



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 469

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 02 80
(21) PV 1374-80
(89) 141 574, DD
(32)(31)(33) právo přednosti od 29 03 79
WP G 07 D/211 884, DD

(51) Int. Cl.³ C 07 D 405/14

(40) Zveřejněno 27 05 83

(45) Vydáno 25 10 84

(75)

Autor vynálezu LEHMANN DIETER dr., FAUST GOTTFRIED dr., PÖPEL WERNER dr., FIEDLER
WERNER dr., RADEBEUL, DIETZ GÜNTHER dr., DRÁŽDANY, DD

(54)

Způsob přípravy krystalické α -formy hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu

Krystalická α -forma hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu může být získána mícháním při teplotách od 40 do 95 °C jiné krystalické formy, β - nebo γ -formy hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu nebo jeho hydrátu, anhydrátu nebo solvátu v dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu nebo jejich vzájemných směsích nebo směsích s aromatickými uhlovodíky jako je benzen nebo toluen, halogenovanými alifatickými uhlovodíky jako je chloroform nebo chlorid uhlíčitý, ketony jako je aceton, ethery jako je dioxan, nebo alkoholy obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku a popřípadě po ochlazení oddělením krystalické α -formy hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu.

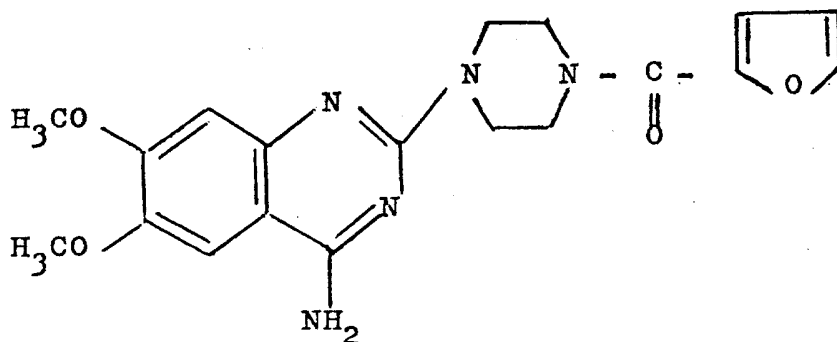
224 469

Название изобретения

Способ получения кристаллической α -формы гидрохлорида
I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фууроил)-пипера-
зина

Область применения изобретения

Изобретение касается способа получения кристаллической
 α -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназоли-
нил)-4-(2-фууроил)-пиперазина формулы



• HCl

Это соединение может применяться для лечения гипертонии. α -форма представляет собой специальную кристаллическую модификацию этого соединения, отличающуюся относительно низкой гигроскопичностью. Благодаря этому свойству, позволяющему более точную дозировку эта модификация особенно пригодна для галеновой формовки картвенной формы. Соединение также 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-хиназолил)-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 растворителе, 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 спиртовом растворителе, таком 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-фуроил)-пиперазина, полученный каким-либо путем, не получают непосредственно в кристаллической α -форме, а очистка гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина в любой кристаллической форме из-за его 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 °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 очищению 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 получать кристаллическую α -форму.

Цель изобретения

Изобретение позволяет производить чистую кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-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 сущности изобретения

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

В соответствии с настоящим изобретением гидрохлорид I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина уже имеющийся в другой кристаллической форме, как β -или γ -форма, или их гидрат, ангидрат или сольват переводят в кристаллическую α -форму, перемешивая его в виде суспензии при температурах от 40 до 95 °C в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или смесях их друг с другом или с ароматическими углеводородами, как бензол или толуол, гало-

224 469

генированными алифатическими углеводородами, как хлороформ или четыреххлористый углерод, кетонами, как ацетон, простыми эфирами, как диоксан, или спиртами, содержащими от 2 до 4 атомов углерода, и отделяя полученную кристаллическую α -форму, при известных условиях, после охлаждения.

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

В зависимости от температуры и применяемого растворителя или смеси растворителей превращение в кристаллы может длиться от 3 до 20 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 известными в химии 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 /1/. Определение структуры кристаллов во всех случаях проводилось спектроскопическим исследованием проб, еще влажных от растворителя, в инфракрасной области. Сушка /1/ проводилась при температурах от 110 до 120 °C. Другие кристаллические формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина, служащие в примерах исход-

ным веществом, также заранее определялись методом инфракрасной спектроскопии.

Пример 1:

Взвесь из 10 г гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина (в-форма) в 50 мл диметилсульфоксида нагревают до 60 °С в течение 7 часов. После охлаждения отсасывают, осадок промывают ацетоном и сушат.

Выход: 9 г/1/(90 % теоретического выхода).

Пример 2:

Аналогично примеру 1 проводят превращение гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина (полигидратная форма) в диметилсульфоксиде в α-форму.

Пример 3:

Аналогично примеру 1 нагреванием метанола гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина в диметилсульфоксиде до 90 °С в течение 3 часов получают α-форму.

Пример 4:

Взвесь 10 г гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина (ангидратная форма) в 50 мл диметилформамида нагревают до 60 °С в течение 7 часов, после охлаждения отсасывают, осадок промывают ацетоном и сушат.

Выход: 9 г/1/(90 % теоретического выхода).

Пример 5:

Аналогично примеру 4 происходит превращение гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фууроил)-пиперазина (γ -форма) в диметилформамиде в α -форму.

Пример 6:

Нагревают взвесь 5 г гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фууроил)-пиперазина (β -форма) в смеси из 12,5 мл толуола до 70 °C в течение 8 часов. Реакционную смесь оставляют стоять на ночь, затем осадок отделяют, промывают толуолом и ацетоном и сушат. Выход: 4,7 г/1/ (94% теоретического выхода).

Пример 7:

Аналогично примеру 6 из 5 г гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фууроил)-пиперазина (ангидратная форма) в смеси из 2,5 мл диметилсульфоксида и 22,5 мл толуола нагреванием до 70 °C в течение 15 часов получают 4,7 г/1/ (94% теоретического выхода).

Пример 8:

Получается такой же результат, как в примерах I до 7, если используют смесь диметилсульфоксида с метилформамидом или смеси диметилсульфоксида или диметилформамида с ароматическими углеводородами как бензол или толуол, галогенизированными алифатическими углеводородами как хлороформ или четыреххлористый углерод, кетонами как ацетон, простыми эфирами как диоксан или спиртами, содержащими от 2 до 4 атомов углерода.

Формула изобретения

224 469

Способ получения кристаллической α -формы гидрохлорида I-/4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил/4-/2-фуроил/-пиперазина нагреванием гидрохлорида I-/4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил/-4-/2-фуроил/-пиперазина или его гидрата, или сольвата до более высоких температур в присутствии растворителя до практически полного образования кристаллической α -формы, отличающийся тем, что уже имеющийся в другой кристаллической форме, как например, β - или γ -форма гидрохлорида I-/4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил/-4-/2-фуроил/-пиперазин или их гидрат, ангидрат или сольват перемешивают при температурах от 40 до 95 °C в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или смесях их друг с другом или с ароматическими углеводородами как бензол или толуол, галогенизированными алифатическими углеводородами как хлороформ или четыреххлористый углерод, кетонами как ацетон, простыми эфирами как диоксан, или спиртами, содержащими от 2 до 4 атомов углерода, и, при случае после охлаждения, отделяют полученную кристаллическую α -форму гидрохлорида I-/4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил/-4-/2-фуроил/-пиперазина.

Аннотация

Кристаллическая α -форма гидрохлорида I-/4-амино-6,7-диметоксидокси-2-хиназолинил/-4-/2-фууроил/-пиперазина может быть получена при помощи перемешивания при температурах от 40 до 95 °C уже имеющегося в другой кристаллической форме, как например, β - или γ - форма гидрохлорида I-/4-амино-6,7-диметоксидокси-2-хиназолинил/-4-/2-фууроил/-пиперазина или их гидрат, ангидрат или сольват в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или смесях их друг с другом или с ароматическими углеводородами как бензол или толуол, галогенизированными алифатическими углеводородами как хлороформ или четыреххлористый углерод, кетонами как ацетон, простыми эфирами как диоксан, или спиртами, содержащими от 2 до 4 атомов углерода, и, при случае после охлаждения,

отделяют полученную кристаллическую α -форму гидрохлорида I-/4-амино-6,7-диметоксидокси-2-хиназолинил/-4-/2-фууроил/-пиперазина.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 469

Způsob přípravy krystalické α -formy hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu zahříváním hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu nebo jeho hydrátu nebo solvátu v přítomnosti rozpouštědla do prakticky úplné tvorby krystalické α -formy, vyznačující se tím, že se v jiné krystalické formě, například β - nebo μ -formě, existující hydrochlorid 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazin nebo jeho hydrát, anhydrát nebo solvát míchá při teplotách od 40 do 95 °C v dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu nebo jejich vzájemných směsích nebo směsích s aromatickými uhlovodíky jako je benzen nebo toluen, halogenovnými alifatickými uhlovodíky jako je chloroform nebo chlorid uhličitý, ketony jako je aceton, ethery jako je dioxan nebo alkoholy obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě po ochlazení se oddělí získaná krystalická α -forma hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu.

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