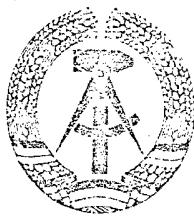


(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

# PATENTSCHRIFT



## Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes  
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1565 32

Int.Cl.3

3(51) C 07 D 405/14

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der von Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2278 17 5  
(31) 800556

(22) 23.02.81  
(32) 26.02.80

(44) 01.09.82  
(33) FI

(71) siehe (73)  
(72) KAIRISALO, PEKKA J.;FI;THALER, HEINRICH;AT;HONKANEN, ERKKI J.;FI;  
(73) ORION-YHTYMAE OY, HELSINKI, FI  
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

## (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER ALPHA- FORM VON PRAZOSINHYDROCHLORID

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren für die Herstellung der  $\alpha$ -Form von Prazosinhydrochlorid mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere blutdrucksenkenden Eigenschaften für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens, mit dem die  $\alpha$ -Form von Prazosinhydrochlorid in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten wird. Erfindungsgemäß wird das Kristallwasser des Hydrats des Prazosinhydrochlorids azeotropisch durch Kochen des Hydrats in Dichlormethan und durch Trennen des befreiten Wassers mit einem Wasserseparator entfernt. Als Ausgangsmaterial wird erfindungsgemäß das Dihydrat des Prazosinhydrochlorids verwendet.

227817 5

-1-

10.6.1981

AP C07D/227 817/5

58 710 18

Verfahren für die Herstellung der  $\alpha$ -Form von  
Prazosinhydrochlorid

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der  $\alpha$ -Form von Prazosinhydrochlorid mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere blutdrucksenkenden Eigenschaften für die Anwendung als Arzneimittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Prazosin ist ein bekanntes den Blutdruck reduzierendes Pharmakon. In der FJ-Patentanmeldung 77 0634 wird eine Kristallform seines anhydrischen Hydrochlorids charakterisiert und als  $\alpha$ -Prazosinhydrochlorid bezeichnet. Es ist angegeben worden, daß die  $\alpha$ -Form gewisse Vorteile im Vergleich zu den anderen Kristallformen aufweist (siehe FJ-Patentanmeldung 77 0634, S. 15). Aus der betreffenden Veröffentlichung ist weiter bekannt, die  $\alpha$ -Form dadurch herzustellen, daß gewisse andere Kristallformen bei einer hohen Temperatur (100 bis 200 °C) in einem organischen Lösemittel, besonders in einem 5 bis 7 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkohol, erhitzt werden.

Das in der FJ-Patentanmeldung 77 0634 beschriebene Verfahren für die Herstellung der  $\alpha$ -Form weist einige Nachteile auf. Bei einer hohen Temperatur kann das Prazosin sich schon teilweise auflösen, was im Produkt Verunreinigungen bilden und den Ertrag vermindern kann. Es besteht auch die Gefahr, daß man statt der  $\alpha$ -Form das  $\gamma$ -Form bekannte kristallin Polymorph erhält (siehe FJ-Patentanmeldung 77 0634, S. 7). Außerdem kann das Entfernen von Lösemitteln mit hohem Siedepunkt aus dem Produkt schwierig sein.

227817 5

10.6.1981

AP C07D/227 817/5

58 710 18

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens für die Herstellung der  $\alpha$ -Form von Prazosinhydrochlorid, bei dem das gewünschte Produkt in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten wird.

Darlegung des Wesens der Erfindung

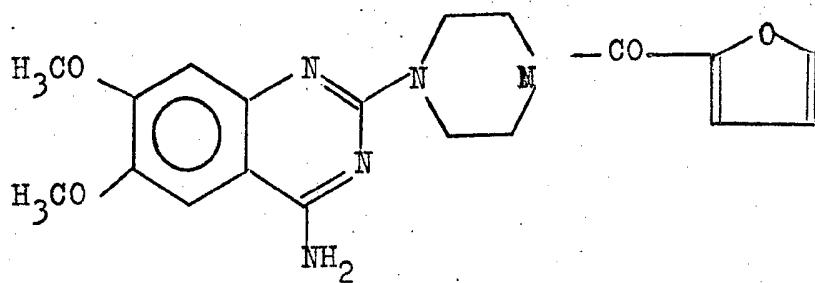
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, das Kristallwasser bei niedriger Temperatur zu entfernen.

Erfindungsgemäß wird die  $\alpha$ -Form des Hydrochlorids von Prazosin, d. h. von 2- $\alpha$ -(2-furoyl)piperazin-1-yl-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin (Formel I).

10.6.1981

AP C07D/227 817/5  
58 710 18

227817 5



hergestellt.

Gemäß der Erfindung wird die  $\alpha$ -Form so hergestellt, daß das Kristallwasser aus dem Hydrat des Prazosinhydrochlorids durch azeotropische Destillation mit Hilfe von Dichlormethan entfernt wird. Nachdem alles Wasser entfernt worden ist, bleibt die reine  $\alpha$ -Form des Prazosinhydrochlorids übrig.

int

227817 5

10.6.1981

AP C07D/227 817/5

58 710 18

Erstaunlicherweise ist entdeckt worden, daß reine  $\alpha$ -Form des Prazosinhydrochlorids mit quantitativem Ertrag und sehr einfach dadurch hergestellt werden kann, daß das Wasser aus dem Hydrat oder dem wasserhaltigen Hydrat von Prazosinhydrochlorid durch azeotropische Destillation mit Hilfe von Dichlormethan entfernt und das befreite Wasser mit einem Wasserseparator getrennt wird. Es ist festgestellt worden, daß dabei ausschließlich  $\alpha$ -Form des Prazosinhydrochlorids gebildet wird. Das Produkt wurde auf Grund seines IR-Spektrums identifiziert.

Als Ausgangsmaterial wird Prazosinhydrochlorid verwendet.

Das Verfahren gemäß der Erfindung ist vor allem wegen der niedrigen Temperatur (rund 42°) günstig. Ein weiterer Vorteil ist, daß Dichlormethan ein billiges, leicht regenerierbares und für den industriellen Betrieb sehr gut geeignetes Lösemittel ist. Es ist nicht gefunden worden, daß im Verfahren gemäß der Erfindung Verunreinigungen gebildet würden.

#### Ausführungsbeispiel

Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

#### BEISPIEL 1.

228 g (0,5 Mol) von Dihydrat des Prazosinhydrochlorids (hergestellt mit dem Verfahren gemäß der FJ-Patentanmeldung 79 0320) wird in 2200 ml von Dichlormethan geschlämmt. An das Reaktionsgefäß wird ein Wasserseparator angeschlossen und die Mischung wird unter Rückführung gekocht, bis kein Wasser mehr getrennt wird (etwa 4 bis 6 Stunden).

10.6.1981

AP C07D/227 817/5

58 710 18

227817 5

Der Rückstand wird filtriert und das übrig gebliebene Dichlormethan wird unter reduziertem Druck verdampft. Der Ertrag beträgt 210 g (100 % der Theorie) von Prazosinhydrochlorid (Auflösungspunkt 280 bis 82°, IR (KBr): 3319, 3226, 3077, 2857, 1634, 1597, 1481, 1468, 1425, 1280, 794, 763, 751, 721, 717, 675  $\text{cm}^{-1}$ ). Das IR-Spektrum ist identisch mit dem in der FJ-Patentanmeldung 77 0634 beschriebenen Spektrum der  $\alpha$ -Form.

#### BEISPIEL 2.

300 g von ungetrocknetem, aus wasserhaltigem Medium filtriertem und mit Wasser gewaschenem Prazosinhydrochlorid (enthält 30 % Wasser als mit dem Verfahren von Karl Fischer bestimmt) wird in 2200 ml von Dichlormethan geschlämmt und dem Vorgang des Beispiels 1 wird gefolgt. Der Ertrag beträgt 210 g (100 % von der Theorie) von  $\alpha$ -Prazosinhydrochlorid.

10.6.1981

AP C07D/227 817/5  
58 710 18

227817 5

Erfindungsanspruch

1. Verfahren für die Herstellung der  $\alpha$  -Form von Prazosinhydrochlorid, gekennzeichnet dadurch, daß das Kristallwasser aus dem Hydrat des Prazosinhydrochlorids durch azeotropisches Kochen des Hydrats in Dichlormethan und durch Trennen des befreiten Wassers mit einem Wasserseparator entfernt wird.
2. Verfahren gemäß dem Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Dihydrat des Prazosinhydrochlorids als Ausgangsmaterial verwendet wird.