



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

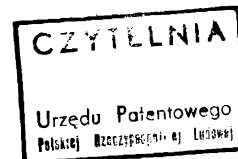
Int. Cl.³ C07D 405/14

Zgłoszono: 80 03 27 (P. 223051)

Pierwszeństwo: 79 03 29 Niemiecka
Republika Demokratyczna

Zgłoszenie ogłoszono: 80 12 15

Opis patentowy opublikowano: 1985 11 30



Twórcy wynalazku: Dieter Lehmann, Gottfried Faust, Werner Pöpel,
Werner Fiedler, Günther Dietz

Uprawniony z patentu: VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN,
Radebeul (Niemiecka Republika Demokratyczna)

**Sposób wytwarzania krystalicznej postaci
 α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-
4-(2-furoilo)-piperazyny**

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania krystalicznej postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny o wzorze przedstawionym na rysunku.

Związek ten może być stosowany przy leczeniu nadciśnienia. Postać α stanowi specjalną odmianę krystaliczną tego związku, wykazującą stosunkowo niską higroskopijność, dzięki czemu nadaje się szczególnie do sporządzania preparatów galenowych ze względu na możliwość dokładnego dozowania. Związek ten jako taki znany jest pod nazwą prazosinhydrochlorid.

Z opisu patentowego NRD nr 129 652 znany jest sposób otrzymywania krystalicznej postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny polegający na tym, że mniej nadające się do celów leczniczych postaci krystaliczne tego związku, takie jak postać β lub γ , wodzian lub solwat ogrzewa się do temperatury 125–160°C w alifatycznym lub cykloalifatycznym alkoholowym rozpuszczalniku o 5–7 atomach węgla, praktycznie aż do całkowitego przejścia w krystaliczną postać α .

Sposób ten związany jest zarówno z rodzajem stosowanego rozpuszczalnika jak i zakresem temperatury, ponieważ na str. 7 opisu patentowego NRD nr 129 652 podano: „jeżeli przy przeprowadzaniu niniejszego sposobu ogrzewa się prazosinhydrochlorid wprawdzie w rozpuszczalniku alkoholowym takim jak alkohol izoamylowy, jednakże w temperaturze nieco poniżej 125°C, lub jeśli nawet ogrzewa się go do temperatury wyższej, w granicach korzystnego zakresu otrzymywania postaci α prazosinhydrochloridu, jednak w ciągu niewystarczająco długiego czasu, to otrzymany produkt stanowi albo krystaliczną polimorficzną postać prazosinhydrochloridu, którą określono tu jako postać γ , lub mieszaninę postaci α i γ ”.

Dalszą wadą znanego sposobu jest to, że otrzymywanego w dowolny sposób surowego chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny nie otrzymuje się bezpośrednio w postaci krystalicznej α , a oczyszczanie chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w pożądanej postaci krystalicznej jest uciążliwe ze względu na jego słabą rozpuszczalność we wszystkich rozpuszczalnikach.

Uciążliwe, jednakże konieczne, oczyszczanie surowego chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny przez krystalizację ma jeszcze tę dodatkową wadę, że w zależności od wybranych warunków, często nie otrzymuje się bezpośrednio korzystnej dla celów leczniczych postaci α . W przykładzie 3 opisu patentowego NRD nr 129 652 podano, że z postaci β chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny przez przekrystalizowanie z alkoholu izoamyłowego podczas ogrzewania roztworu w temperaturze 115°C uzyskuje się postać γ . Jak podano w przykładzie 4 tego samego opisu patentowego, przez ogrzewanie zawiesiny postaci γ chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny również w alkoholu izoamyłowym, jednak do temperatury 130–132°C, uzyskuje się postać α .

Korzystniej jest, w celu oczyszczenia otrzymanego w dowolny sposób surowego chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny przeprowadzić go w wolną zasadę, którą można łatwiej niż chlorowodorek oczyścić przez krystalizację lub w inny sposób. Z oczyszczonej zasady można następnie w etanolu otrzymać chlorowodorek, stosując roztwór chlorowodoru w eterze, jak opisano w opisie patentowym RFN DE-PS nr 2 222 231.

Wadą tego sposobu jest to, że zużywa się bardzo wiele rozpuszczalnika (do rozpuszczenia 1 części wagowej zasady 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny około 150 części wagowych etanolu), i że w tych warunkach nie powstaje krystaliczna postać α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny. Dopiero w dodatkowym postępowaniu, opisanym w opisie patentowym NRD nr 129 652 przez ogrzewanie w alkoholu o 5–7 atomach węgla można otrzymać krystaliczną postać α .

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymanie krystalicznej postaci α czystego chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w znacznie łatwiejszych warunkach, zwłaszcza w znacznie niższej temperaturze i przy mniejszych ilościach rozpuszczalnika, a przy tym przy lepszych parametrach przestrzeni — czasu — wydajności.

Celem wynalazku było opracowanie prostego sposobu otrzymywania czystej krystalicznej postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że do roztworu lub zawiesiny 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w dwumetylosulfotlenku, dwumetyloformamidzie, alkoholu o 2–4 atomach węgla lub wzajemnej mieszaninie dwumetylosulfotlenku i dwumetyloformamidu lub mieszaninie jednego z nich z aromatycznymi węglowodorami, takimi jak benzen lub toluen, chlorowcowanymi alifatycznymi węglowodorami, takimi jak chloroform lub czterochlorek węgla, ketonami, takimi jak aceton, eterami, takimi jak dioksan, alkoholami o 2–4 atomach węgla, wprowadza się w temperaturze 40–95°C chlorowódor lub roztwór chlorowodoru w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak metanol, etanol, izopropanol lub dioksan i tworzącą się krystaliczną postać α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny, ewentualnie mieszając i ewentualnie chłodząc, pozostawia się do wykrywania.

Może być przy tym korzystne przyspieszenie krystalizacji postaci α przez animpfen.

Przy stosowaniu mieszaniny rozpuszczalników stosunek składników rozpuszczalnika może zmieniać się w szerokich granicach. Najbardziej korzystne okazały się mieszaniny o stosunku składników 10 : 1–1 : 10.

Szczególnie korzystnymi rozpuszczalnikami są dwumetylosulfotlenek i dwumetyloformamid, jak również ich mieszaniny z innymi wyżej wymienionymi rozpuszczalnikami.

W celu otrzymania krystalicznej postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny zwykle stosuje się równomiarne ilości chlorowodoru lub roztworu chlorowodoru w organicznym rozpuszczalniku, jednakże można stosować nadmiar np. 5–10% chlorowodoru.

Czas reakcji do całkowitego utworzenia pożądanej postaci α może, w zależności od temperatury i stosowanego rozpuszczalnika, wynosić 2–20 godzin. W zakresie temperatury np. 50–70°C i w obecności samego dwumetylosulfotlenku lub dwumetyloformamidu albo w mieszaninie ich z innymi rozpuszczalnikami do całkowitego utworzenia postaci α wystarcza zwykle 2–6 godzin.

Określenie momentu, w którym w mieszaninie reakcyjnej praktycznie występuje tylko krystaliczna postać α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny, jest rutynowe i może następować np. drogą spektroskopowego badania próbek.

W następujących przykładach zawsze otrzymywano krystaliczną postać α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny. Określenie struktury krystalograficznej następowało w każdym przypadku na podstawie badania spektroskopowego w podczerwieni próbek zwilżonych rozpuszczalnikiem. Suszenie otrzymywanego produktu prowadzono w temperaturze 110–120°C.

Przykład I. Do przesączonego roztworu 9,6 g (0,025 m) 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w 48 ml dwumetylosulfotlenku wprowadza się 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) i 48 ml izopropanolu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 79°C. Po oziębieniu odsącza się produkt przez szkło porowate i przemywa izopropanolem i acetonem. Po wysuszeniu w temperaturze 110–120°C otrzymuje się 9,2 g (87,6%) postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I, z 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny, 48 ml dwumetylosulfotlenku i 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) przez dwugodzinne ogrzewanie w temperaturze do 82°C otrzymuje się 8,8 g postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (83,8% wydajności teoretycznej).

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I, z 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny, 48 ml dwumetylosulfotlenku, 48 ml acetonu i 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) przez dwugodzinne ogrzewanie w temperaturze 73°C otrzymuje się 9,2 g postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (88,6% wydajności teoretycznej).

Przykład IV. 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny rozpuszcza się, ogrzewając, w 48 ml dwumetylosulfotlenku i roztwór odsącza się na nuczy. Przez przesącz przepuszcza się w temperaturze pokojowej suchy gazowy chlorowódor aż do uzyskania przez roztwór wartości pH 6. Następnie ogrzewa się mieszaninę w ciągu 4 godzin w temperaturze 50°C. Po oziębieniu, wykrystalizowany produkt odsącza się na nuczy i przemywa kolejno toluenem i acetonem. Wydajność 8,9 g postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (84,8% wydajności teoretycznej).

Przykład V. Do roztworu 19 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (0,05 m) w 95 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się w temperaturze 50°C 8 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,05 m HCl) i zaszczepia się niewielką ilością chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny. Po mieszanii w ciągu 4 godzin w temperaturze 50°C pozostawia się mieszaninę na noc w temperaturze pokojowej. Postępuje się dalej jak opisano w przykładzie IV. Wydajność: 17,2 g postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny. (81,9% wydajności teoretycznej).

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie I, z 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (0,025 m), 48 ml dwumetylosulfotlenku, 48 ml toluenu i 7,8 ml roztworu chlorowodoru w dioksanie (0,026 m HCl) ogrzewając całość w temperaturze 60°C otrzymuje się 9,7 g postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (92,4% wydajności teoretycznej).

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie I, z 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (0,025 ml), 48 ml dwumetylosulfotlenku, 48 ml toluenu i 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl), ogrzewając całość w ciągu 6 godzin do temperatury 60°C otrzymuje się 8,7 g postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (82,9% wydajności teoretycznej).

Przykład VIII. Do otrzymanego w temperaturze 90°C i przesączonego roztworu 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (0,025 m) w 70 ml dwumetyloformamidu w temperaturze 50°C, mieszając w ciągu 45 minut wkrapla się 4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,025 m HCl). Następnie mieszaninę poddaje się mieszanii w ciągu 4 godzin w temperaturze 50°C. Postępuje się dalej jak w przykładzie IV. Wydajność 8,05 g postaci α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (76,7% wydajności teoretycznej).

Przykład IX. Analogicznie jak w przykładzie I, z 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (0,025 m), 48 ml dwumetylosulfotlenku, 48 ml toluenu i 5,4 ml roztworu chlorowodoru w metanolu (0,026 m HCl), ogrzewając całość w ciągu 6 godzin w temperaturze 60°C otrzymuje się 9,8 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (93,3% wydajności teoretycznej).

Przykład X. Do zawiesiny 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (0,025 m) w mieszaninie 10 ml dwumetylosulfotlenku i 90 ml bezwodnego etanolu wprowadza się podczas mieszania 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) i mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 60–65°C. Po oziębieniu produkt odsacza się na nuczy, przemywa acetonem i suszy. Wydajność: 9,7 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (92,4% wydajności teoretycznej).

Przykład XI. Analogicznie jak w przykładzie X, ogrzewając w ciągu 5 godzin w temperaturze 60–65°C 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w mieszaninie 10 ml dwumetylosulfotlenku i 90 ml izopropanolu z 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) otrzymuje się 9,9 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (94,3% wydajności teoretycznej).

Przykład XII. Analogicznie jak w przykładzie X, ogrzewając w ciągu 6 godzin w temperaturze 60–65°C 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w mieszaninie 10 ml dwumetylosulfotlenku i 90 ml czterochloroku węgla z 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) otrzymuje się 9,7 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (92,4% wydajności teoretycznej).

Przykład XIII. Analogicznie jak w przykładzie X, ogrzewając w ciągu 4 godzin w temperaturze 60–65°C 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w mieszaninie 10 ml dwumetylosulfotlenku i 90 ml acetonu z 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) otrzymuje się 9,6 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (91,4% wydajności teoretycznej).

Przykład XIV. Analogicznie jak w przykładzie X, ogrzewając w ciągu 5 godzin do temperatury 60–65°C 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w mieszaninie 10 ml dwumetylosulfotlenku i 90 ml chloroformu z 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) otrzymuje się 10 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (95,2% wydajności teoretycznej).

Przykład XV. Analogicznie jak w przykładzie X, ogrzewając w ciągu 5 godzin w temperaturze 60–65°C 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w mieszaninie 10 ml dwumetylosulfotlenku i 90 ml benzenu z 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) otrzymuje się 9,6 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (91,4% wydajności teoretycznej).

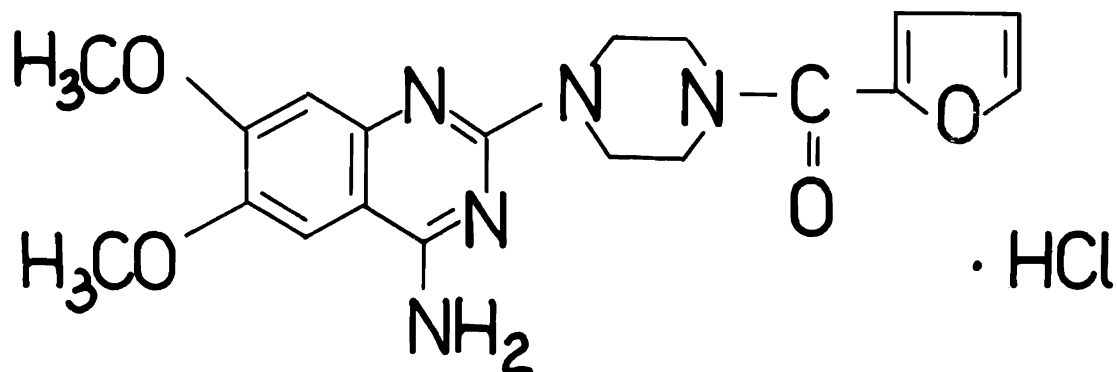
Przykład XVI. Analogicznie jak w przykładzie X, ogrzewając w ciągu 3 godzin w temperaturze 60–65°C 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w mieszaninie 10 ml dwumetylosulfotlenku i 90 ml toluenu z 4,4 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,026 m HCl) otrzymuje się 9,7 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (92,4% wydajności teoretycznej).

Przykład XVII. Analogicznie jak w przykładzie X, ogrzewając w ciągu 2 godzin w temperaturze 60–65°C 9,6 g 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny z 6 ml roztworu chlorowodoru w izopropanolu (0,025 m HCl) w 100 ml bezwodnego etanolu otrzymuje się 10,1 g postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny (96,2% wydajności teoretycznej).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania krystalicznej postaci α chlorowodorku 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny, **znamienny tym**, że do roztworu lub zawiesiny 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny w dwumetylosulfotlenku, dwumetyloformamidzie, alkoholu o 2–4 atomach węgla lub wzajemnej mieszaninie dwumetylosulfotlenku i dwumetyloformamidu lub mieszaninie jednego z nich z aromatycznymi węglowodarami, takimi

jak benzen lub toluen, chlorowcowanymi alifatycznymi węglowodorami, takimi jak chloroform lub czterochlorek węgla, ketonami, takimi jak aceton, eterami, takimi jak dioksan, alkoholami o 2–4 atomach węgla, wprowadza się w temperaturze 40–95°C chlorowódor lub roztwór chlorowodoru w odpowiednim do tego celu rozpuszczalniku, takim jak metanol, etanol, izopropanol lub dioksan i tworzącą się krystaliczną postać α chlorowodoru 1-(4-amino-6,7-dwumetoksy-2-chinazolinyl)-4-(2-furoilo)-piperazyny, ewentualnie mieszając i ewentualnie chłodząc pozostawia się do wykrystalizowania.



Wzór