036	11,8	36,634	12,4
13,620	10,0	21,021	12,9	27,641	24,4	38,335	16,0
13,708	15,5	21,302	15,4	28,888	18,3	40,198	17,2
13,790	10,8	21,378	19,9	29,136	14,6	40,820	13,7
14,418	10,9	21,925	57,5	29,915	9,4	41,279	15,7
15,075	4,3	22,346	94,6	30,197	19,4	43,943	20,5
15,320	6,1	22,821	22,7	30,282	25,8		

Form B

Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %
6,943	1,4	19,559	8,4	26,512	36,5	34,214	9,3
9,004	37,5	19,867	11,1	26,758	30,5	34,382	12,2
9,725	41,2	19,964	6,1	26,918	20,7	34,602	7,7
10,526	40,7	20,407	62,2	26,989	25,4	35,235	10,4
11,315	3,4	20,919	31,2	27,302	7,2	35,449	13,0
11,986	2,1	21,101	17,3	27,800	17,4	36,193	6,8
13,011	2,2	21,712	14,4	27,871	11,6	36,668	8,1
13,493	30,2	22,551	72,7	28,945	9,5	37,331	12,6
13,897	74,4	22,769	20,2	29,164	14,4	37,727	8,4
14,306	3,3	22,843	13,9	30,027	7,5	38,318	5,4
15,569	25,2	22,926	15,3	30,284	10,2	38,977	11,3
15,883	48,3	23,418	100,0	31,179	19,9	39,646	15,8
16,740	5,9	23,904	24,9	31,443	10,2	40,165	7,8
17,122	30,0	23,997	24,5	31,629	8,7	40,911	5,3
17,407	12,3	25,049	21,4	32,121	8,1	42,235	10,8
17,603	5,7	25,209	32,4	32,318	7,9	42,761	9,8
18,094	4,1	25,462	17,0	32,845	12,2	44,287	7,2
18,727	62,9	25,700	8,4	33,023	14,8	44,775	9,5
19,176	10,0	26,205	12,9	34,045	9,5		

Form C

Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %
5,510	4,2	17,488	24,7	25,257	52,6	31,939	28,9
6,143	4,4	18,601	76,6	25,885	19,4	32,689	14,9
7,860	63,2	18,964	32,9	26,283	22,0	33,228	13,6
8,141	13,2	19,230	16,8	26,634	28,5	33,880	16,4
9,774	8,0	19,727	51,4	27,085	17,6	34,867	15,1
10,290	12,0	20,121	29,0	27,309	20,8	35,627	16,9
11,076	6,9	20,440	10,1	27,574	28,7	36,765	14,7
11,262	6,3	20,859	14,5	27,904	19,1	37,551	19,7
12,133	24,3	21,261	19,4	28,165	14,3	38,576	20,2
12,510	7,5	21,730	100,0	28,891	19,3	39,190	23,3
12,860	14,2	22,310	39,0	29,226	15,1	40,302	16,8
13,690	37,3	22,830	72,0	29,792	30,7	40,824	16,8
14,446	8,5	23,102	27,7	30,101	19,7	41,643	15,1
15,008	35,4	23,598	75,9	30,287	15,7	42,238	16,6
15,794	32,6	23,884	24,7	30,604	17,0	42,971	19,4
16,274	27,9	24,479	50,5	30,771	16,9	44,714	16,4
16,781	14,6	24,777	21,2	30,995	11,5		
16,940	10,7	25,093	59,3	31,590	22,4		

Form E

Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %
8,416	6,3	18,028	12,3	23,852	100,0	32,434	14,8
8,506	3,9	18,387	6,4	24,075	18,0	32,760	25,6
9,675	23,0	18,787	17,0	24,192	18,9	34,083	8,6
11,994	15,7	19,315	38,5	26,696	10,7	34,462	7,8
12,393	13,7	19,358	42,2	25,280	28,2	34,927	5,6
13,116	8,2	19,444	31,1	25,765	11,1	35,552	7,1
13,952	16,4	19,778	26,6	26,061	12,1	36,390	7,2
14,064	17,2	20,056	6,9	26,746	8,5	36,954	6,3
15,978	5,8	20,398	3,5	27,269	10,6	37,993	7,1
16,096	3,7	21,522	7,5	28,860	13,0	39,826	4,7
16,218	3,6	21,770	7,7	29,534	5,3	40,699	8,4
16,914	30,8	22,479	8,20	29,642	7,9	42,316	7,0
17,042	13,4	22,974	5,0	31,094	4,3	43,410	7,0
17,596	10,3	23,509	7,0	31,652	4,0		

Mesylatsalz

Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %	Winkel 2- θ °	Intensität %
7,392	22,9	19,297	57,9	26,55	16,8	34,607	6,7
7,56	12,1	20,265	51	26,818	15,3	35,031	8,4
9,129	18,4	20,494	7,3	27,012	30,3	35,834	9,6
10,179	11	20,772	13,8	27,675	15,9	36,125	9,1
11,871	17,8	21,018	15,1	28,673	22,3	36,418	9,3
12,343	7,6	21,414	40	28,904	16,3	37,675	10
13,057	18,6	22,136	24	29,305	24,6	38,92	6,3
14,5	11,1	22,804	16,7	29,627	9,1	40,614	5,9
14,733	22,6	22,934	32,8	29,93	9,3	41,061	8,8
14,813	40,1	23,283	8,7	30,327	14,9	41,65	13,3
15,162	5,4	23,842	49,4	30,663	16,8	42,03	10,4
17,155	10,6	24,5	14,4	30,999	16,7	42,65	10,1
17,694	31	24,795	100	31,297	12,8	42,878	8,9
18,358	6,5	25,452	7,6	31,841	6	44,003	7,7
18,602	6,1	26,201	5,2	32,844	16,5	44,817	9,3
18,964	40,5						

[0039] Differentialscanningkalorimetrie (DSC) wurde unter Verwendung einer Perkin Elmer DSC-7-Maschine, ausgestattet mit einem automatischen Probenwechsler, ausgeführt. Ungefähr 2 mg von jeder Probe wurden genau in eine 50 Mikroliter-Aluminiumpfanne eingewogen und mit einem perforierten Deckel umgebördelt. Die Platten wurden mit 20°C/Minute über einen Bereich von 40°C bis 300°C mit einer Stickstoffgaspülung erhitzt. Die thermischen Ereignisse werden in Tabelle 6 zusammengefasst und können verwendet werden, um die freien Basenformen und das Mesylatsalz zu charakterisieren.

Tabelle 6
Thermische Ereignisse für Formen A, B, C, E und das Mesylatsalz

Form	Schmelzpunkt (°C)
Form A	198
Form B	218
Form C	147
Form E	229
Mesylat	279

[0040] Der Wassergehalt der hydratisierten Form der freien Base (Form 8) bei Umgebungsbedingungen ist üblicherweise in der Größenordnung von 9–10% (Gewicht/Gewicht). Dies ist äquivalent 2,5 bis 2,8 Mol Wasser pro Mol der freien Base. Der Wassergehalt bei 90% RH wurde mit 12,8% (Gewicht/Gewicht) gefunden, dies ist äquivalent 3,6 Mol Wasser, nur 2 Mol davon wurden als gebundenes Wasser vorliegend gefunden. Das erste Mol ging unter 5% RH verloren, das zweite verblieb unter 1% RH, siehe **Fig. 11**. Es ist wahrscheinlich, dass die längere Lagerung der hydratisierten Form unter etwa 18% RH Entwässerung ergeben würde. Weiterhin ergibt Entfernung von kristallinem Wasser den Verlust des Kristallgitters, wobei das Produkt vorwiegend amorph wird. Dies eröffnet ein potenzielles Problem beim Verwenden der herkömmlichen hydratisierten Form beim Herstellen einer pharmazeutischen Formulierung. Entwässerung wurde bei der Thermoanalyse als eine breite Doppel-Endotherme bei 97/113°C (siehe **Fig. 8**) beobachtet.

[0041] Die vorliegende Erfindung wird ebenfalls durch die nachstehenden Zeichnungen erläutert, worin:

[0042] **Fig. 1** das PXRD für das Mesylatsalz zeigt,

[0043] **Fig. 2** das DSC Thermogramm für das Mesylatsalz zeigt,

[0044] **Fig. 3** das PXRD für alle von den freien Basenformen A, B, C, D und E zeigt,

[0045] **Fig. 4** das DSC Thermogramm für Form A zeigt,

[0046] **Fig. 5** das DSC Thermogramm für Form B zeigt,

[0047] **Fig. 6** das DSC Thermogramm für Form C zeigt,

[0048] **Fig. 7** das DSC Thermogramm für Form E zeigt,

[0049] **Fig. 8** das DSC Thermogramm für Form D zeigt,

[0050] **Fig. 9** die Feuchtigkeitssorption des Mesylatsalzes zeigt,

[0051] **Fig. 10** die Feuchtigkeitssorption von Formen A, B und E zeigt und

[0052] **Fig. 11** die Feuchtigkeitssorption von Form D zeigt.

[0053] Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert, worin die nachstehenden Abkürzungen verwendet werden können:

min	Minute
NMR	Kernmagnetische Resonanz
h	Stunde

Beispiel 1

Freie Basenpolymorphe von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin

(i) Form A

[0054] Unter Stickstoff wurde zu einer gerührten Suspension von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin [siehe WO 98/30560, Beispiel 12 (a), 97 g, 0,31 Mol] und N-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-isochinolyl)methansulfonamidhydrochlorid [siehe WO 98/30560, Beispiel 19 (b), 89 g, 0,34 Mol] in n-Butanol (1,9 l) Triethylamin (161 ml, 1,16 Mol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in Wasser (1,5 l) aufgeschlämmt und Natriumhydrogencarbonat (15 g) zugegeben. Die erhaltene Aufschlammung wurde innerhalb drei Nächten gerührt, filtriert, der Feststoff mit Wasser (500 ml) gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 50°C getrocknet, unter Gewinnung von 158 g Material.

[0055] Die Mehrheit des Materials (156 g) wurde mit einer weiteren Portion Material (139 g), hergestellt unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens, vereinigt und die vereinigten Feststoffe wurden in Methanol (3 l) gelöst. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum aufkonzentriert und der erhaltene Feststoff über Nacht im Vakuum bei 50°C getrocknet, unter Gewinnung von 287 g Material.

[0056] Die Mehrheit des Materials (285 g) wurde über Nacht in Aceton/Wasser (4/1 auf das Volumen, 1,4 l) aufgeschlämmt, filtriert, der Feststoff wurde mit Aceton/Wasser 4/1 (300 ml) gewaschen und über 3 Nächte im Vakuum bei 50°C getrocknet, unter Gewinnung von 251 g Material.

[0057] Die Mehrheit des Materials wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt, unter Bereitstellung der Titelverbindung (242 g).

(ii) Form B

[0058] Unter Stickstoff wurde zu einer gerührten Suspension von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin (166 g, 0,53 Mol) und N-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-isochinolyl)-methansulfonamidhydrochlorid (152 g, 0,58 Mol) in n-Butanol (2,0 l) Triethylamin (161 ml, 1,61 Mol) und weiterhin n-Butanol (1,3 l) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt und bei dieser Temperatur 11 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in Wasser (2,65 l) aufgeschlämmt und Natriumhydrogencarbonat (28,5 g) zugegeben. Die erhaltene Aufschlammung wurde über Nacht gerührt, filtriert und der Feststoff mit Wasser (500 ml) gewaschen. Der erhaltene abgedampfte Feststoff wurde zu Methanol (4 l) gegeben und die erhaltene Suspension im Vakuum aufkonzentriert, bis eine dicke Suspension erhalten wurde. Weiteres Methanol (150 ml) wurde zugegeben und die erhaltene Aufschlammung filtriert und mit Methanol (3 × 50 ml) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde innerhalb 3 Nächten im Vakuum bei 41°C getrocknet. Der getrocknete Feststoff wurde dann über Nacht in Aceton/Wasser (1/4 auf das Volumen, 1250 ml) aufgeschlämmt, filtriert, der Feststoff mit Aceton/Wasser 1/4 (3 × 50 ml) gewaschen und innerhalb 2 Nächten im Vakuum bei 54°C getrocknet, unter Bereitstellung der Titelverbindung (245 g).

(iii) Form C

[0059] Zu einem Gemisch von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin (0,1 g einer Charge von ungefähr 90%iger Reinheit, einer Form D/amorphes Gemisch, 1,7 mMol) und Adipinsäure (0,027 g, 1,8 mMol) wurde Aceton (1,25 ml) gegeben und die erhaltene Suspension über 3 Nächte bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde filtriert und über Nacht im Vakuum bei 48°C getrocknet, unter Bereitstellung einer Menge der Titelverbindung.

(iv) Form E

[0060] Unter Stickstoff wurde zu einer gerührten Suspension von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin (105 g, 0,33 Mol) in n-Butanol (2,1 l) N-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-isochino-1yl)methansulfonamidhydrochlorid (152 g, 0,37 Mol) und Triethylamin (106 ml, 0,73 Mol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erwärmt und 6 Stunden unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann zum Rückfluss zurückkehren lassen, 6 h unter Rückfluss gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in Wasser (1,68 l) aufgeschlämmt und Natriumhydrogencarbonat (17,9 g) zugegeben. Die erhaltene Aufschlammung wurde über Nacht gerührt, filtriert und der abgedampfte Feststoff wurde zu Acetonitril (1,16 l) gegeben. Die erhaltene Aufschlammung wurde unter Rückfluss erhitzt, dann auf Raumtemperatur abkühlen lassen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Aufschlammung wurde filtriert und mit Acetonitril (2 × 100 ml) gewaschen. Der abgedampfte Feststoff wurde in Aceton/Wasser (1/4 auf das Volumen, 800 ml) über Nacht bei Raumtemperatur aufgeschlämmt, filtriert, der Feststoff mit Aceton/Wasser 1/4 (2 × 50 ml) gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 45°C getrocknet, unter Gewinnung von 158 g Material.

[0061] Die Mehrheit des aus der vorstehenden Herstellung (155 g) erhaltenen Materials wurde mit weiteren Portionen Material (596 g), hergestellt in einer ähnlichen Weise, vereinigt und in Acetonitril (5,28 l) suspendiert. Die Suspension wurde unter Rückfluss erhitzt, 90 Minuten unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Acetonitril gewaschen (100 ml), über Nacht im Vakuum bei 50°C getrocknet, unter Gewinnung der Titelverbindung (734 g).

Beispiel 2

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin-mesylat

[0062] (i) Das nachstehend beschriebene Salzbildungsverfahren wurde verwendet, um die freie Base von Form B zu dem Methansulfonatsalz zu verarbeiten.

[0063] Unter Stickstoff wurde eine Suspension von Form B 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin (2,0 g) in Butanon/Wasser (10/1 auf das Volumen, 24 ml) 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Butanon/Wasser 10/1 wurde zugegeben, bis eine Lösung erreicht wurde (extra 3 ml wurden zugegeben, um das Gesamtlösungsmittelvolumen auf 27 ml zu bringen). Die Lösung wurde auf 50°C abkühlen lassen und Methansulfonsäure (0,38 g, 4,0 mMol) wurde tropfenweise innerhalb 30 Sekunden zugegeben. Das Zugabefäß wurde mit Butanon/Wasser 10/1 (2 × 0,25 ml) gewaschen und die Waschlaugen wurden zu dem Reaktionsgefäß gegeben. Die erhaltene Suspension wurde auf Raumtemperatur abkühlen lassen und dann bei dieser Temperatur 2 h gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Aceton (2 × 2 ml) 30 Minuten trocken ziehen lassen und über Nacht im Vakuum bei 54°C getrocknet, unter Bereitstellung der Titelverbindung (2,2 g) als einen weißen Feststoff.

¹H-NMR 300 MHz, DMSO) δ: 2,30 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,93 (2H, m), 4,01 (3H, s), 4,91 (2H, s), 7,15 (1H, d), 7,28 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,57 (2H, m), 8,02 (1H, m), 8,77 (1H, m), 9,19 (1H, s).

[0064] (ii) Die nachstehende Herstellung wurde verwendet, um die freie Base von Form E zu dem Methansulfonatsalz zu verarbeiten.

[0065] Eine Suspension von Form E 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin (1,0 g, 1,97 mMol) in Aceton/Wasser (12/7 auf das Volumen, 9,5 ml) wurde unter Rückfluss erhitzt. Methansulfonsäure (0,19 g, 1,99 mMol) wurde in einer Portion zugegeben. Das Zugabefäß wurde mit Wasser (1 ml) gewaschen und die erhaltene Lösung über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen lassen. Der Feststoff von der erhaltenen Suspension wurde durch Filtration gesammelt und über Nacht im Vakuum bei 45°C getrocknet, unter Bereitstellung der Titelverbindung (1,14 g) als einen weißen Feststoff.

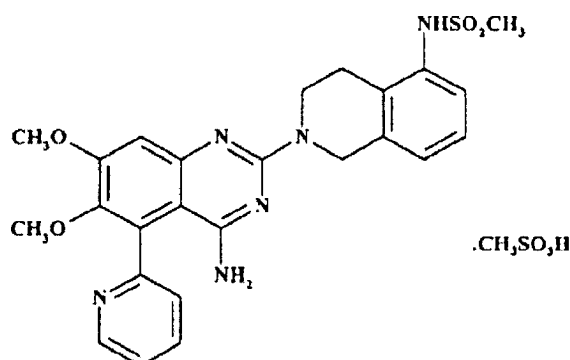
Beispiel 3

In-vivo-Wirkung

[0066] Die tägliche orale Verabreichung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten bei 30 mg/kg für einen Monat induzierte Veränderungen, die mit der pharmakologischen Wirkung der Verbindung verbunden sind. Jedoch gab es keinen Beweis für negative Wirkungen.

Patentansprüche

1. 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazol in-mesylat der Formel



2. Mesylatsalz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein endothermes thermisches Ereignis bei etwa 279°C während einer Differentialscanningkalorimetrie zeigt.

3. Mesylatsalz nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, gekennzeichnet durch ein Pulverröntgenbeugungsmuster, erhalten durch Bestrahlung mit Kupfer-K- α_1 -Röntgenstrahlen der Wellenlänge 1,5406 Å mit den nachstehenden Hauptpeaks:

Winkel 2- θ °	Intensität
7,392	22,9
14,733	22,6
14,813	40,1
17,694	31
18,964	40,5
19,297	57,9
20,265	51
21,414	40
22,136	24
22,934	32,8
23,842	49,4
24,795	100
27,012	30,3
28,673	22,3
29,305	24,6

4. Wasserfreie kristalline freie Basenform von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin (bezeichnet als Form E), wobei eine Probe davon mehr als 90% einer einzigen polymorphen Form enthält, dadurch gekennzeichnet, dass sie sowohl ein endothermes thermisches Ereignis bei etwa 229°C, als auch ein Pulverröntgenbeugungsmuster, erhalten durch Bestrahlung mit Kupfer-K- α_1 -Röntgenstrahlen der Wellenlänge 1,5406 Å, mit den nachstehenden Hauptpeaks zeigt:

Winkel $2-\Theta^\circ$	Intensität
9,675	23,0
16,914	30,8
19,315	38,5
19,358	42,2
19,444	31,1
19,778	26,6
23,852	100,0
25,280	28,2
32,760	25,6

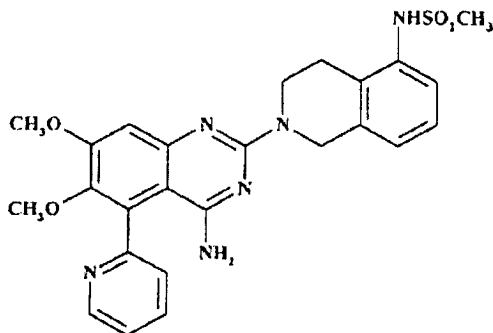
5. Freie Basenform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine Probe davon mehr als 99% einer einzigen polymorphen Form enthält.

6. Pharmazeutische Formulierung, enthaltend 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form der wasserfreien freien Base oder des Mesylatsalzes, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Anmischung mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsmittel, Verdünnungsmittel oder Träger.

7. 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form der wasserfreien freien Base oder des Mesylatsalzes, wie einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Verwendung als ein pharmazeutisches Mittel.

8. Verwendung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Form der wasserfreien freien Base oder des Mesylatsalzes, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie.

9. Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin-mesylat, wie in Anspruch 1 definiert, das die Zugabe von Methansulfonsäure zu einer Suspension oder Lösung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin der Formel



in einem geeigneten Lösungsmittel und Sammeln des ausgefallenen Feststoffs umfasst.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Lösung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin vor der Zugabe der Methansulfonsäure bei einer Temperatur oberhalb Raumtemperatur gehalten wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, wobei das verwendete Lösungsmittel ein Gemisch von Butanon und Wasser ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9, 10 und 11, wobei das Lösungsmittel ein Gemisch von Butanon und Wasser von 10 : 1 auf das Volumen ist.

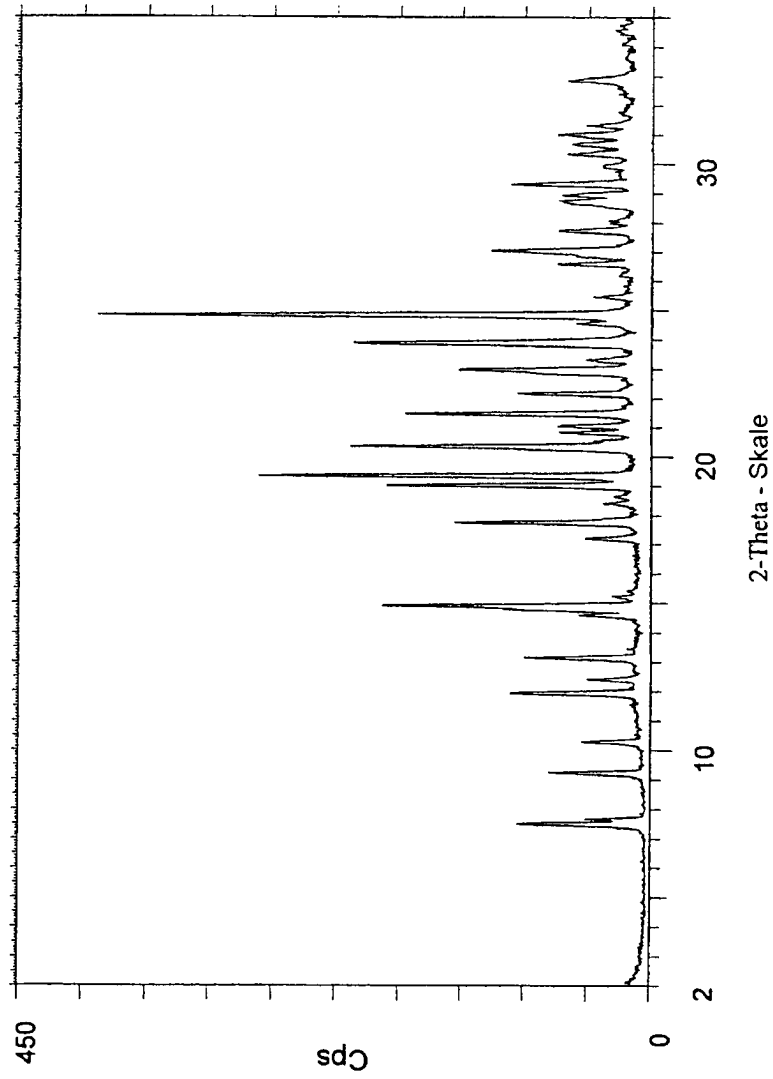
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder Anspruch 12, umfassend die Schritte von (a) Erhitzen einer Suspension von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisochi-

- nol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin in Butanon/Wasser unter Rückfluss;
(b) Zugeben von Butanon/Wasser bis eine Lösung erreicht ist;
(c) Kühlen der Lösung;
(d) Zugeben von Methansulfonsäure und
(e) Sammeln des erhaltenen Feststoffs durch Filtration.

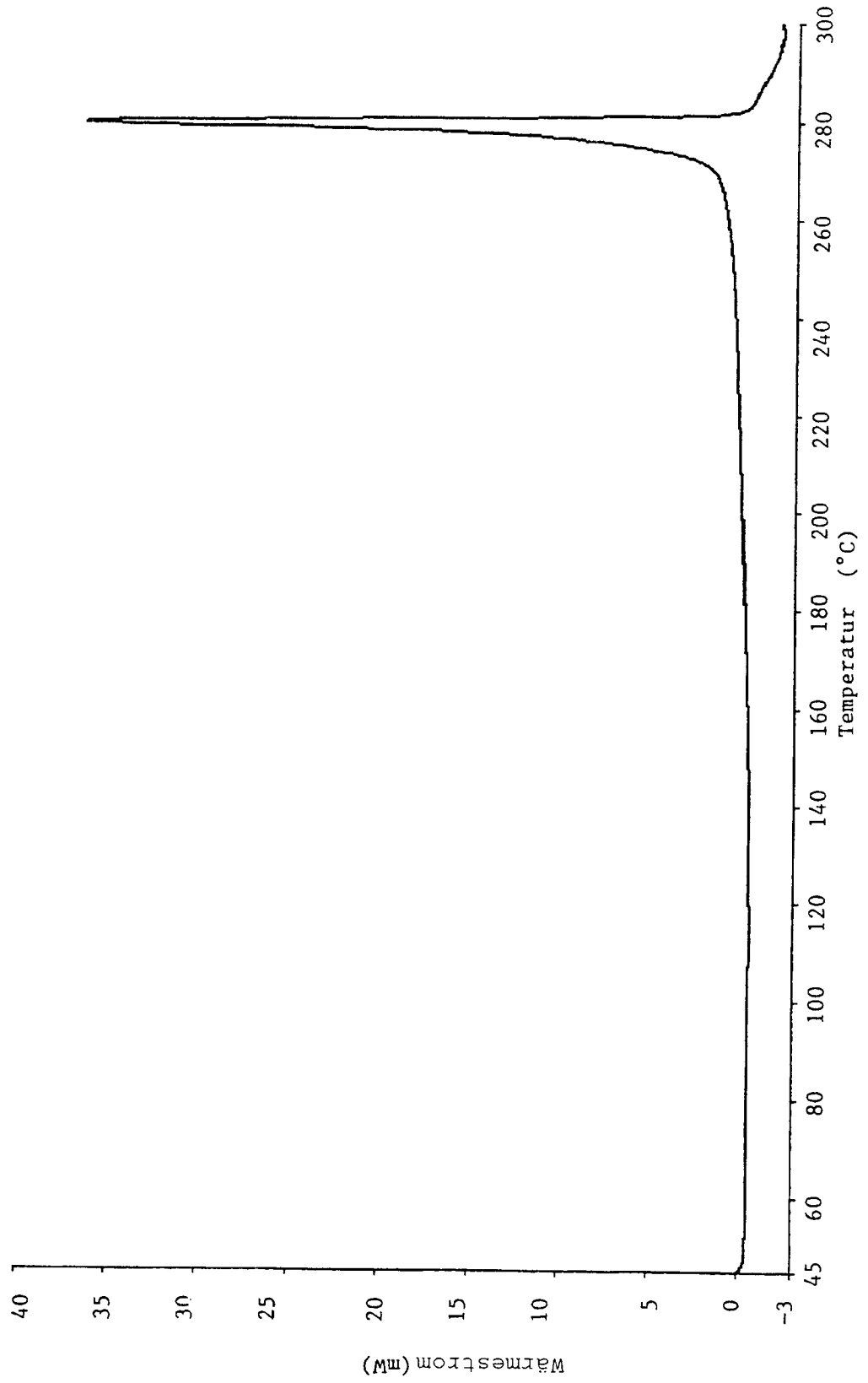
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, wobei das 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methansulfon-amido-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolin als Form E, wie in Anspruch 4 oder Anspruch 5 definiert, vorliegt.

Es folgen 11 Blatt Zeichnungen

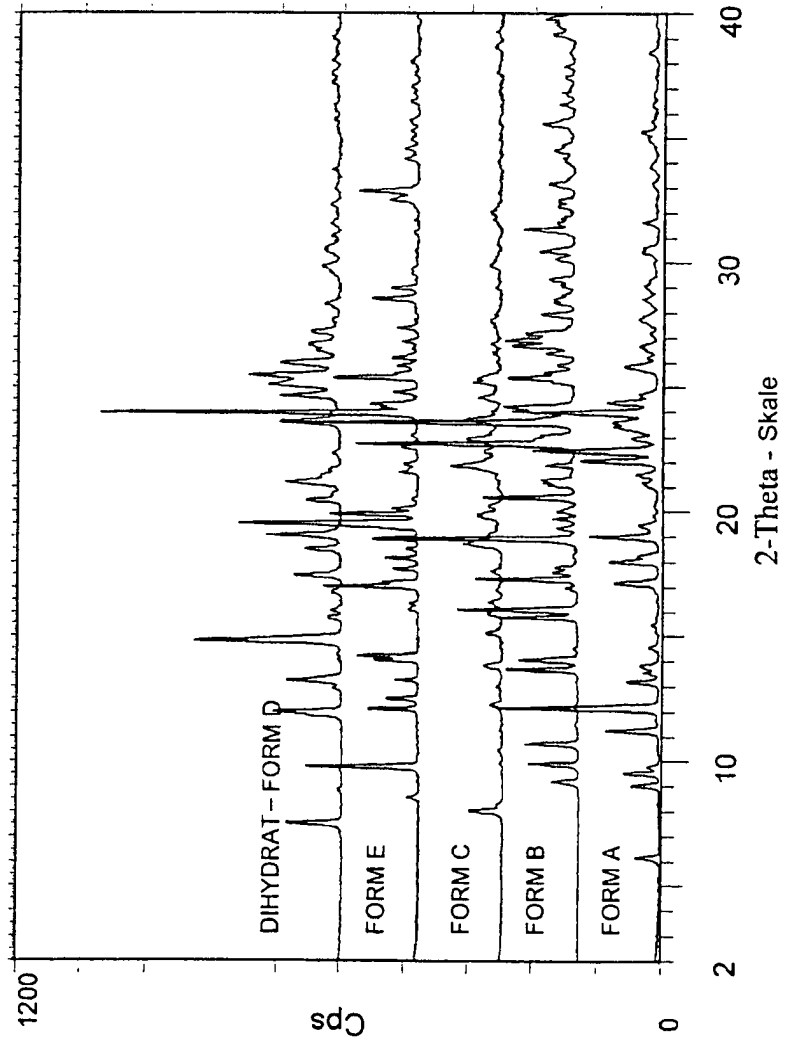
Figur 1
PXRD-Muster für das Mesylatsalz



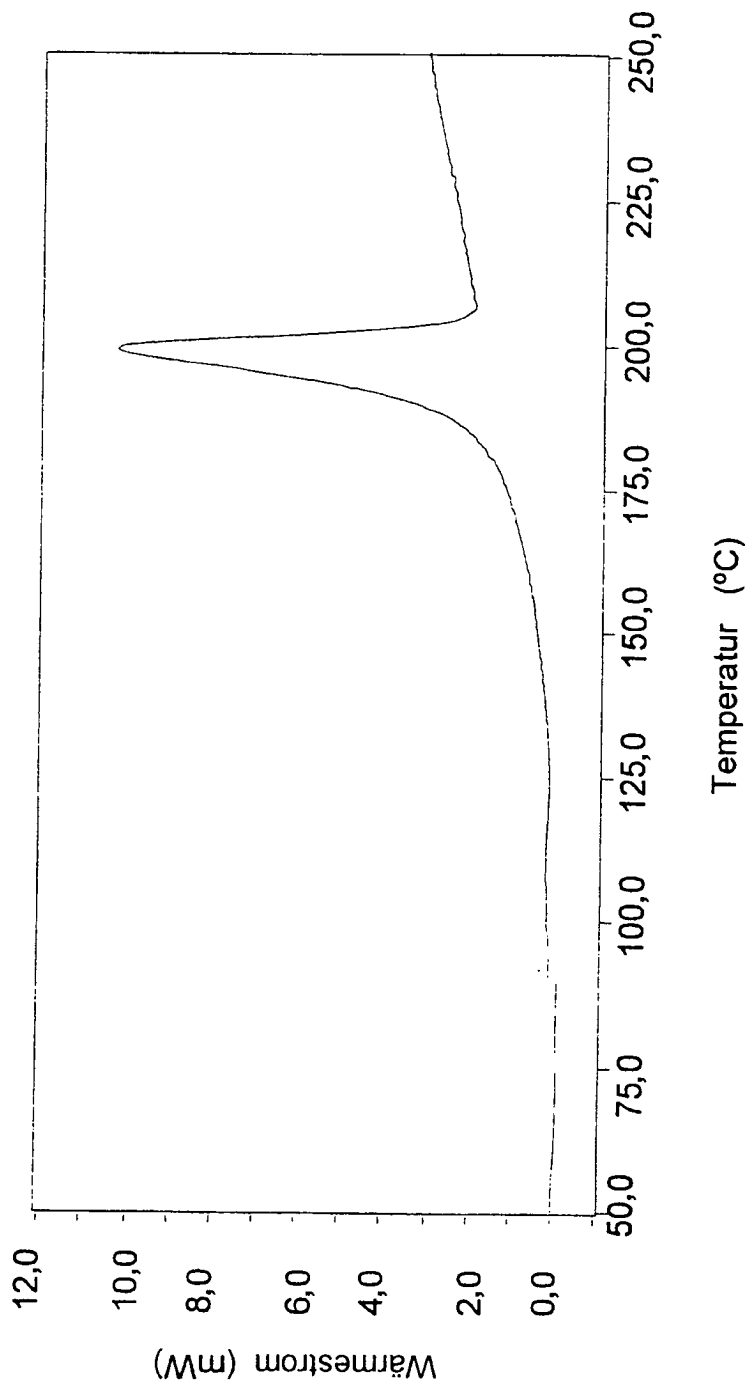
Figur 2
DSC-Thermogramm für das Mesylatsalz



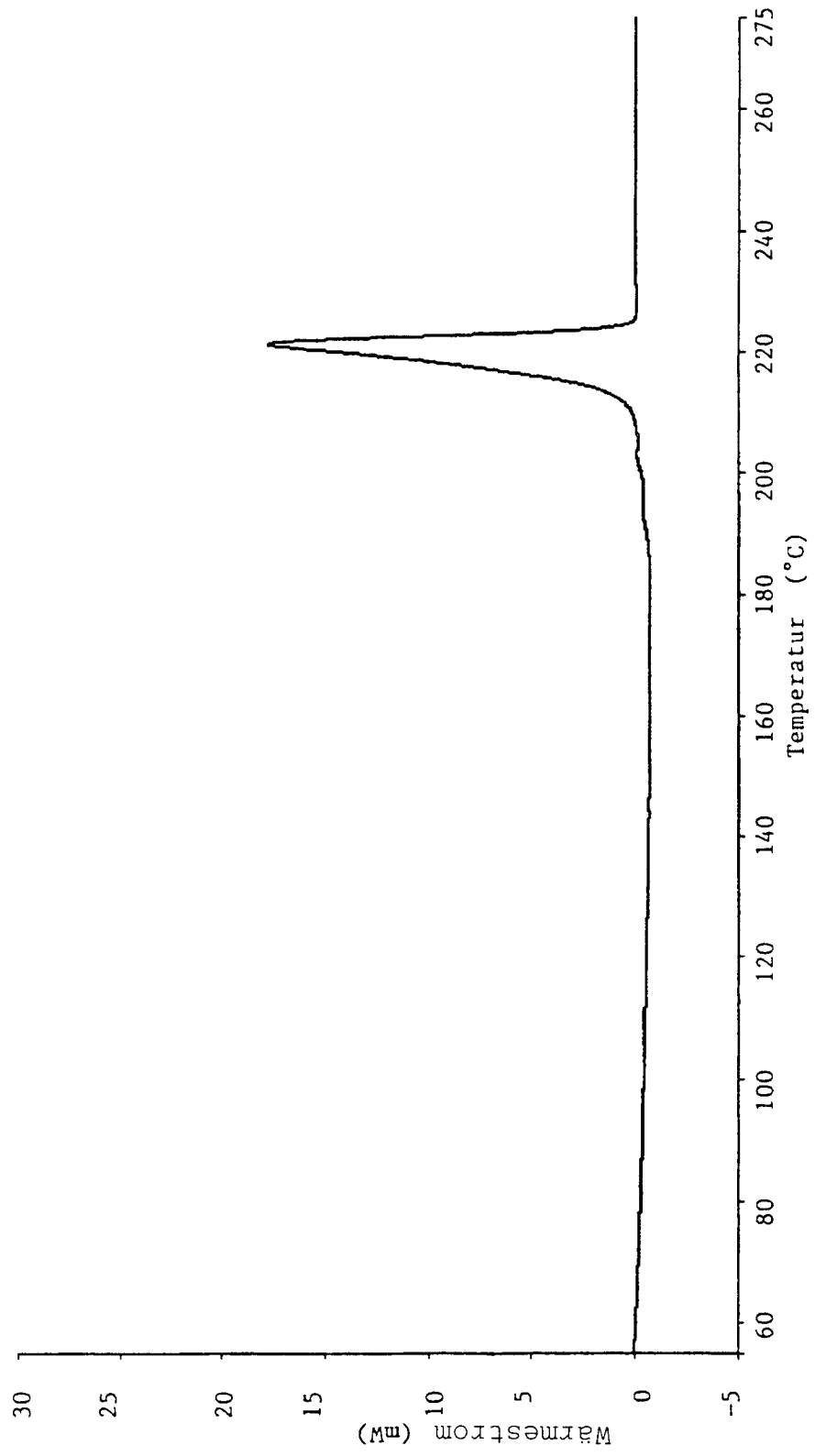
Figur 3
PXRD-Muster für alle Formen von freier Base



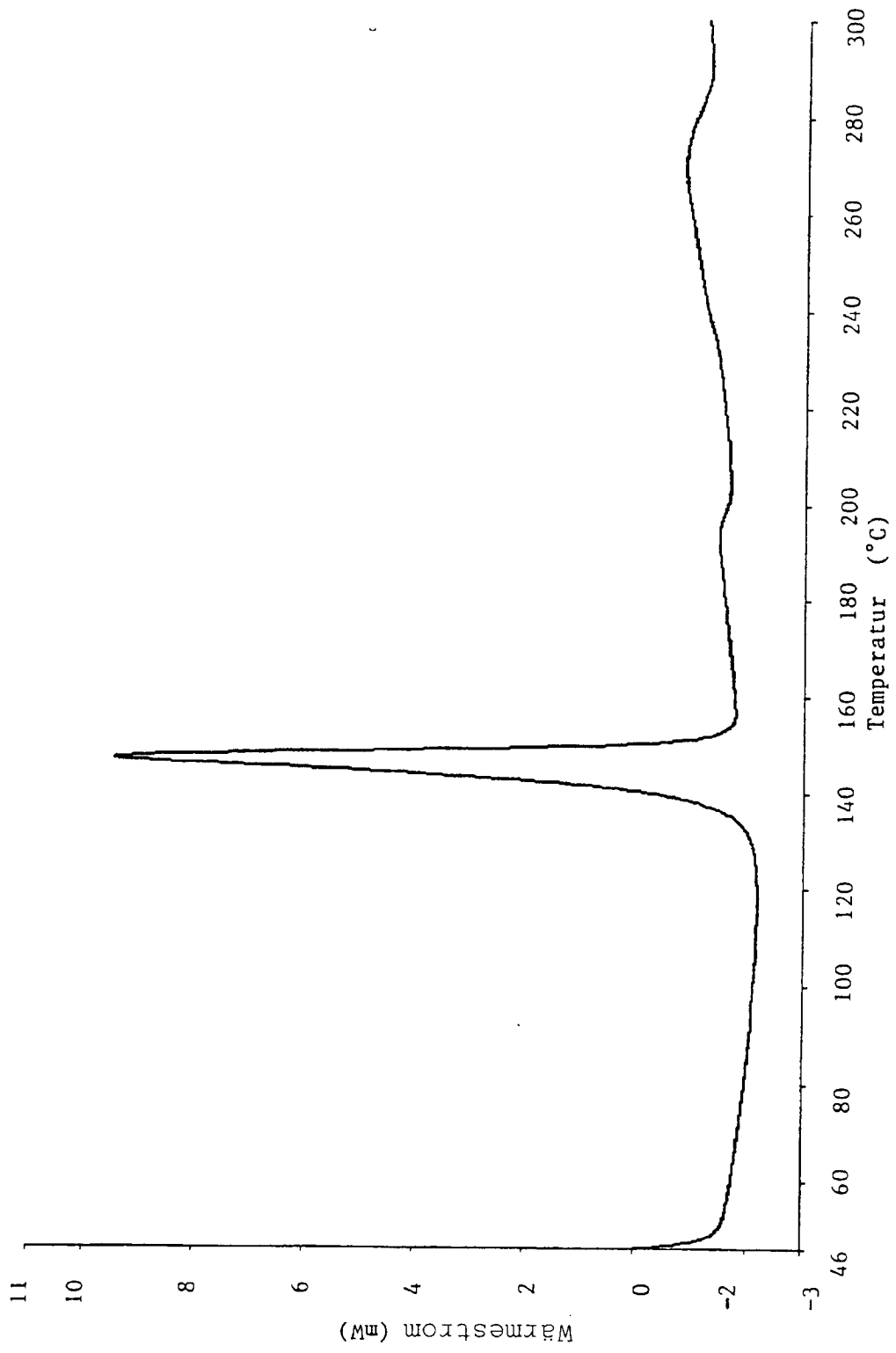
Figur 4
DSC-Thermogramm für die Form A der freien Base



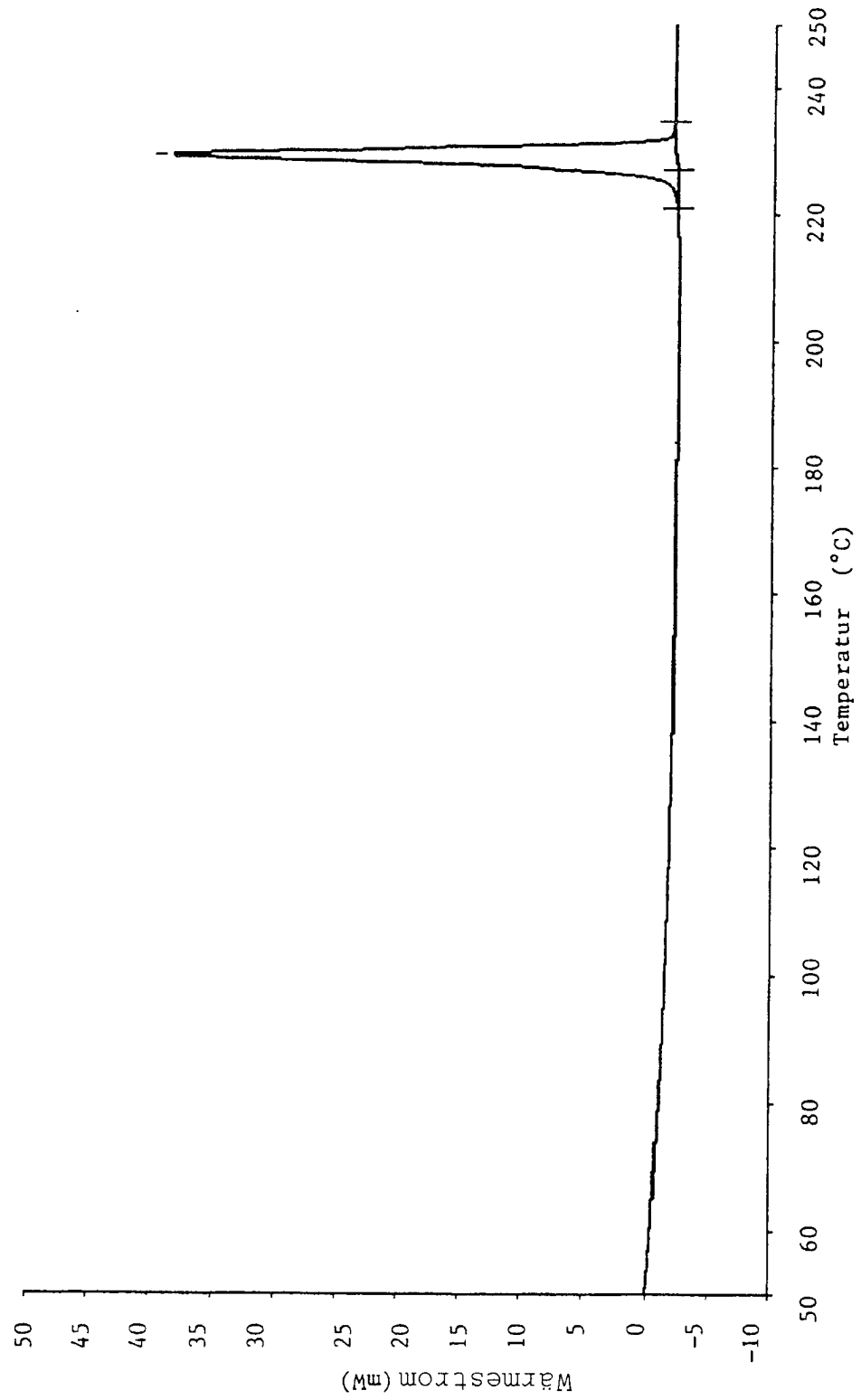
Figur 5
DSC-Thermogramm für die Form B der freien Base



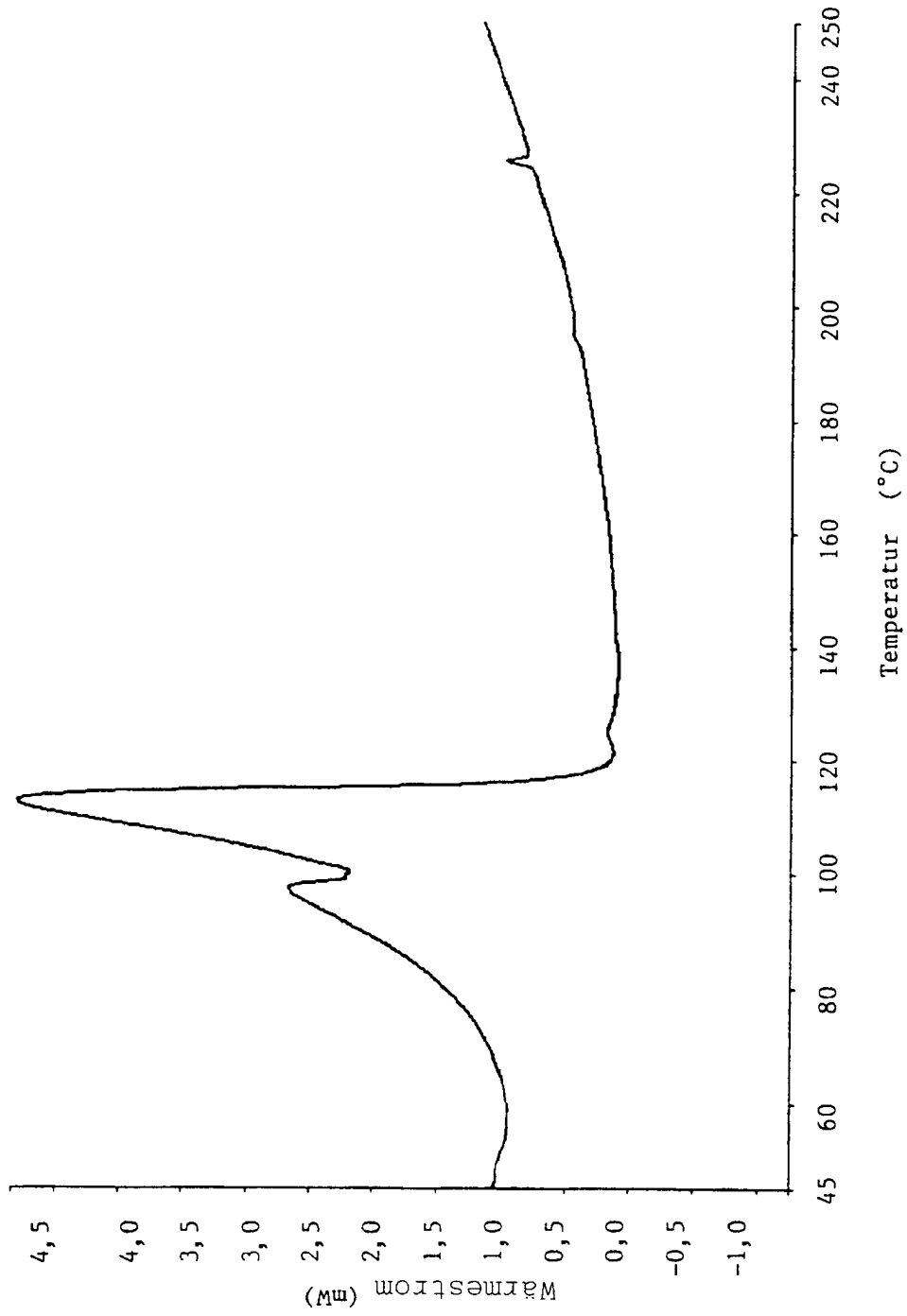
Figur 6
DSC -Thermogramm für die Form C der freien Base



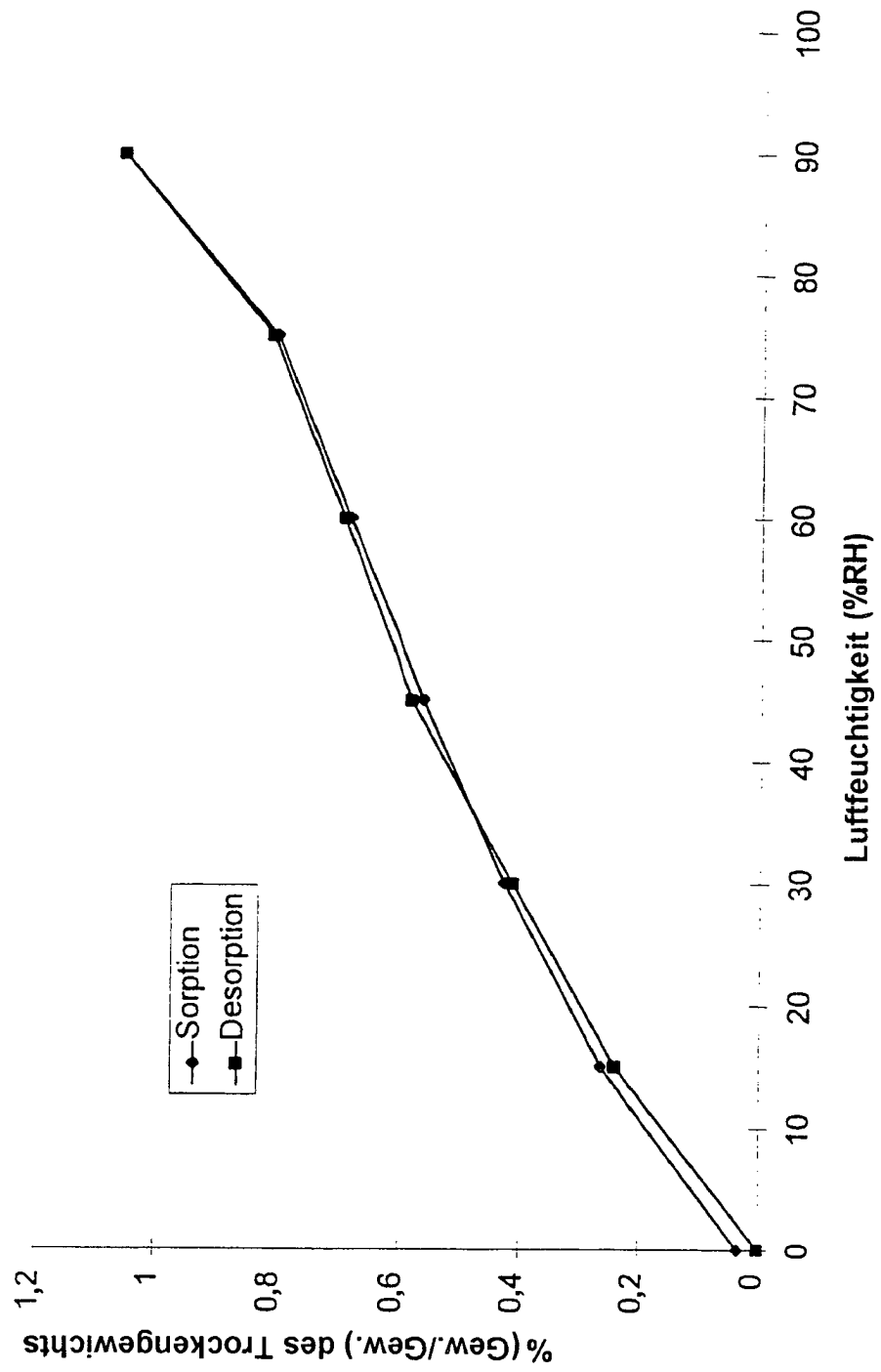
Figur 7
DSC-Thermogramm für die Form E der freien Base



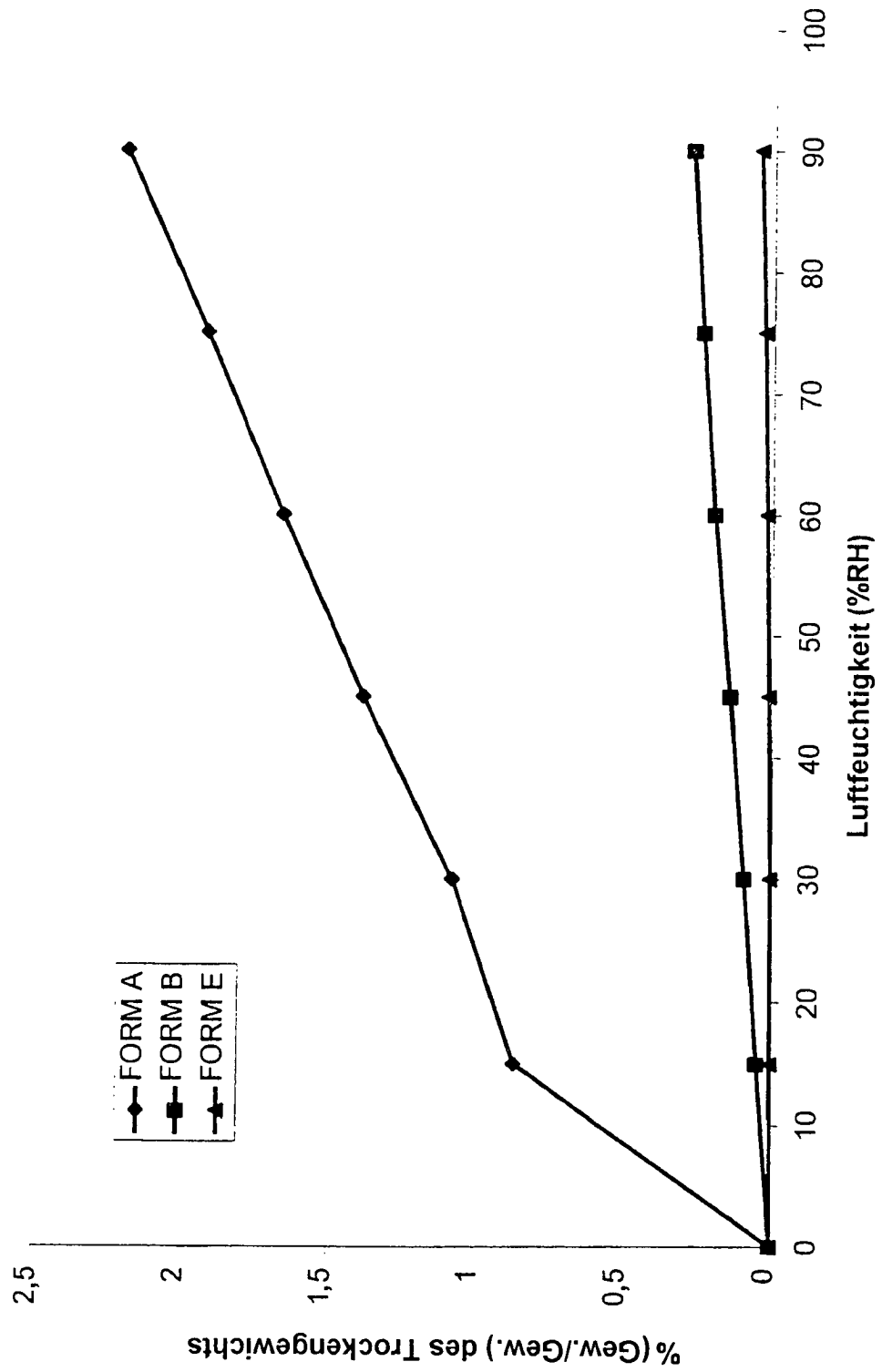
Figur 8
DSC-Thermogramm für die Form D des Dihydrats der freien Base



Figur 9
Feuchtesorption des Mesylatsalzes bei 30°C



Figur 10
Feuchtesorptionsisotherme für die Formen A, B und E



Figur 11
Feuchtesorption der Fom D der freien Base (Dihydrat) bei 30°C

