



ESPAÑA

⑩ ES ⑪ ⑫ A1
L 8 MAR. 1978
⑬
⑭
⑮
⑯
⑰
⑱
⑲
⑳

NUMERO	456.368
FECHA DE PRESENTACION	28-2-77

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		
662.937	1-3-76	EE.UU.

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

④④ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA FORMA ALFA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE 2-[4-(2-FURCIL)PIPERAZIN-1-IL]-4-AMINO-6,7-DIMETOXIQUINAZOLINA".

④⑤ SOLICITANTE (S)

PFIZER INC. (238467 Case 5727)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.

④⑥ INVENTOR (ES)

Ernest John Bianco

④⑦ TITULAR (ES)

④⑧ REPRESENTANTE

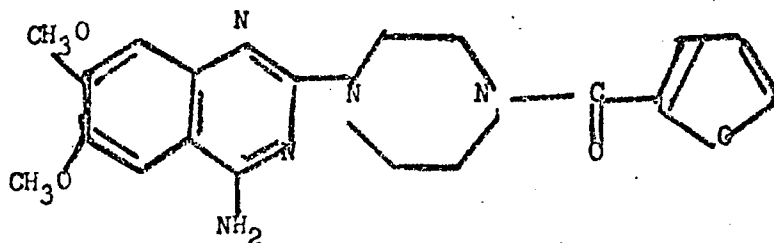
DCN OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 65.236)

La presente invención se relaciona a un clorhidrato de 2-(4-(2-furoil)piperazin-1-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina novedoso, cristalino amorfo, al que en la presente se designa como la forma alfa de clorhidrato de prazosina, caracterizado en que el espectro infrarojo en bromuro de potasio tiene las siguientes bandas de absorción:

	<u>Longitud de Onda,</u> <u>Micras</u>	<u>Longitud de Onda,</u> <u>Micras</u>	<u>Longitud de Onda,</u> <u>Micras</u>
10	2.95	7.30	10.67
	3.10	7.81	11.05

	Longitud de Onda, Micras	Longitud de Onda Micras	Longitud de Onda Micras.
	3,25	9.08	11.30
	3.50	8.28	11.66
5	6.12	8.40	11.90
	6.26	8.70	12.60
	6.39	9.02	13.10
	6.54 .	9.25	13.31
	6.75	9.60	13.87
10	6.81	9.85	13.95
	7.02	10.02	14.82
	7.22		

y que tiene la formula:



20 y al procedimiento para su preparaci3n.

La presente invenci3n tambi3n se relaciona a hidratos cristalinos, novedosos, de clorhidrato de 2-(4-(furoil)piperazin-1-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, caracterizados en que el espectro infrarojo en bromuro de potasio tiene
25 las siguientes bandas de absorci3n.

	Longitud de Onda, <u>Micras</u>	Longitud de Onda, <u>Micras</u>	Longitud de Onda, <u>Micras</u>
	2.98	7.80	10.15
	3.14	7.95	10.66
5	6.04	8.08	11.10
	6.14	8.27	11.31
	6.30	8.40	11.70
	6.53	8.75	11.90
	6.72	8.95	12.0
10	6.95	9.17	13.10
	7.15	9.33	13.27
	7.21	9.85	13.57
	7.73	10.03	14.05

y además caracterizado en que contiene entre aproximadamente
15 8 y 15% por peso de agua y al procedimiento para su prepara-
ción.

La presente invención también se relaciona a un pro-
cedimiento para producir un efecto hipotensivo que comprende
administrar a un huesped hipotensivo una cantidad efectiva
20 hipotensiva del mencionado hidrato de clorhidrato de pramsina.

La patente de los Estados Unidos No. 3,511,836, la
patente de los Estados Unidos No. 3,635,979 y la patente de
los Estados Unidos No. 3,663,706 describen la 2-(4-(2-furcil)
piperazin-1-il)-4-amino-5,7-dimetoxiquinazolina. La primera
25 de estas patentes de los Estados Unidos específicamente relata

este compuesto y su sales de adición de ácido y la patente de los Estados Unidos No. 3,663,706 reivindica el uso del compuesto y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como agentes hipotensivos valiosos. Los estudios farmacológicos sobre el clorhidrato de 2-(4-(2-furoil)piperazin-1-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, al que en el presente se designa por su nombre genérico, clorhidrato de prazosina, fueron reportados por Scriabine y colaboradores, experien ia, 24, 1150(1968) y por Constantine y colaboradores, y en "Hipertension: Mechanisms and Management", Onesti y colaboradores, editores, Grune y Stratton, Inc., 1973, Págs. 429-444. Los estudios clínicos preliminares sobre el clorhidrato de prazosina fueron reportados por Cohen, J. Clin. Pharmacol., 10, 408 (1970). Los efectos laterales debido a las dosis iniciales de prazosina han sido reportados por Bandall y colaboradores, Brit. Med. Jour., 2, 727(1975).

Los siguientes dibujos ejemplifican algunas propiedades físicas de los clorhidratos de prazosina.

La figura I es el espectro infrarrojo de la forma alfa del clorhidrato de prazosina en KBr.

La figura II es el espectro infrarrojo del polihidrato del clorhidrato de prazosina en KBr.

La figura III es el espectro infrarrojo representativo

POOR
QUALITY

de las diferentes modificaciones cristalinas del clorhidrato de prazosina.

5 La figura IV es representativo de los difractogramas de rayos X de diferentes modificaciones cristalinas del clorhidrato de prazosina.

10 La figura V es el perfil del poder de disolución de diferentes modificaciones cristalinas del clorhidrato de prazosina en agua a 25°C.

La figura VI son los perfiles del poder de disolución del clorhidrato de prazosina, en su forma alfa y polihidratada, en el jugo gástrico estimulado a 25°C.

20 La presente invención se basa en el descubrimiento de dos formas novedosas, cristalinas, del valioso agente hipotensivo de clorhidrato de prazosina que tiene ventajas decididas sobre otras formas de esta droga. La primera de estas formas cristalinas novedosas del clorhidrato de prazosina es una forma anhidra designada como la "alfa". Se ha encontrado que la forma alfa es relativamente no higroscópica y estable. Por lo tanto, tiene ventajas importantes en su manejo, almacenamiento y formulación. Otras formas cristalinas,*
25 anhidras, no disueltas de clorhidrato de prazosina descritas en

la presente son designadas, para conveniencia, la "forma beta", la "forma gama" y el "anhidrato". Así mismo se describe el solvato, el metanolato de clorhidrato de prazosina.

5 Como se utiliza en la presente el término "relati-
vamente no higroscópicos" significa que una muestra, que ini-
cialmente contiene no más de aproximadamente 5% de agua,
cuando se expone a una temperatura de aproximadamente 37°C
y a una humedad relativa de aproximadamente 75% durante un
período aproximado de 30 días, no contiene materialmente un
10 exceso de más de 1.5% de agua. El clorhidrato de prazosina,
que tiene hasta 1.5% de agua pero que materialmente no tiene
un exceso superior a dicho 1.5% de agua, es considerado como
anhidro dentro del contexto de esta invención.

15 La segunda forma cristalina, novedosa, del clor-
hidrato de prazosina que tiene decidida ventaja sobre otras
formas de esta droga, se designa en la presente como el
"polihidrato". Se prefiere la forma mencionada debido a su
régimen bajo, uniforme, de disolución. Se ha encontrado que
cuando cualquiera de las formas de alfa-beta-anhidrato y
20 metanolato del clorhidrato de prazosina se cristalizan de un
medio acuoso o de mezclas de agua y solventes orgánicos, se-
guido por el secado hasta que el contenido de agua de los
cristales resultantes quede en la gama de entre aproxima-
mente 8 y 15% por peso, de acuerdo como se determina por el
25 método bien conocido de Karl Fischer para la determinación del

agua, se obtiene el polihidrato de clorhidrato de prazosina. En el extremo inferior de esta gama de contenido de agua, es decir de aproximadamente 8% por peso de agua, la estequiometría. corresponde al dihidrato de clorhidrato de prazosina que tiene aproximadamente 2 moles de agua por cada mol de clorhidrato de prazosina. El mencionado dihidrato queda dentro del alcance y del concepto de esta invención. Sin embargo, se prefiere especialmente el polihidrato de clorhidrato de prazosina que tiene entre aproximadamente 12 y 15% por peso de agua, puesto que se obtiene más fácilmente y tiene menos tendencia a absorber agua que los otros hidratos de clorhidrato de prazosina. El procedimiento al que se hace referencia anteriormente para preparar el "polihidrato", puede también ser utilizado para convertir las formas hidratadas de clorhidrato de prazosina que contienen menos de 8% de agua al "polihidrato".

El polihidrato puede ser preparado, por ejemplo, por la cristalización del clorhidrato de prazosina de agua caliente o de mezclas de agua caliente y solventes orgánicos, seguido por el filtrado y secado de los cristales hasta que el contenido de humedad quede en la gama deseada de entre aproximadamente 8 y 15% por peso. Cuando se emplea mezclas de agua y solventes orgánicos, los solventes orgánicos apropiados son solventes orgánicos miscibles en agua tales como metanol, etanol, ó propano, isopropanol, acetona, metiletilcetona

y solventes similares, así como mezclas de dichos solventes orgánicos miscibles en agua con solventes orgánicos inmiscibles en agua tales como diclorometano, cloroformo, hexano, benceno, tolueno y solventes similares. Un método alternativo para preparar el polihidrato del clorhidrato de prazosina es por medio de la trituración del clorhidrato de prazosina anhidro con agua, seguido por el secado de los cristales resultantes hasta el contenido de humedad deseada.

Como se mencionó anteriormente, el contenido del agua del polihidrato puede variar entre aproximadamente 8 y aproximadamente 15% o más. De los datos de difracción de rayos X, presentados posteriormente, se saca como consecuencia que solo hasta 2 moléculas de agua por cada molécula de clorhidrato de prazosina están ligadas en la maya o retículo del cristal. El agua restante es agua libre intersticial.

Quando se expone adicionalmente a condiciones de secado una muestra del polihidrato de clorhidrato de prazosina que contiene entre aproximadamente 2 y 15% por peso de agua, tal como almacenandola en un desecador o calentandola en un horno al vacío, la pérdida de humedad ocurre hasta que se obtiene el dihidrato que contiene aproximadamente 8.0% de humedad. Calentandola a 100°C en un horno al vacío o en un desecador al vacío, será, usualmente suficiente. Un calentamiento adicional, a su vez, proporcionará el monohidrato que contiene aproximadamente 4.1% de humedad. Un calentamiento

aún mayor, conduce a la formación de lanhidrato del clorhidrato de prazosina.

La forma alfa preferida, novedosa y valiosa del clorhidrato de prazosina se obtiene fácil y reproduciblemente calentando cualquiera de las formas del clorhidrato de prazosina, incluyendo los hidratos y el solvato, en la presencia de un solvente orgánico apropiado a una temperatura en la gama comprendida entre aproximadamente 100 y 200°C y de preferencia en la presencia de un solvente alcohólico a una temperatura en la gama de entre aproximadamente 125 y 160°C. Los solventes alcohólicos preferidos son los alcoholes alifáticos y alicíclicos que tienen entre aproximadamente 5 y 7 átomos de carbonos. Ejemplos de dichos alcoholes son el alcohol isoamílico, n-pentanol, 2-metil-1-butanol, ciclopentanol, 1-metilciclopentano, 2-metilciclopentanol, ciclohexanol, 1-metilciclohexanol, 3-metilciclohexanol, 2-metil-3-pentanol, 4-metil-1-pentanol, 2-metil-3-hexanol, 2-metil-2-hexanol, cicloheptanol y alcoholes similares.

Especialmente preferido para la producción de la forma alfa del clorhidrato de prazosina es el alcohol isoamílico, también conocido como 3-metil-1-butanol, debido a su fácil obtenibilidad y eficiencia para formar el clorhidrato de prazosina polimorfo y cristalino deseado. Para conveniencia, la temperatura preferida para la formación de la forma alfa cuando se emplea alcohol isoamílico es de

aproximadamente 132°C, que es el punto de ebullición de este alcohol a la presión atmosférica.

Al llevar a cabo el procedimiento para preparar la forma alfa del clorhidrato de prazosina, se prefiere utilizar una cantidad de solvente alcohólico que sea suficiente para efectuar cuando menos una solución parcial del clorhidrato de prazosina cuando la mezcla se calienta a una temperatura dentro de la gama preferida de temperaturas. Ordinariamente, será suficiente entre aproximadamente 4 y 25 ml de dicho alcohol por cada gramo de clorhidrato de prazosina, aún cuando, pueden emplearse en algunos casos cantidades mayores o menores que las cantidades mencionadas de alcohol, con resultados satisfactorios.

El tiempo de calentamiento que se requiere para efectuar una formación substancialmente completa de la forma alfa del clorhidrato de prazosina por medio del procedimiento anterior, puede variar desde unos cuantos minutos hasta aproximadamente 6 horas o más. El tiempo óptimo que se requiere en cualquier caso determinado variará con diferentes factores, tales como la temperatura precisa y el alcohol en particular utilizado como solvente. Cuando el procedimiento se lleva a cabo en alcohol isoamílico refluente, el tiempo que se requiere para efectuar una formación substancialmente completa de la forma alfa deseada, ordinariamente es entre aproximadamente 2 y 3 horas. El grado de formación de la forma

5 alfa del clorhidrato de prazosina puede convenientemente observarse sacando una muestra, enfriando a la temperatura ambiente, aislando el precipitado por filtración y obteniendo el espectro infrarojo del precipitado en bromuro de potasio. Como se muestra posteriormente, cada una de las formas no hidratadas del clorhidrato de prazosina tiene un espectro infrarojo característico.

10 Cuando el clorhidrato de prazosina de partida empleado es un solvato tal como el metanolato o uno de los hidratos, es preferible, aún cuando no esencial, eliminar las moléculas de solvación o de hidratación por medio de destilación, por ejemplo, con metanol o agua durante el período de calentamiento que se requiere para obtener la forma alfa del clorhidrato de prazosina por medio del procedimiento anterior.

15 Si al llevar a cabo el procedimiento anterior se calienta el clorhidrato de prazosina en un solvente alcohólico tal como alcohol isoamílico pero a una temperatura un tanto inferior de aproximadamente 125°C, o cuando se calienta a una temperatura superior, dentro de la gama de temperatura preferida mencionada anteriormente para preparar la forma alfa del clorhidrato de prazosina, pero durante un período de tiempo que es insuficiente, el producto resultante será o bien la forma polimorfa cristalina de clorhidrato de prazosina que en la presente se designa como la forma gama.

o una mezcla de la forma alfa y de la forma gama.

El metanolato del clorhidrato de prazosina puede obtenerse formando una pasta de cualquiera de las formas esencialmente anhidras del clorhidrato de prazosina en metanol. Ordinariamente, a la temperatura ambiente son su-
5 ficientes aproximadamente 3 horas. El metanolato puede formarse más rápidamente calentandolo a una temperatura más elevada. Por ejemplo, a la temperatura del punto de ebullición del metanol, la formación del solvato queda completa en
10 aproximadamente 10 minutos. El producto se aísla por métodos standard. El análisis elemental del metanolato revela que el clorhidrato de prazosina y el metanol están combina-
dos en una relación molar de 1:1.

La forma beta del clorhidrato de prazosina se obtiene cuando el metanolato anterior se expone a temperaturas
15 suficientes como para eliminar la molécula del solvato. Por ejemplo calentando el metanolato a 135°C durante aproximadamente 12 horas, o a 110° durante aproximadamente 24 horas. La remoción o eliminación del metano se facilita llevando a
20 cabo la exposición termica anterior a presión reducida, por ejemplo, en un horno al vacío.

CARACTERIZACION DE LAS DIFERENTES FORMAS DEL
CLORHIDRATO DE PRAZOSINA

Espectros Infrarojos

Los espectros infrarojos de las tres formas cristalin-
5 linas anhidras de clorhidrato de prazosina, el metanolato,
los hidratos y el deshidrato amorfo cuando se obtienen por
métodos standard ya sea como un gránulo de KBr o una mezcla
de Nujol, proporcionan un método rápido y conveniente para
caracterizar estas formas. Sin embargo, la espectroscopia
infraroja no discrimina las diferentes formas hidratadas una
10 de la otra. El espectro infrarojo característico de la forma
alfa del clorhidrato de prazosina es el que aparece en la
figura I. El espectro infrarojo de la figura II se obtuvo con
una muestra de polihidrato de clorhidrato de prazosina
(12% de humedad). El espectro infrarojo junto con el con-
15 tenido de agua de una muestra puede ser utilizado para ca-
racterizar el polihidrato. Los espectros infrarojos (KBr)
de las formas alfa-, beta- y gama- los polimorfos, el polii-
hidrato, el anhidrato y el metanolato del clorhidrato de pra-
zosina se comparan en la figura III. Los espectros son
20 representativos de los obtenidos en un espectrofotómetro de
rayos infrarojos de registro Perkin-Elmer, Modelo 21,
empleando gránulos de bromuro de potasio preparados por la
trituration íntima y moliendo un miligramo de la muestra
apropiada con 300 mg de KBr. La mezcla se pone después en
25 una prensa de dados Perkin-Elmer Modelo No. 1860025 y el dado

se somete a una presión de 1054 kg. por cm.², bajo vacío durante un minuto.

Las bandas de absorción infrarojas características que pueden ser utilizadas para diferenciar las diferentes formas del clorhidrato de prazosina una de la otra, aparecen en la lista de la tabla I.

TABLA I

Forma de Clorhidrato de Prazosina.	Bandas Características		
	cm ⁻¹	μ	Comentario
alfa-	795	12.6	Aguda
beta-	770	13	Aguda
gama-	770, 743	13, 13.4	Doblete
Hidratos*	1260	7.95	Aguda
	755	13.3	Amplia
	1000	10	Doblete
Anhidrato	1260	7.95	Aguda
	755	13.3	
	1005	9.95	Triplete

* Los espectros infrarojos del monohidrato (4.1% de H₂O), del dihidrato (7.9% de H₂O) y el polihidrato, fueron idénticos.

Cuando se trituran las muestras de las formas alfa-, beta- y gama- polimorfas con agua, se encuentra que el producto

resultante en cada uno de los casos da un espectro infrarojo idéntico al de los hidratos de clorhidrato de prazosina.

Difractometría de rayos X

5

Los patrones de poder de difracción en rayos X se obtuvieron en un difractómetro Siemens equipado con radiación de cobre filtrada con níquel y un detector contador de cintilaciones. Se registró la intensidad del rayo como una función del ángulo 2θ , a un régimen de exploración de un grado por minuto.

10

Los difractogramas característicos de cada una de las modificaciones del clorhidrato de prazosina examinados, aparecen en la figura IV. Los picos (expresados en "grados 2θ ") que pueden ser utilizados para distinguir una forma de la otra, aparecen resumidos en seguida en la tabla II.

15

TABLA II

20

<u>Forma de Clorhidrato de Prazosina</u>	<u>Picos Característicos, Grados 2θ</u>
alfa	Cuarteto de 1:3:3:1 centrado a 23° ;
beta	bandas agudas a 9.3° y 27.5° .
gama	Bandas Agudas a 11.3° , 22.5° , 23.6° . Agrupamiento de Banda a 10.5° , 16.7° y 24.8° .

25

TABLA II (Continuación)

	<u>Forma de Clorhidrato</u> <u>de Prazosina</u>	<u>Picos Característicos, Grados 2θ</u>
5	Polihidrato/dihidrato*	Bandas agudas a 8.05°, 12.2°; doblete a 25.2°
	Monohidrato	Bandas agudas a 10.5°, 12.0°, 16.9°; dobletes a 24.5°, 26.5°
	Anhidrato	No significativamente diferente del monohidrato.
10	Metanolato	Bandas agudas a 10.5°, 17.3°. 23.9°, y 25.5°.

* El difractograma del polihidrato que contiene aproximadamente 15% de agua no es significativamente diferente que el que se obtiene del dihidrato. Esto indica que solo dos moléculas de agua por molécula de clorhidrato de prazosina están en realidad ligadas en el retículo de cristal, y el resto del agua en el polihidrato es agua libre intersticial.

Los difractogramas de rayos X además confirmaron las diferencias entre las formas alfa-, beta-, gama- y anhidrato del clorhidrato de prazosina. La combinación de la análisis de rayos X y la determinación de humedad también proporciona un método para caracterizar los diferentes hidratos.

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

Se analizaron muestras (entre 1 y 2 mg.) en un analizador térmico Mettler DTA 2000 a una gama de 50 microvolts o 100 microvolts y a un régimen de calentamiento de 5° por minuto. Los resultados obtenidos aparecen resumidos en las tablas III y IV.

TABLA III

Resumen de los Datos de DSC en muestras de diferentes formas del clorhidrato de prazosina (Régimen de Calentamiento, 5° por minuto; Muestras Introducidas Aproximadamente a 40° Temperaturas en °C.)

15

Forma Alfa	Una Sola Endotermia a 279°
Forma Gama	Doblete de endotermia parcialmente resuelto a 270° (mediano) y 278° (Fuerte)
20 Polihidrato	Endotermia amplia entre aproximadamente 60° y 106° con un pico a 110°, endotermia débil a 183°, exotermia a 195° mediana, endotermia fuerte a 265°
25 Metanolato	Endotermia amplia a 137°, endotermia mediana y aguda a 167° y endotermia fuerte y aguda a 278°C.

TABLA IV

5 Resumen de los Datos de DSC en Muestras de Clorhidrato de Prazosina Polimorfos, Cristalinas, (Régimen de calentamiento, 5° por minuto; las Muestras se Introdujeron aproximadamente a 250°; Temperaturas en grados C.)

	Forma Alfa	Doblete endotermico no resuelto a 263°
10	Forma beta	Doblete endotermico parcialmente resuelto a 263° (fuete) a 263.5° (mediano)
15	Forma gama	doblete endotermico parcialmente resuelto a 261.5° (fuete) y 262.5° (mediano).

La interpretación de los diferentes datos de calorimetría de exploración diferencial se complica debido a la descomposición que ocurre durante la fusión. No se observó signo de conversión polimorfica por el DSC, lo que indica que las formas polimorficas son inducidas por solvente y que sus puntos de conversión están más allá de sus temperaturas de descomposición. Aún cuando cada una de las formas del clorhidrato de prazosina parecía tener un comportamiento singular de DSC, las características de cada una de ellas dependen grandemente de las condiciones de prueba. Se encontró que los ajus-

tes en los parámetros del instrumento eran capaces de inducir patrones diferentes de DSC para un polimorfo o un solvato-determinado. Se encontró, por ejemplo, que el patrón de doblete de la forma gama del clorhidrato de prazosina variaba como función del régimen de calentamiento, de la temperatura de partida y del tamaño de la muestra.

El metanol no puede ser eliminado del metanolato a una temperatura comprendida entre 130 y 140°, muy por arriba de su punto de ebullición de 65°. Esto sugiere que existen poderosas fuerzas de ligamiento en este solvato entre el metanol y el clorhidrato de prazosina. En contraste, el polihidrato pierde agua rápidamente a temperaturas que se aproximan al punto de ebullición del agua libre, indicando que cuando menos parte del agua presente no estaba ligada y solo ocupaba una posición intersticial dentro del retículo del dihidrato.

Higroscopicidad*

Puesto que la absorción de la humedad afecta la integridad de la forma de una droga, se compararon los polimorfos cristalinos alfa-, beta- y gama- del clorhidrato de prazosina con respecto a su higroscopicidad relativa. Se colocaron muestras de cada uno de los polimorfos en un vaso picudo abierto y se almacenaron en una cámara mantenida a 37°C

y con una humedad relativa de 75%. Se sacaron periódicamente porciones y se determinó su contenido de agua por el método de Karl Fischer. Los resultados aparecen listados en la tabla V.

5

TABLA V

Contenido de Agua de las Muestras Expuestas
a 37°C, 75% de Humedad Relativa.

10

<u>Días</u>	<u>Contenido de Agua, % por peso de</u> <u>Clorhidrato de Prazosina</u>		
	<u>forma alfa</u>	<u>forma beta</u>	<u>forma gama</u>
5	0.32	0.59	0.16
12	0.85	1.18	4.61
15	1.18	4.66	9.47
34	1.54	6.06	9.05

15

20

Como indican los datos anteriores, la forma alfa del clorhidrato de prazosina es relativamente no higroscópica cuando se compara con las formas beta- y gama-. Los cambios en el espectro infrarrojo (gránulos de KBr) de una muestra de la forma gama del clorhidrato de prazosina después de dicha exposición a la humedad, confirmaron la formación de un hidrato.

25

se expusieron muestras de polihidrato de clorhidrato

deprazosina, inicialmente conteniendo 13.7% de agua, a una temperatura de 37°C a una humedad relativa de 75%. Después de entre 10 y 23 días el contenido del agua fué de 13.2 y 13.4%, respectivamente. Una muestra, que inicialmente contenía 13.5% de agua al ser expuesta a la temperatura ambiente y a una humedad relativa del 20%, se encontró que contenía 13.0% de agua después de 18 días y 13.1 de agua después de 35 días.

Microscopía

Al examinar una amplificación de 200X en un microscopio de luz, se encontró que la forma alfa del metanolato de clorhidrato de prazosina estaba compuesta de cristales similares a pequeñas varillas, en los que los del metanolato eran de un tamaño mucho mayor. La forma beta consistía de cristales monoclinicos, oscuros, mientras que la forma gama y el polihidrato consistían ambos de cristales en formas de agujas.

Cuando se añade una gota de agua a cada uno de los tres portaobjetos del microscopio que contenían formas alfa-beta- y gama- de clorhidrato de prazosina, crecieron cristales afilados en forma de agujas de hidrato y se unieron unos con los otros para formar un arreglo nemático espectacular, en forma de cabellos, característico de la fase

cristalina líquida. Esto está en conformidad con el cambio antes mencionado en los espectros infrarrojos de los polimorfos alfa-, beta- y gama- con respecto a los hidratos de clorhidrato de prazosina al triturar cada uno de los polimorfos cristalinos con agua.

5

Estudios de Estabilidad

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en lotes a granel de la forma alfa, de la forma beta y de la forma gamma del polihidrato de clorhidrato de prazosina. Se almacenaron las muestras en un horno mantenido a 50°C y otras se almacenaron a 25°C, mientras se exponían a la luz solar.

10

Todas las muestras se almacenaron en botellas de vidrio transparentes. Después de almacenar en esta forma durante 6 semanas y nuevamente después de 12 semanas, se observaron las muestras para ver si había cualquier cambio químico o visual. Se encontró que las muestras tenían buena estabilidad química. Sin embargo, la muestra de polihidrato que había sido expuesto a la luz solar exhibió cierta fotodegradación, como quedó evidenciado por un cambio de color visible de blanco a rosado amarillento a la 6 semanas y a color naranja a las 12 semanas. Las otras formas del clorhidrato de prazosina fueron estables a la luz solar a través de todo el período de prueba.

15

20

25

Cuando se almacenaron las muestras de polihidrato de clorhidrato de prazosina en botellas de vidrio color ambar a una temperatura de 25°C mientras se exponían a la luz solar, no hubo cambio evidente después de 12 semanas.

5

Estudios de Disolución

Para medir el régimen de disolución del polvo de la droga en agua, se añadieron 100 mg de polvo fino a 50 ml de agua contenida en un matríz volumétrico de 100 ml. El matríz se tapó se agitó en un agitador de acción de muelle en un baño de agua a 25°C. Se sacaron periódicamente muestras, se filtraron a través de un filtro Millipore (tamaño de poro 0.45 m micras), luego se analizaron espectrofotométricamente en un espectrómetro Beckman Acta III. Se utilizaron los gradientes de trazos de la ley de Beer's para el clorhidrato de prazosina a 249 nm y 330 nm para calcular la solubilidad de los polvos. La figura V muestra los perfiles de disolución del polvo en agua de la forma alfa, de la forma beta, de la forma gama del metanolato y del polihidrato del clorhidrato de prazosina. Aún cuando los datos para el polihidrato son uniformes a través de los 4 días del experimento, las otras formas de clorhidrato de prazosina mostró cada una de ellas una solubilidad inicial con una declinación gradual en su solubilidad con respecto a la del polihidrato.

10

15

20

25

La figura VI da un resumen de los resultados de los datos de disolución del polvo obtenidos de la misma manera que se describe anteriormente, con excepción de que en cada caso se utilizaron 200 mg de una solución en 50 ml de jugo gástrico estimulado USP (SGJ). La forma alfa del clorhidrato de prazosina logró una solubilidad máxima aproximadamente en 5 minutos y la solubilidad declinó gradualmente a través del experimento, finalmente acercándose a la del polihidrato. El polihidrato también llegó a su máxima solubilidad en unos cuantos minutos, pero a un nivel muy inferior y dicho nivel permaneció constante a través del experimento.

Se llevaron a cabo estudios de disolución en un disco comprimido por medio del procedimiento ideado por Hamlin y colaboradores, J. Pharm. Sci., 51, 432(1962). Se comprimió una muestra de 300 mg. de polvo contra una superficie plana a una presión de 21.092 kg. por cm.^2 durante dos minutos hasta hacer un disco redondo plano utilizando un dado de tableta con un diámetro de 11 mm. El dado que retenía el disco comprimido se tapo en su extremo abierto y se colocó en un sujetador de plástico. Este conjunto se puso después dentro de un tarro que contenía 100 ml de agua equilibrada a 37°C. El régimen de agitación de la pala de teflón centrada en el tarro se mantuvo a 150 revoluciones por minuto. La solución se bombeo continuamente a través del filtro Millipore

(tamaño de poro de 0.45 m micras) hasta una celda de flujo de un espectrofotómetro Beckman Acta III el que automáticamente registró cualquier ausencia de cambios a 246 nm.

5 La tabla VI compara los regímenes intrínsecos de disolución de las diferentes formas del clorhidrato de prazosina. Los regímenes se determinaron de las curvas inclinadas de los perfiles de disolución del disco comprimido entre 4 y 10 minutos.

10

TABLA VI

Régimenes de Disolución Intrínseca de las Diferentes
Formas de Clorhidrato de Pirazosina en
Aqua a 37°C.

15

<u>Forma</u>	<u>Régimen de Disolución</u> <u>(microgramos/litro segundo)</u>
alfa	3.25
beta	3.36
20 gamma	2.35
Metanolato	2.68
Polihidrato	2.57
Anhidrato	2.35

25

De los estudios de caracterización anteriores en las diferentes formas del clorhidrato de prazosina es aparente

que la forma alfa tiene varias ventajas importantes con respecto a las otras formas. Es la única forma cristalina, anhídrica que no es higroscópica y es estable en las condiciones de almacenamiento que normalmente existen, incluyendo la exposición a la luz solar. También se prepara fácilmente y de manera reproducible por los métodos descritos en la presente.

La forma de polihidrato del clorhidrato de prazosina también se prepara fácilmente por los métodos descritos en la presente. Es estable a las condiciones normales de almacenamiento cuando se almacena en recipientes que la protegen de la luz solar. Ejemplos de dichos recipientes son botellas de vidrio color ámbar con tapa de rosca o botellas plásticas opacas con tapa de rosca que son bien conocidas en el arte. Una ventaja adicional de la forma de polihidrato del clorhidrato de prazosina es su régimen de disolución bajo y uniforme, del cual se puede sacar en conclusión que proporcionará niveles más uniformes, más graduales y de más duración en la sangre por unidad de dosificación que las otras formas de este valioso agente hipotensivo, puesto que es conocido en el arte que el régimen de disolución de una droga se correlaciona con su biodisponibilidad. Adicionalmente, proporcionando dichos niveles uniformes de la sangre del clorhidrato de prazosina administrando la forma de polihidrato de este agente valioso hipotensivo, deben reducirse al mínimo

los efectos laterales que a menudo están asociados con las dosis iniciales de la droga.

5 Puesto que, como se mencionó anteriormente, la forma alfa del clorhidrato de prazosina se convierte al polihidrato poniendolo en contacto con un exceso de agua, se lograrán los mismos niveles uniformes en la sangre con formulaciones que contienen la forma alfa si se exponen a un medio acuoso durante un tiempo suficiente, antes de la administración de la droga, o durante su administración, pero antes de la absorción a la sangre.

10 La forma de metanolato del clorhidrato de prazosina tiene la desventaja de contener la molécula tóxica de metanol que es muy probable que afecte adversamente si se administra a sujetos hipotensivos.

15 La forma beta del clorhidrato de prazosina es higroscópica y es más difícil de preparar que la forma alfa preferida y el polihidrato. La forma gama es aún más higroscópica que la forma beta.

20 Las formas de monohidrato y anhidrato del clorhidrato de prazosina son menos deseables que las formas preferidas alfa y de polihidrato puesto que deben ser preparadas a partir del polihidrato secando durante períodos prolongados de tiempo a temperaturas relativamente altas y se ha encontrado que se invierten al polihidrato al ser expuestas a la humedad del aire.

25

Las formas preferidas alfa y de polihidrato del clorhidrato de prazosina se administran a sujetos hipertensivos ya sea solas en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables. La proporción del ingrediente activo depende de la ruta de administración elegida y de la práctica farmacéutica standard. Por ejemplo, pueden ser administradas en forma de tabletas con excipientes tales como lactos, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicalcico. A menudo se utilizan diferentes desintegrantes tales como almidón ácido algínico y ciertos silicatos complejos. juntos con agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, sulfato de laurilo y sodio y talco. Para administración oral en cápsulas, se añaden excipientes tales como lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y/o de suspensión. Se emplean diluyentes tales como etanol, propilenglicol, glicerina y diferentes combinaciones de diluyentes. Para administración parenteral, se utilizan soluciones de la forma alfa o de polihidrato del clorhidrato de prazosina en combinación con otras soluciones tales como glucosa o agua salina. Dichas soluciones acuosas de preferencia deben ser tamponadas, si es necesario, para hacerlas isotónicas.

Debe observarse que en las formas de dosificación que contienen un exceso molar de agua, la forma alfa anhidra

del clorhidrato de prazosina llega a hidratarse, como se demuestra anteriormente.

5 La dosificación requerida para reducir la presión de la sangre en sujetos hipertensivos será determinada por la naturaleza y el grado de hipertensión. Generalmente, inicialmente se administrarán dosificaciones pequeñas con un aumento gradual en la dosificación hasta que se determina el nivel óptimo. Generalmente se ha encontrado que cuando la composición se administra oralmente, se requieren mayores 10 cantidades del ingrediente activo para producir el mismo nivel de reducción en la presión en la sangre que se produce por medio de cantidades más pequeñas administradas paranteralmente. En general, entre aproximadamente 0.02 y 10 mg del ingrediente activo por kg. de peso de cuerpo administrado en 15 una sola unidad de dosificación reducirá efectivamente la presión de la sangre en sujetos hipertensivos.

Son particularmente útiles las tabletas que contienen entre 0.5 y 5 miligramos del ingrediente activo.

20 Los siguientes ejemplos se dan como vía de ilustración y no deben ser considerados como limitación de la invención de ninguna manera. Son posibles muchas variaciones de la invención dentro del espíritu de la misma.

EJEMPLO 1

Metanolato de Clorhidrato de Prazosina

A 1000 ml de alcohol isoamilico se añadieron
65.4 g. (0.272 mol) de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquina-
5 zolina y 54.0 g (0.30 mol) de 1-(2-furoil)piperazina. La
mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se
dejó agitando mientras se enfriaba a la temperatura ambien-
te y la agitación se continuó durante 16 horas adicionales
a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió
10 a 15°C, se filtró, la torta se lavó con acetona y se secó
al aire para obtener 107.2 g. del material crudo, punto de
fusión entre 272 y 276° (con descomposición). Se formó una
pasta de esto en 1400 ml de metanol, se calentó a la tempe-
ratura de reflujo durante 3 horas, luego se dejó enfriar a
15 la temperatura ambiente. El sólido se aislo por filtración,
se lavó con metanol, luego con éter y se secó al aire para
producir 110 g. del compuesto del título como cristales gran-
des en forma de varillas, punto de fusión entre 276 y 278°C
(descomposición).

Analisis

Calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl \cdot CH_3OH$ (porciento):

C, 53.15; H, 5.80; N, 15.15; Cl, 7.85.

25 Encontrados: C, 53.02; H, 5.77; N, 15.47; Cl, 7.79.

El analisis termogravimétrico llevado a cabo en un Analizador Termogravimetrico de DuPont a un régimen de calentamiento de 20°C/minuto, mostró un pérdida de peso de 7% que ocurrió a 135°. Esto corresponde a una estequiometria de metanol:clorhidrato de prazosina de 1:1, que coincide con el analisis elemental anterior.

EJEMPLO 2

Forma Beta de Clorhidrato de Prazosina

10 gramos del metanolato de clorhidrato de prazosina obtenido en el ejemplo 1, se pusieron en un horno y se mantuvieron a 110°C durante 24 horas, luego se enfriaron a la temperatura ambiente. El material resultante consistió de cristales monoclinicos, punto de fusión entre 278 y 280°C.

Analisis

Calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$ (por ciento)

C, 54.34; H, 5.28; N, 16.68; Cl, 8.44.

Encontrado: C, 54.21; H, 5.26; N, 16.60; Cl, 8.37.

EJEMPLO 3

Forma Gamma de Clorhidrato de Prazosina

Se disolvió 2-(1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxi-
quinazolina (57.8 g., 0.20 mol) en 1000 ml de cloroformo y
se añadieron, lentamente, a la temperatura ambiente 30.2 g,
(0.20 mol) de cloruro de 2-furoil. Cuando la adición quedo
5 completa, la pasta resultante se agitó durante 15 minutos,
después de lo cual se añadieron 100 ml de alcohol isoamílico.
A la mezcla resultante se añadió después una cantidad sufi-
ciente de una solución de hidróxido de sodio acuoso al 10%
(volumen/volumen) para efectuar la solución del material
10 sólido, y ordinariamente se requieren aproximadamente 200
ml, mientras se mantenia la mezcla a la temperatura ambiente.
La capa acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con
250 ml. de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhi-
dor, se filtró y el filtro se enfrió a 0°C. Se hizo pasar
15 cloruro de hidrógeno anhidro a través de la solución a una
temperatura comprendida entre 0 y 5°C hasta que la solución
se acidificó hasta humedecer el papel de prueba (pH entre
aproximadamente 2 y 2.5), y se necesitaron aproximadamente
45 minutos para la adición. El cloroformo se evaporó des-
20 pués a presión reducida mientras se calentaba suavemente
a una temperatura de aproximadamente 45 °C a entre 20 y 30
ml de mercurio. El vacío se liberó después y la solución se
calentó hasta aproximadamente 100.C para eliminar los últi-
mos vestigios de cloroformo. La mezcla se dejó despés en-
25 friar hasta la temperatura ambiente. El producto se recuperó

por filtración, se lavó con cloroformo y secó al vacío en un horno a entre 50 y 60°C para producir 73.9 g. de cristales como agujas, punto de fusión entre 277 y 279°C (descomposición) del polimorfo del título.

5 Cuando se cristalizó una muestra de la forma Beta del clorhidrato de prazosina obtenida en el ejemplo 2 de alcohol isoamilico calentandola aproximadamente 115°C, y luego enfriandola a la temperatura ambiente, también se obtuvo la forma gamma.

10

EJEMPLO 4

Clorhidrato de Prazosina, Forma Alfa

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 3, con excepción de que después de evaporar todo el cloroformo, la pasta de alcohol isoamilico se calentó a reflujo (entre 130 y 132°C) durante dos horas. La mezcla se dejó después enfriar a la temperatura ambiente, se filtró, se lavó con cloroformo y se secó en un horno de vacío a entre 50 y 60°C. Los cristales resultantes en forma de varilla fundieron a entre 280 y 282°C (descomposición).

20

Análisis

25

Calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$ (Peso molecular 419.87):

C, 54.35; H, 5.28; N, 16.68; Cl, 8.44

Encontrado: C, 54.38; H, 5.56; N, 16.71; Cl, 8.41.

5 Cuando se repitió el procedimiento anterior pero empleando uno de los alcoholes que aparecen en la lista siguiente, en lugar de alcohol isoamílico y calentando a la temperatura indicada, los resultados fueron substancialmente los mismos.

	<u>Alcohol</u>	<u>Temperatura, °C.</u>
	n-Pentanol	138
10	n-Hexanol	156
	2-Metilbutanol	125
	Ciclopentanol	140
	Ciclohexanol	160
	2-metil-3-pentanol	128
15	4-metil-1-pentanol	160
	<u>n</u> -Butanol	130 (en reactor a presión)
	2-metil-3-hexanol	142
	5-metil-3-hexanol	147
	2-metil-2-hexanol	140
20	Ciclohexanol	160

EJEMPLO 5

Conversión de la forma beta a la forma alfa del

25 Cloruro de Prazosina.

Se agitaron 5 gramos de la forma beta del HCl de prazosina obtenida en el ejemplo 2 con 50 ml de alcohol isoamilico mientras se calentaba a reflujo durante un periodo de dos horas. La mezcla se dejó después enfriar hasta la temperatura ambiente, se lavó con cloroformo y secó al aire durante toda la noche para producir cristales en forma de varillas. El espectro infrarojo (CBr) fué idéntico al de la forma alfa del clorhidrato de prazosina.

EJEMPLO 6

Conversión de la forma gama a la forma alfa del clorhidrato de prazosina.

Cuando se repitió el procedimiento anterior con 5 gramos de la forma gama del HCl de prazosina obtenido en el ejemplo 3, también se obtuvieron los cristales en forma de varilla de la forma alfa. Cuando nuevamente el espectro infrarojo (KBr) fué sobreponible con el de un espécimen auténtico de la forma alfa de clorhidrato de prazosina.

EJEMPLO 7

Conversión del Metanolato de Clorhidrato de Prazosina a la Forma Alfa de Dicho Clorhidrato.

Se reflujo durante tres horas en 100 ml de 2-
metilbutanol, una muestra de 5 gramos del metanolato
obtenido en el ejemplo 1. La mezcla se dejo enfriar a
la temperatura ambiente, se lavo con diclorometano y se
5 seco al aire para producir la forma alfa del clorhidrato
de prazosina.

EJEMPLO 8

10 Hidratos y Anhidratos de Clorhidrato de Prazosina

se disolvieron 180 gramos de clorhidrato de pra-
zosina en una mezcla de 3 litros de metanol, tres litros
15 de cloroformo y 1200 ml de agua. La soluci3n se filtro,
luego se concentr3 a la presi3n atmosf3rica hasta un v3lu-
men de 1100 ml. Despues de enfriar a la temperatura am-
biente, los s3lidos precipitados se recogieron por filtra-
ci3n, la torta se lavo con etanol, luego con hexano y se
20 seco durante un periodo de tres horas a una temperatura de
60°C para producir 176 gramos de cristales en forma de agu-
jas, punto de fusi3n entre 265 y 268°C (descomposici3n),
agua por el m3todo Karl Fischer : 11.96%. Al someterse
a cromatograf3a de capa delgada se encontro que era id3ntico
25 a una muestra aut3ntica de clorhidrato de prazosina. Otras

muestras expuestas a una alta concentración de humedad contenían hasta 15% de humedad. Este compuesto fué designado como polihidrato de clorhidrato de prazosina.

5 Al secar el polihidrato anterior en un desecador al vacío a una temperatura de 100°C durante 30 minutos, el contenido de humedad se redujo a 7.9%, el que corresponde al dihidrato de clorhidrato de prazosina.

10 Cuando una muestra de polihidrato de clorhidrato de prazosina se secó en el desecador al vacío a una temperatura de 100°C durante un período de aproximadamente 60 minutos, el contenido de humedad se redujo a 4.1%, que corresponde al monohidrato de clorhidrato de prazosina.

15 Secando en el desecador al vacío a una temperatura de 100° durante entre 12 y 15 horas, se obtuvo la forma de anhidrato del clorhidrato de prazosina, que contenía aproximadamente 1% de agua.

20 Cuando las mezclas del anhidrato y del monohidrato se almacenaron a la temperatura ambiente y a una humedad relativa de 75%, absorbieron rápidamente humedad para formar el dihidrato (3% de agua) aproximadamente en 24 horas. El dihidrato continúa absorbiendo agua a un régimen menor hasta que se obtiene un equilibrio de agua con contenido de 13.5% después de 4 días.

Conversión de la Forma Alfa de Prazosina a Polihidrato

5 A 500 ml de agua, se añadieron 50 gramos de la forma alfa del clorhidrato de prazosina y la mezcla se agitó y se calentó a una temperatura de 95°C durante un periodo de dos horas. Después de enfriar hasta aproximadamente 50°C, se filtró la pasta, se lavó con agua y se secó al aire durante 48 horas para obtener 50.5 gramos de polihidrato de clorhidrato de prazosina que contenía 12.4% de agua.

10 El espectro infrarrojo obtenido con un disco de KBr fué idéntico al que aparece en la figura II.

EJEMPLO 10

15 Conversión del Dihidrato de Clorhidrato de Prazosina a la forma alfa.

20 Cuando se formó una pasta de una muestra de dihidrato de clorhidrato de prazosina con alcohol isoamílico, y se reflujo después durante tres horas, se enfrió y se filtró, se obtuvieron cristales en forma de varillas identificados como la forma alfa por comparación del espectro infrarrojo (KBr) con el de una muestra auténtica de la forma alfa como aparece en la figura I.

25

EJEMPLO 11

Tabletas

5 Se preparó una base de tableta mezclando los siguientes ingredientes en las proporciones por peso indicadas:

 Sucrosa, U.S.P. 80.3
 Almidón de Tapioca 13.2
10 Estearato de Magnesio. 6.5

 Dentro de esta base se mezcló una cantidad suficiente de la forma alfa de clorhidrato de 2-(4-(2-furoil) piperazin-1-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina como para proporcionar tabletas que contenían 0.5, 1, 2 y 5 mg. del
15 ingrediente activo.

EJEMPLO 12

Cápsulas

20 Se preparó una mezcla que contenía los siguientes ingredientes:

 Carbonato de Calcio, U.S.P. 17.6
25 Fosfato Dicalcico 18.8

	Trisilicato de Magnesio, U.S.P.	5.2
	Lactosa, U.S.P.	5.2
	Almidón de Papa	5.2
	Estearato de Magnesio A	0.8
5	Estearato de Magnesio B	0.35

A esta mezcla se añadió una cantidad suficiente de polihidrato de clorhidrato de 2-(2-(2-furoil)-piperazin-1-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina como para proporcionar cápsulas que contenían 0.25, 0.5, 1, 2.5 y 5 mg. del ingrediente activo.

EJEMPLO 13

Preparación Inyectable

15

se mezclaron íntimamente y se molieron con 2500 g de ascorbato de sodio, 1000g de la forma alfa del clorhidrato de 2-(4-(2-furoil)-piperazin-1-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina. La mezcla se secó y se llenó en recipientes, esterilizados con óxido de etileno y los recipientes se taparon en forma esteril. Para la administración intravenosa, se añade suficiente agua a los recipientes para formar una solución que contenía 1.0 mg del ingrediente activo por mililitro.

25

EJEMPLO 14

Suspensión

Se preparó una suspensión de polihidrato del clor-
hidrato de 2-(4-(2-furoil)-piperazin-1-il)-4-amino-6,7-
5 dimetoxiquinazolina con la siguiente composición:

Ingrediente Efectivo 2.50 g.
Sorbitol Acuoso al 70% 714.29g.
Glicerina, U.S.P. 185.35g.
10 Goma de Acacia (solución al 10%) . 100.00 ml.
Polivinilpirrolidona 0.50 g.
agua, destilada, para hacer un litro

A esta suspensión, se añadieron por elección,
15 diferentes agentes edulcorantes y proporcionadores de
sabor. La suspensión contiene aproximadamente 2.5 mg.
del agente hipotensivo por mililitro.

20

25

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de la forma alfa cristalina de clorhidrato de 2- $\sqrt{4}$ -(2-furoil)piperazin-1-il-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, caracterizado por medio del espectro infrarrojo en bromuro de potasio que tiene las bandas de absorción siguientes:

15

Longitud Onda, Micras	Longitud de Onda, Micras	Longitud de Onda, Micras.
2.95	7.40	10.67
3.10	7.81	11.05
3.25	8.08	11.30
3.50	8.28	11.66
6.12	9.40	11.90
6.26	8.70	12.60
6.39	9.02	13.10
6.54	9.25	13.31
6.75	9.60	13.87
6.81	9.85	13.95
7.02	10.02	14.82
7.22		

20

25

caracterizado el mencionado procedimiento por la precipitación de la forma alfa después de calentar el clorhidrato de

30

280278

1 2-(4-(2-furoil)piperazin-1-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazo-
lina o un hidrato o un solvente del mismo, en la presencia
de un solvente alcohólico alifático o alicíclico que tiene
entre aproximadamente 5 y 7 átomos de carbono, a una tempe-
5 ratura en la gama comprendida entre aproximadamente 125°C
y 160°C, hasta que la formación de la forma alfa cristali-
na queda substancialmente completa.

10 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, caracterizado por el hecho de que el solvente
alcohólico es alcohol isoamílico.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindidi-
cación 2ª, caracterizado por el hecho de que el alcohol iso-
amílico se calienta a reflujo.

15 4ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA
FORMA ALFA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE 2-[4-(2-FUROIL)PI-
PERAZIN-1-IL]-4-AMINO-6,7-DIMETOXIQUINAZOLINA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, representado en los dibujos que se acompañan y con
los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de CUARENTA Y TRES hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.MAR.1978

P.A.

25 Oscar de Elizaburu
Por Poder.

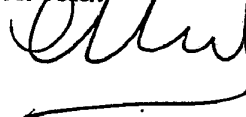
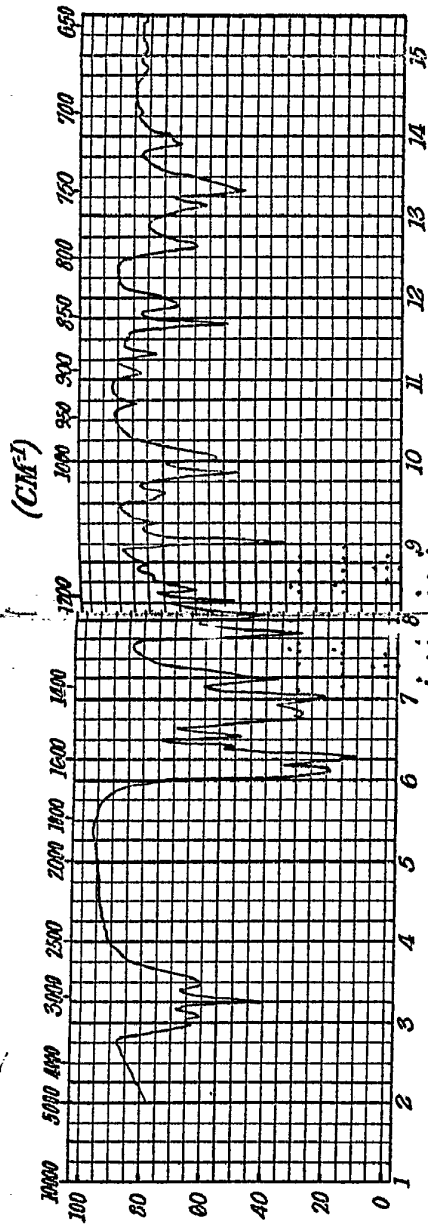


FIG. 1



(CM^{-1})

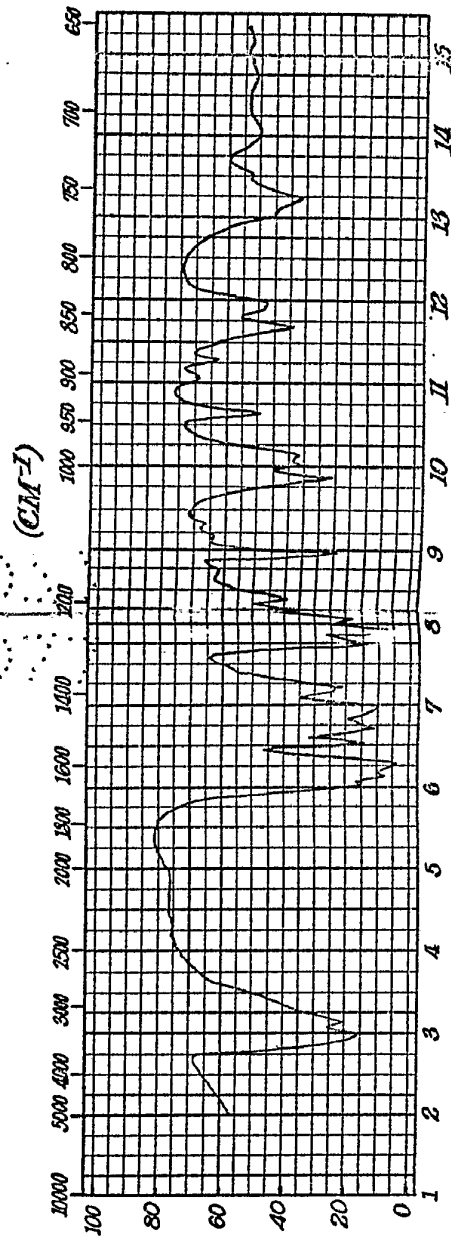


FIG. 2

Oscar de Elizabury
 Pat. 1000000

FIG. 1

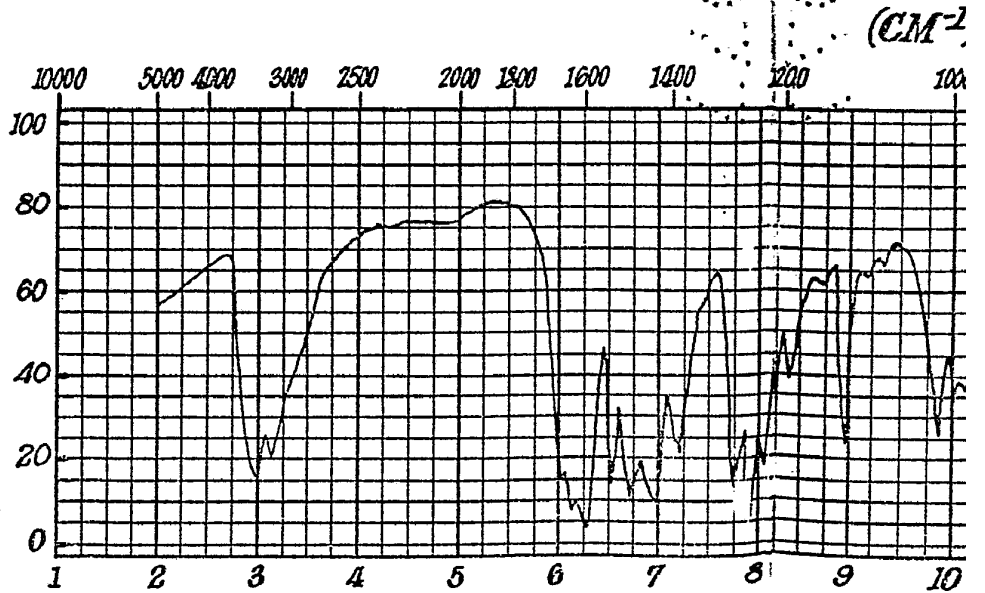
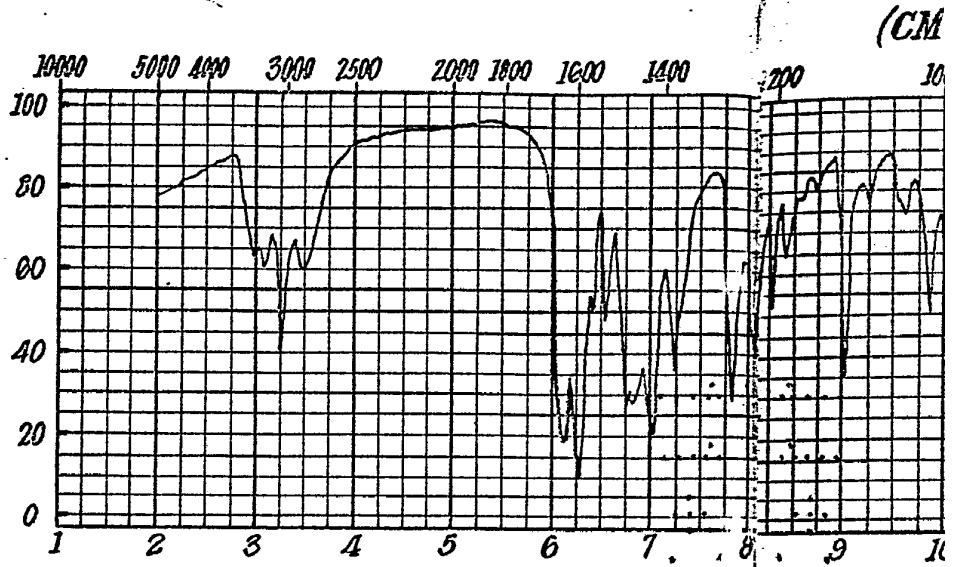
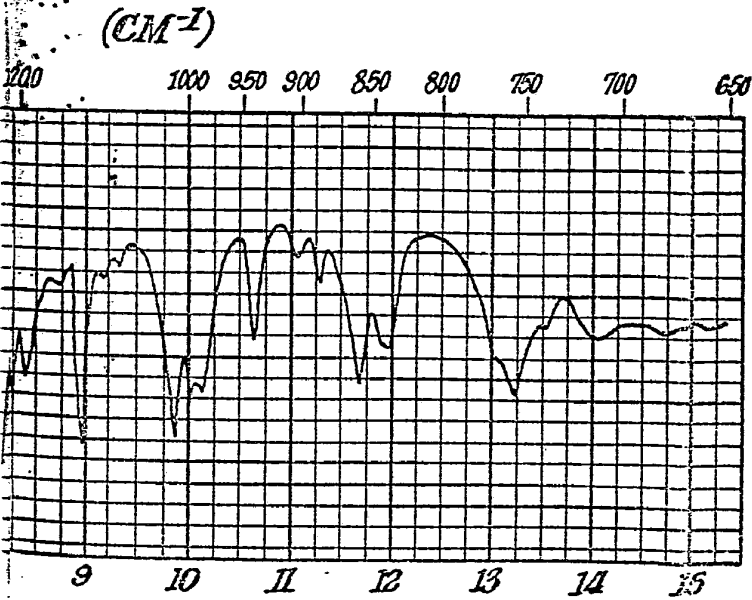
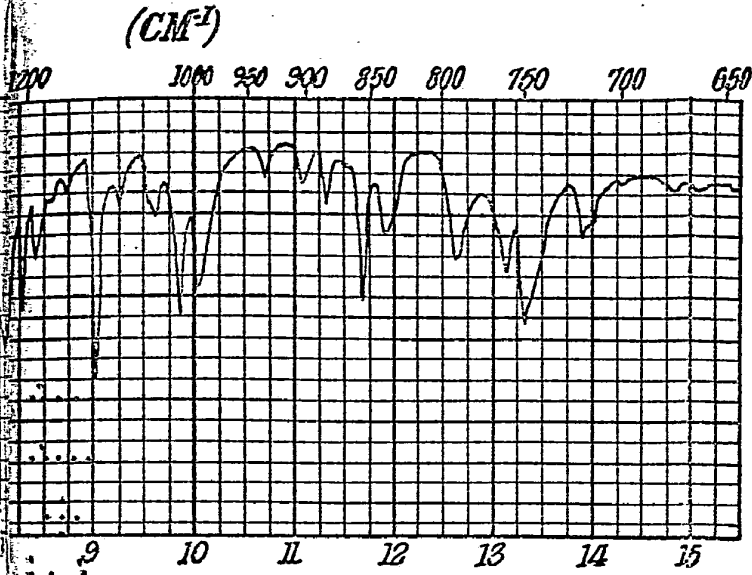


FIG. 2

FIG. I



Oscar de Eizaburu
Por Poder:

PERKIN-ELMER

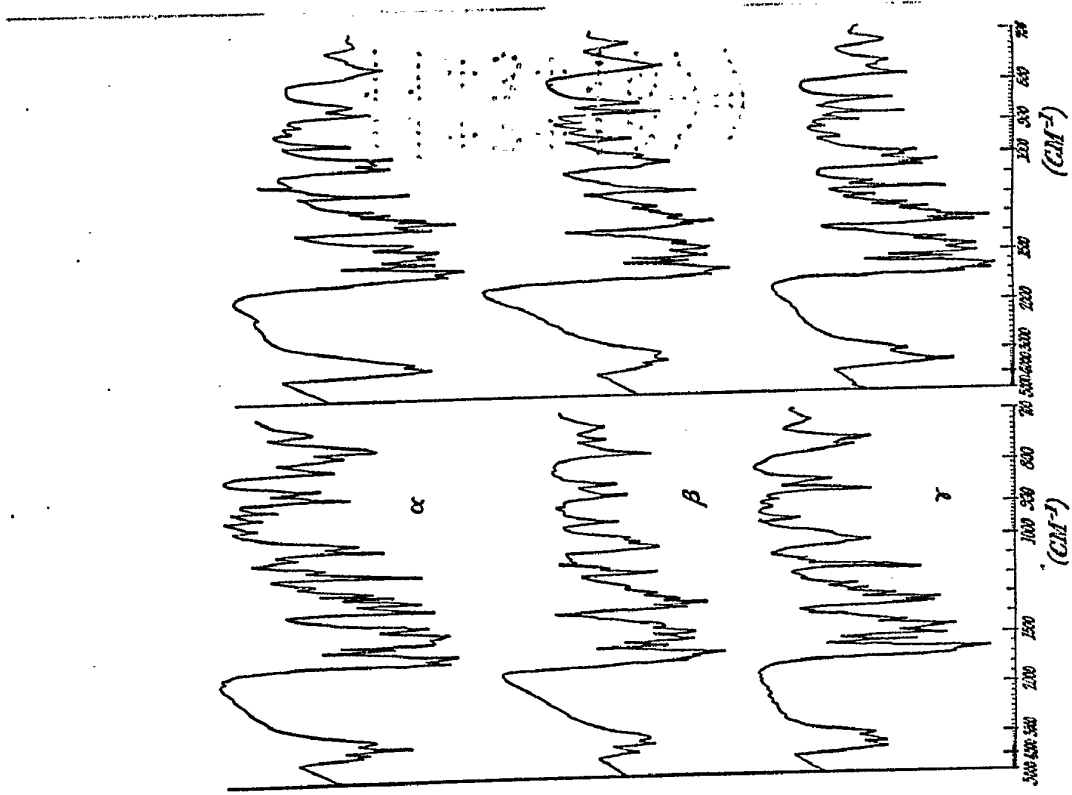


FIG. 3

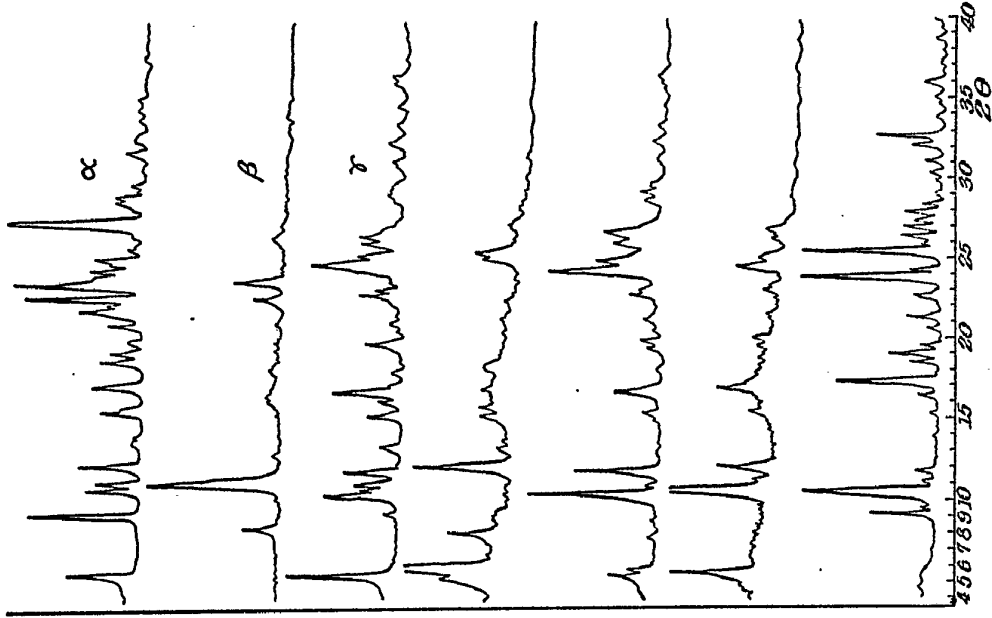


FIG. 4

Oscar de Elizaburu
Prof. Física

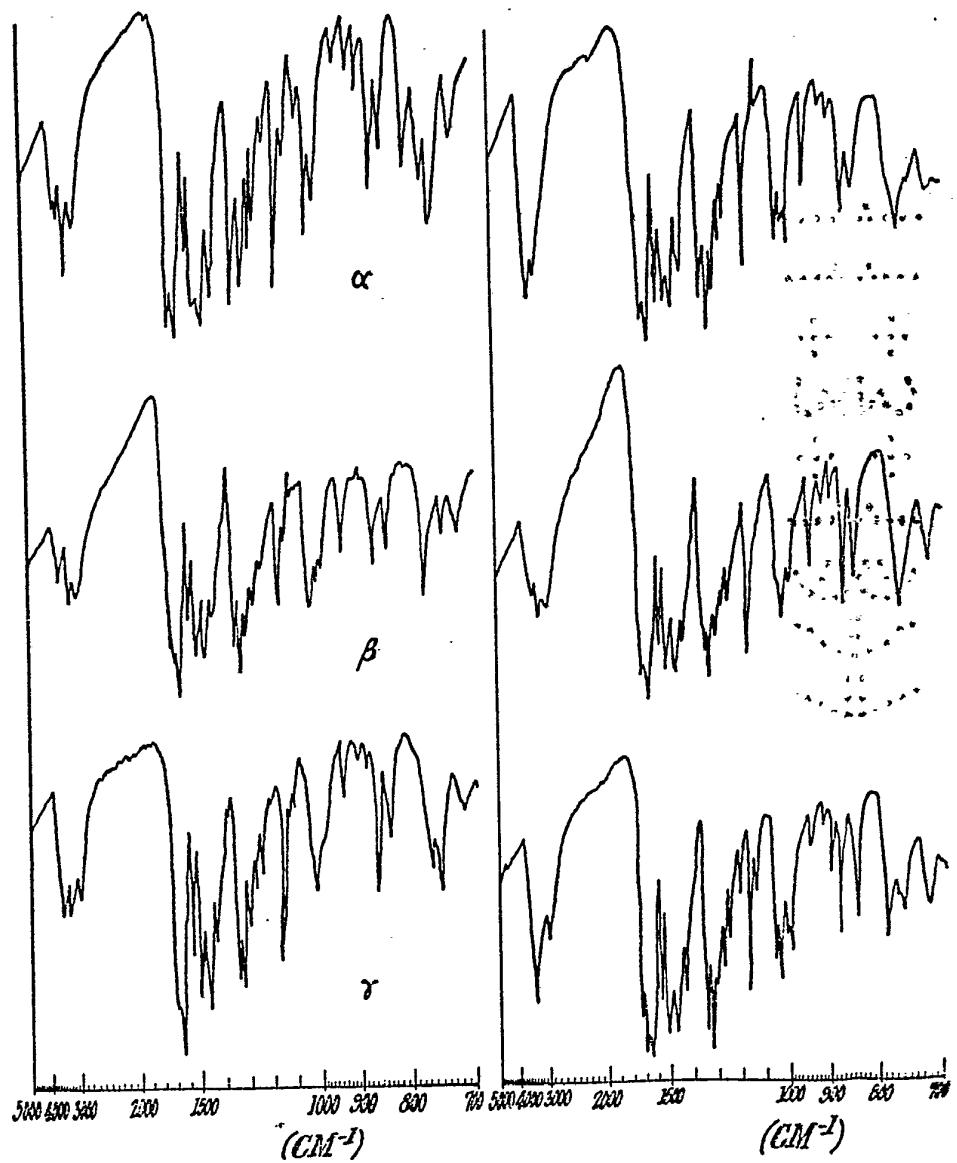


FIG. 3

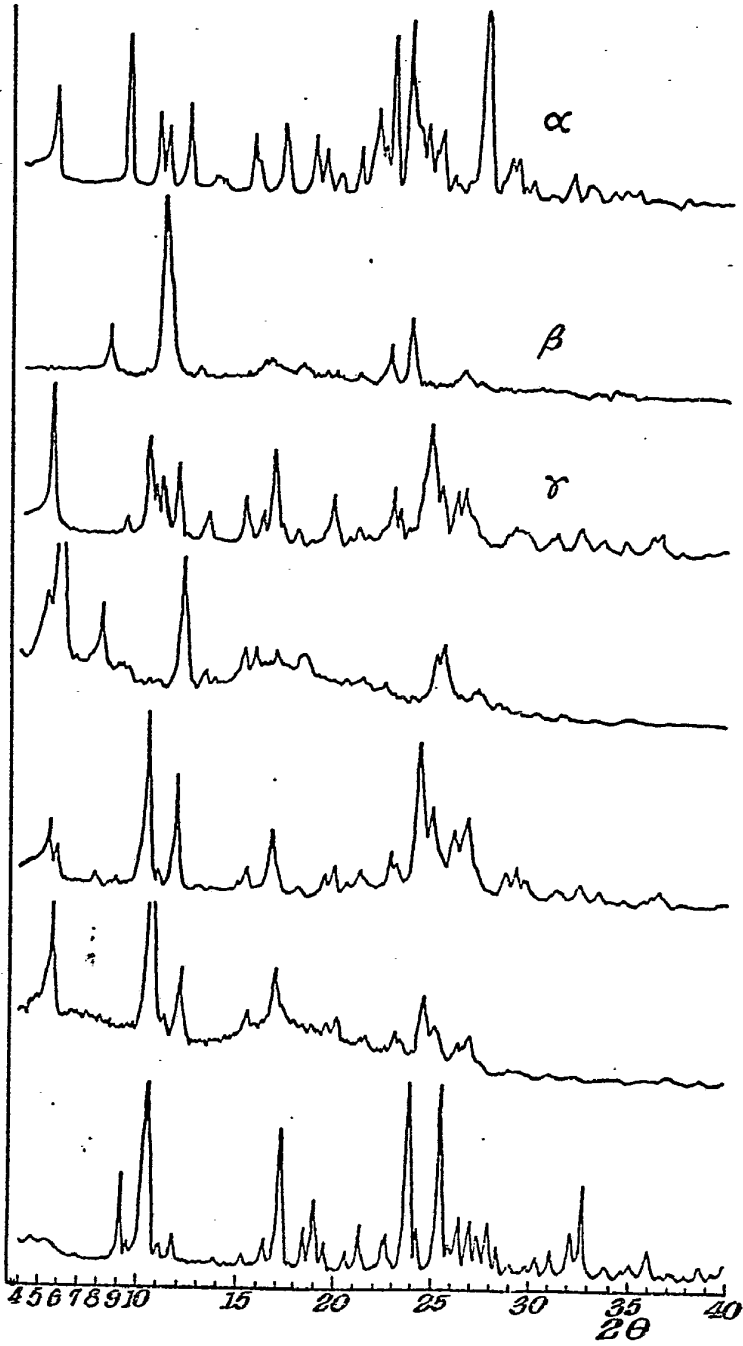


FIG. 4

FIG. 5

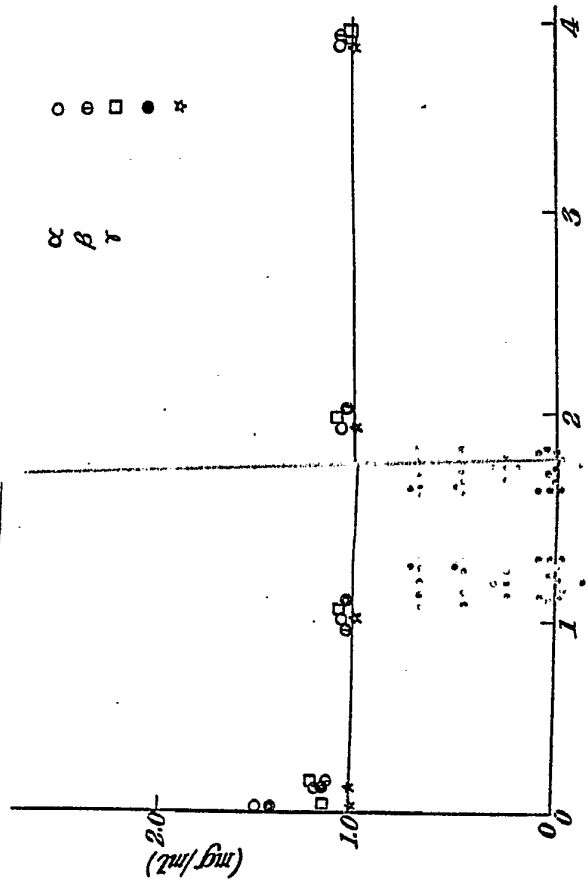
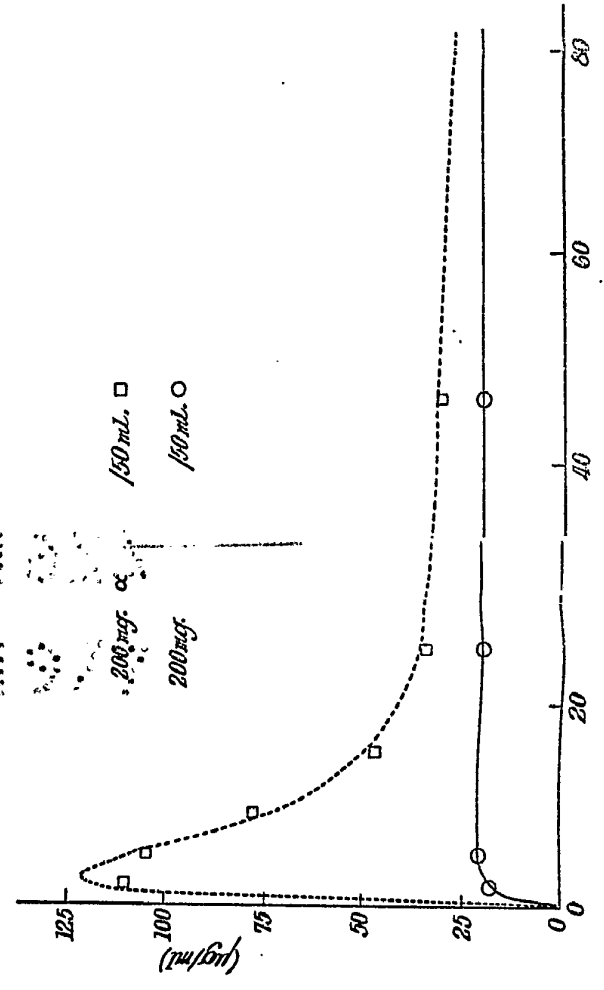


FIG. 6



Oscar de Elzabury
Prof. Poser.

FIG. 5

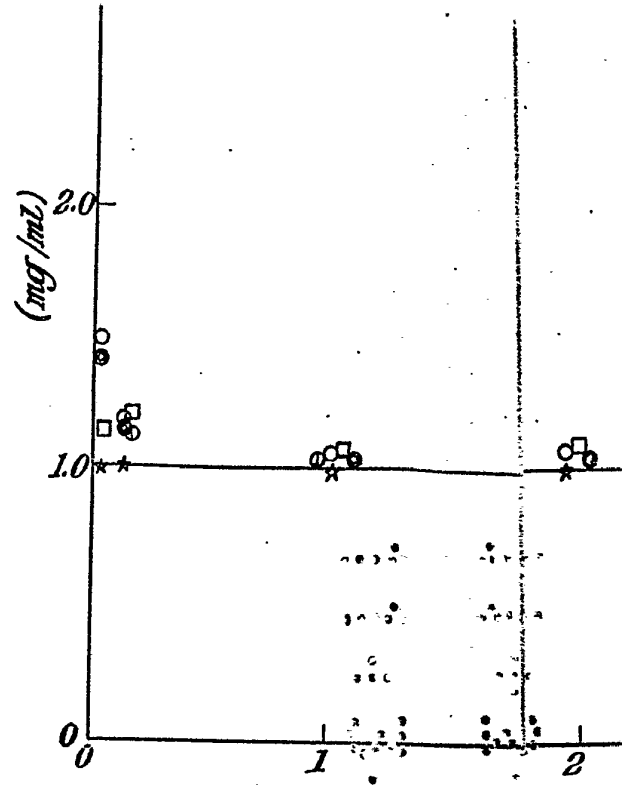


FIG. 6

