



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

245257

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 405/14

- (22) Přihlášeno 27 02 80
(21) PV 5330-82
(32) (31)(33) Právo přednosti od 29 03 79
(WP C 07 D/235 638) DD
(89) 206 671, DD
(40) Zveřejněno 14 02 85
(45) Vydáno 15 06 87

(75)
Autor vynálezu

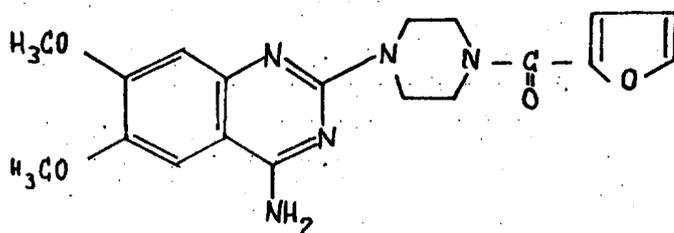
LEHMANN DIETER dr., FAUST GOTTFRIED dr., PÖPEL WERNER dr.,
FIEDLER WERNER dr., RADEBEUL, DIETZ GÜNTHER dr.,
DRESDEN, (DD)

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

Krystalická α -forma hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu se může vyrobit tak, že se v organickém rozpouštědle při zvýšených teplotách zahřívá 2-chlor-4-amino-6,7-dimetoxy-chinazolin s 1-(2-furoyl)-piperazinem v dimetylsulfoxidu, dimetylformamidu nebo ve směsích těchto rozpouštědel, vzájemně nebo s takovými aromatickými uhlovodíky jako je benzol nebo toluol, nebo s alkoholy se 2 až 4 atomy uhlíku nebo pouze v těchto alkoholech při teplotách 75 až 95 °C a získaná krystalická α -forma hydrochloridu 1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoyl)-piperazinu se oddělí v případě potřeby po ochlazení reakční směsi.

Область применения изобретения

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



.HCl

Это соединение может применяться для лечения гипертонии.
 α -форма представляет собой специальную кристаллическую модификацию этого соединения, отличающуюся относительно низкой

245257

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 растворителе, содержащем примерно от пяти до семи атомов углерода, до температуры от 125 до 160° С 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° С, 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-(3-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 I29 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 $130 - 132^{\circ}$ 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 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 I29 652 путем нагревания в спирте, содержащем от 5 до 7 атомов углерода, можно получать кристаллическую α -форму.

245257

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 сущности 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 кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина можно получить непосредственно при реакции 2-хлор-4-амино-6,7-диметокси-хиназолина с I-(2-фурил)-пиперазином, нагревая до 75 - 95° С реакционных компонента, при необходимости при перемешивании, в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или смесях их друг с другом или с такими ароматическими углеводородами, как бензол или толуол, или спиртами, содержащими от 2 до 4 атомов углерода, или в одних этих спиртах и непосредственно отделяя полученную кристаллическую α -форму, при необходимости после охлаждения реакционной смеси.

Реакция до полного превращения реакционных компонентов и образования α -формы в зависимости от применяемого растворителя или смеси растворителей может длиться от 5 до 20 часов. В случаях применения смесей растворителей соотношение компонентов растворителей может колебаться в больших пределах.

Определение момента, в который практически полностью образовалась кристаллическая α -форма гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фууроил)-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-фууроил)-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 раствору 4,8 г (0,02 моля) 2-хлор-4-амино-6,7-диметоксихиназолина и 3,6 г (0,02 моля) I-(2-фууроил)-пиперазина в 15 мл диметилсульфоксида, полученному при 90° С, прибавляют 75 мл толуола и нагревают при перемешивании до 90° С в течение 15 часов. После охлаждения продукт отсасывают, промывают толуолом и ацетоном и сушат его.

Выход: 6 г I (71,4 % теоретического выхода).

Пример 2

Раствор 4,8 г (0,02 моля) 2-хлор-4-амино-6,7-диметоксихиназолина и 3,6 г (0,02 моля) I-(2-фууроил)-пиперазина в смеси из 60 мл диметилформамида и 60 мл толуола, полученный при 90° С, нагревают при перемешивании до 90° С в течение 12 часов. Продукт отсасывают в горячем виде, промывают толуолом и ацетоном и сушат его.

Выход: 6 г I (71,4 % теоретического выхода).

Пример 3

Нагревают 9,6 г 2-хлор-4-амино-6,7-диметоксихиназолина и 7,2 г I-(2-фурил)-пиперазина при перемешивании в 80 мл н-бутанола до 90° С в течение 12 часов. После охлаждения продукт отделяют, промывают ацетоном и сушат его.

Выход: 15,7 г I (93,4 % теоретического выхода).

Пример 4

Получается тот же результат, что и в примерах I до 3, если реакция проводится в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или в смесях диметилсульфоксида и диметилформамида друг с другом или с такими ароматическими углеводородами, как бензол, или со спиртами с 2 или 4 атомами углерода или только в этих спиртах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения кристаллической α -формы гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина реакцией 2-хлор-4-амино-6,7-диметокси-хиназолина с I-(2-фуроил)-пиперазином 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 нагревают 2-хлор-4-амино-6,7-диметокси-хиназолин с I-(2-фуроил)-пиперазином в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или в смесях этих растворителей друг с другом или с такими ароматическими углеводородами, как бензол или толуол, или спиртами с от 2 до 4 атомами углерода или только с этими спиртами до температуры от 75 до 95° С и непосредственно полученную кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазина отделяют в случае необходимости после охлаждения реакционной смеси.

245257

АННОТАЦИЯ

Кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина можно получать тем, что в органическом растворителе при повышенных температурах нагревают 2-хлор-4-амино-6,7-диметокси-хиназолин с I-(2-фурил)-пиперазином в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или в смесях этих растворителей друг с другом или с такими ароматическими углеводородами, как бензол или толуол, или со спиртами с 2-мя до 4-х атомами углерода или только в этих спиртах до температуры от 75 до 95° С и непосредственно полученную кристаллическую α -форму гидрохлорида I-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фурил)-пиперазина отделяют в случае необходимости после охлаждения реакционной смеси.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy krystalické α -formy hydrochloridu 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu reakcí 2-chlor-4-amino-6,7-dimetoxy-chinazolinu s 1-/2-furoyl/-piperazinem a zahříváním hydrochloridu 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu v organickém rozpouštědle při zvýšených teplotách do úplné přeměny na krystalickou α -formu, vyznačující se tím, že se zahřívá 2-chlor-4-amino-6,7-dimetoxychinazolin s 1-/2-furoyl/-piperazinem v dimetylsulfoxidu, dimetylformamidu, nebo ve směsi těchto rozpouštědel, nebo s aromatickými uhlovodíky jako je benzol nebo toluol nebo s alkoholy se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo pouze s těmito alkoholy do teploty 75 až 95 °C a vzniklá krystalická α -forma hydrochloridu 1-/4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl/-4-/2-furoyl/-piperazinu se oddělí popřípadě po ochlazení reakční směsi.

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