



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64585

C (45) Patentti myönnetty 12 12 1983
Patent meddelat
(51) Kv. lk. ³Int. Cl. ³ C 07 D 237/20

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	782705
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	04.09.78
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	04.09.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	05.02.80
(44) Nähtävöksiänon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.08.78
Englanti-England(GB)	32312

(71) Smith Kline & French Laboratories Limited, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Englanti-England(GB)

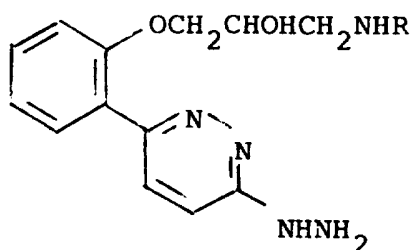
(72) Brian Eric Burpitt, Stevenage, Hertfordshire, Michael James Graham, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Anthony Maitland Roe, Hatfield, Hertfordshire, Englanti-England(GB)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen aryyliipyridatsinyylihydratsiini-suolan valmistamiseksi - Förfarande för framställning av ett terapeutiskt aktivt arylpyridazinylihydrazinsalt

Tämä keksintö koskee menetelmää uuden aryyliipyridatsinyylihydratsiinisolan valmistamiseksi.

Belgialaisessa patentissa 830 158 kuvataan ryhmää aryyliipyridatsinyylihydratsiini-yhdisteitä, joilla on kaavan I mukainen perus rakenne:



jossa renkailla voi olla monenlaisia nimeltä mainittuja substituenteja, R on isopropyyli, tertiäärinen butyyli tai fenyylietyyli; yhdisteiden on todettu sekä toimivan adrenergisinä β -salpaajina että laajentavan verisuonia. Näissä yhdisteissä on se hiiliatomi, johon hydroksyyli-ryhmä on tarttunut, asymmetrinen, joten normaaleilla synteesimenetelmillä saadaan rasemaatti, joka sisältää kumpaakin

optista isomeeria yhtä paljon. Erikseen on mm. mainittu rakenteen I mukainen yhdiste, jossa R on tertiäärinen butyyli, yhdiste on nimeltään 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyyliamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli-7-6-hydratsiinipyridatsiini (II) ja sen valmistusmenetelmä on esitetty belgialaisen patentin 830 158 esimerkissä 2. Esillä oleva keksintö käsittelee tämän yhdisteen erityismuotoa. Belgialaisen patentin 830 158 mukaan voivat kyseiset yhdisteet olla terapeuttiseen käyttöön tarkoitetuissa farmaseuttisissa seoksissa joko perusmuodossaan tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen suoloina, kuten suola-, bromi-, jodi-, rikki-, etikka-, sitruuna- tai maleiinihapon suoloina. Ainoa muoto, jossa yhdiste II on annettu, on belgialaisen patentin 830 158 esimerkin 2 hemisulfaattihemihydraatti, muut spesifiset yhdisteet on valmistettu amorfisena sitraattina, sulfaattina tai vapaana emäksenä.

Yhdisteen II, samoin kuin belgialaisessa patentissa 830 158 mainittujen yhdisteiden, rakenteella on kolme peruspiirrettä: hydratsiini-ryhmä, heterosyklinen rengas, jossa kaksi typpiatomia on vierekkäisinä rengasatomeina sitoutunut toisiinsa, sekä sekundäärinen amino-ryhmä, ja yhdisteet voivat muodostaa yksiemäksisten happojen kanssa mono-, di- tai trisuoloja ja kaksiemäksisten happojen kanssa vastavia suoloja, hemisulfaatti mukaan lukien. Yhdisteiden on myös todettu muodostavan helposti suoloja, jotka kiinteinä kiteinä saattavat sisältää kiteyttämisluiotinta, kuten esimerkiksi yhdisteen II hemisulfaattihemihydraatti.

Nykyisin on todettu, että yhdisteen II rasemaatin spesifisellä muodolla on sellaista arvokasta farmaseuttista ja lääketieteellistä käyttöä, jota ei ole voitu osoittaa olevan monilla muilla tutkituilla yhdisteillä.

On todettu, että yhdisteen II rasemaatti muodostaa kiteisen dihydrokloridimonohydraatin, joka on erityisen pysyvä, ei-hygroskoopinen, kiinteä aine, josta voidaan valmistaa hyvin tabletteja ja joka voidaan yhdenmukaisesti kiteyttää uudelleen hyvällä tilavuus-hyötysuhteella sopivasta liuottimesta: tällainen kiteinen kiinteä aine sisältää noin 1,1 moolia (4,5 paino-%) kidevettä, tämä vesimäärä on saatu analysoimalla sekä Karl Fischer-menetelmällä että termogravimetrisellä menetelmällä (Perkin-Elmer TGS/1 lämpövaaka). Yhdisteen II raseemisen hemisulfaattihemihydraatin on sitä vastoin

todettu huonontuvan, jos se joutuu seisomaan, joko hygroskooppisuuden takia tai jostain muusta syystä; edelleen standardioloissa suoritettun kiteytyksen jälkeen tämän hemisulfaatin kiteiden sisältämän liuotinmäärän vesipitoisuus vaihtelee ennalta arvaamattomalla tavalla. Tämän takia hemisulfaattisuolaa ei voi myydä kiinteänä, suun kautta nautittavaksi tarkoitettuina annoksina, kuten tabletteina tai jauheella täytettyinä kapsleina. Edelleen dihydrokloridin vesiliuokset ovat pysyvämpiä kuin hemisulfaatin vesiliuokset. On myös todettu, että jos imettäväisille annetaan suun kautta suuria annoksia dihydrokloridimonohydraattia, se aiheuttaa ripulia vähemmässä määrin kuin jos annetaan vastaavia määriä hemisulfaattihemihydraattia.

Muitakin yhdisteen II rasemaatin suoloja tutkittiin: monohydrokloridi oli kiteytymätön öljy, trihydrokloridi saatiin kiteisenä, mutta sen uudelleen kiteyttäminen oli vaikeaa ja sen vesiliuokset eivät sovi kovin hyvin laskimon kautta tapahtuvaan annosteluun, koska ne ovat erittäin happamia:, dihydrobromidi oli öljy, joka kiteytyi seisoessaan ja siitä saadut analyytittiset tiedot olivat huonoja, dihydrojodidia ei saatu uudelleenkiteytettyä, eikä siitä saatu näytettä, josta olisi saatu tyydyttäviä analyyttisiä tietoja. Yhdisteen II rasemaatin suoloja, jotka valmistettiin käyttämällä moolisesti ekvivalentteja määriä sitruuna-, maleiini- tai etikkahappoa sekä suolaa, joka valmistettiin käyttämällä kaksinkertainen moolimäärä etikkahappoa, ei saatu kiteytymään. Suoloja, jotka valmistettiin monista muista farmaseuttisesti hyväksyttävistä hapoista, esimerkiksi ortofosfori-, palmitiini-, steariini-, bentsoe-, meripihka-, fumaari-, maloni-, glutaari-, itakoni-, glykoli-, D,L-maali-, L(-)-tartaari-, asparagiini- ja pamoiinihapon diprotonoidut suolat, olivat kaikki öljyjä, joita ei pystytty kiteyttämään.

Dihydrokloridimonohydraatti muodostaa värittömiä neulasia, joiden sulamispistettä ei voida pitää yhdistettä karakterisoivana, luotettavana fysikaalisena arvona, koska yhdiste hajoaa vettä luovuttaen ja siirtymistä kiinteästä faasista nestefaasiin ei voida määrittää selvästi. Määritettäessä sulamispistettä avonaisessa kapillaari-putkessa siten, että lähtölämpötila oli 130°C ja lämpötilan annettiin kohota 3° minuutissa, yhdiste sulii siten, että sulaminen tapahtui useiden asteiden aikana, missä tahansa lämpötilassa välillä $154\text{--}168^{\circ}\text{C}$. Kun yhdisteelle suoritettiin DSC-TG-analyysi (differen-

tial scanning calorimetric thermogravimetric analysis) avoimessa astiassa antamalla lämpötilan kohota 10° minuutissa, havaittiin kaksi siirtymälämpötila-aluetta: lämpötila-alueella $110-145^{\circ}\text{C}$ tapahtui 4,2-4,3 prosentin painonmenetys ja alueella $150-180^{\circ}\text{C}$ tapahtui 0,2 prosentin painonmenetys; sulaminen tapahtui tämän toisen painonmenetyksen aikana normaalisti alueella $154-159^{\circ}\text{C}$. Yhtä vesimoolia kohti laskettu painonvähennys olisi 4,27 % ja kokonaispainonmenetys oli johdonmukaisesti suurempi kuin tämä arvo, noin 4,5 %. Kun dihydrokloridimonohydraatille suoritettiin DSC-TG-analyysi suljetussa astiassa, havaittiin sen sulavan 143°C :ssa.

Kun 5 mg dihydrokloridimonohydraatinäytettä kuumennettiin 100°C :ssa 1,5 tunnin ajan DSC-TGA-laitteessa havaittiin 4,31 prosentin painonmenetys. Näytteen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se saatettiin normaalipaineeseen 15 minuutiksi ja analysoitiin uudelleen. Kun laite ohjelmoitiin siten, että lämpötila nousi 40° :eesta 180° :eeseen 10:ssä minuutissa, tapahtui lämpötila-alueella $110-145^{\circ}\text{C}$ 3,89 prosentin painonmenetys. Tämä osoittaa, että monohydraatista irtoaa vettä kuumennettaessa, ja jäähtyessään vedetön dihydrokloridi absorboi vettä ilman kosteudesta ja muuttuu jälleen monohydraatiksi.

Kun 15 g dihydrokloridimonohydraatinäytettä säilytettiin (a) 16 tuntia 40°C :ssa, (b) huoneenlämpötilassa fosforipentoksidin yläpuolella 16 tuntia, (c) huoneen lämpötilassa ja 0,5 mm Hg paineessa fosforipentoksidin yläpuolella 16 tuntia, tapahtui mitätön (alle 0,3 prosentin) painonmenetys. Kun 0,6 g dihydrokloridimonohydraatinäytettä säilytettiin 22°C :ssa kosteuden ollessa 90 % 3 viikkoa, näytteen paino lisääntyi 0,7 %. Täten kävi ilmi, että dihydrokloridimonohydraatti on pysyvä muoto normaaleissa lämpö- ja kosteusoloissa ja se sopii kiinteisiin farmaseuttisiin seoksiin.

Belgialaisessa patentissa 830 158 on esitetty yhdisteen II vapaan emäksen ja sen happoadditiosuolojen valmistus.

Tämän keksinnön menetelmässä raseemista 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli-7-6-hydratsiinipyridatsiin dihydrokloridimonohydraattia valmistetaan siten, että annetaan raseemisen 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli-7-6-hydratsiinipyridatsiinin tai tämän yhdisteen jonkin muun happoadditiosuolan reagoida dihydrokloridimonohydraatin muodostamiseen tarvittavan suolahappo- ja

vesimäärän kanssa ja dihydrokloridimonohydraatti eristetään kiinteänä erillisenä suolana. Kutakin pyridatsiiniemäsekvivalenttia kohti tarvitaan kaksi ekvivalenttia suolahappoa, vaikkakin pienempää tai suurempaa suolahappomäärää voidaan käyttää, esimerkiksi niinkin vähän kuin 1,8 tai niinkin paljon kuin 2,2 mooliekvivalenttia, jos sallitaan se, että muodostuu monohydrokloridia tai trihydrokloridia ja dihydrokloridimonohydraattia muodostuu vastaavasti vähemmän. Jos alkuvaueheessa valmistetaan dihydrokloridin vesiliuos, riippuu tarvittavan suolahapon määrä konsentraatiosta ja on sellainen, että se aiheuttaa pH:n muutoksen arvosta 3 arvoon 4. Monohydraatin muodostamiseen voidaan vettä käyttää ylimäärin ja ylimäärä voidaan poistaa tuotteen eristämisen yhteydessä.

Mieluiten hydratsiinipyridatsiiniliuos saatetaan nestemäiseen väliaineeseen, jossa on tarvittava määrä suolahappoa ja vettä, tällöin saadaan kiinteiden dihydrokloridimonohydraatti-partikkelien muodostama saostuma, joka voidaan eristää. Nestemäinen väliaine voi olla vesi tai orgaaninen liuotin, esimerkiksi dikloorimetaani, etanoli, n-propanoli, isopropanoli tai t-butanoli. Kiinteiden partikkelien saostumista suoraan väliaineesta voidaan tehostaa, saostumiseen voidaan vaikuttaa suolahapon tai veden lisäyksellä, kuten tapahtuu, jos suolahappo lisätään pyridatsiiniemäksen dikloorimetaaniliuokseen tai vesi lisätään vedettömän dihydrokloridin n-propanoliliuokseen. Saostumiseen voidaan vaikuttaa myös jäähdyttämällä dihydrokloridimonohydraattiliuosta, esimerkiksi jos liuottimena on n-propanoli tai t-butanoli, joka sisältää pienen ylimäärän vettä, esimerkiksi n-propanoli, joka sisältää 7-9 paino-% vettä. Saostumiseen voidaan vaikuttaa poistamalla liuotinta kaasufaasiin, esimerkiksi haihduttamalla alennetussa paineessa tai lisäämällä laimenninta, joka alentaa dihydrokloridimonohydraatin liukoisuutta liuotinväliaineeseen; laimennin voi olla esimerkiksi tetrahydrofuraani, eetteri tai tolueeni.

Tuotetuista eristetyistä partikkeleista poistetaan mielellään liuotinjäämät (myös ylimääräinen vesi) kuumentamalla, esimerkiksi virtaavan kaasun avulla 50-60°C:ssa, tai kuumentamalla alennetussa paineessa, esimerkiksi 0,5 mm Hg, 90°C:ssa. Tällaiset käsittelyt saattavat aiheuttaa hydratoitumisveden, tai osan siitä, häviämisen; mikäli tuotteen hydratoitumisvesi häviää, tuotteen annetaan hydratoitua uudelleen jäähdytettäessä, tämä voidaan saada aikaan yksinkertaisesti kostean ilman avulla.

Suolahappoa voidaan saada lisäämällä suolahapon vesiliuosta tai vedetöntä suolahappoa ja vaihtamalla yhdisteen II eri suolojen anionit. Anioninvaihto voidaan saada aikaan siten, että saatetaan yhdisteen II suolan liuos anionihartsin kanssa kosketukseen tai sitten, että lisätään jonkin metallin sellaista liukenevaa kloridia, joka muodostaa alunperin yhdisteen II kanssa yhteydessä olevan anionin kanssa liukenemattoman suolan, esimerkiksi yhdisteen II hemisulfaatti voidaan muuttaa dihydrokloridiksi lisäämällä yhdisteen II hemisulfaattiliuokseen väkevöityä kalsiumkloridiliuosta; kalsiumkloridia lisätään 1 mooliekvivalentti kahta hemisulfaatin mooliekvivalenttia kohti, liukenematon kalsiumsulfaatti suodatetaan ja saadaan yhdisteen II monohydrokloridiliuos, johon lisätään mooliekvivalentti suolahappoa ja saadaan dihydrokloridi.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät dihydrokloridimonohydraattia ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimentinta tai kantajaa sekä menetelmää, jolla tehdään tällaisia farmaseuttisia seoksia: dihydrokloridimonohydraatti saatetaan laimentimen tai kantajan yhteyteen. Tällaiset kompositiot voivat olla joko suun kautta annosteltavassa kiinteässä tai nestemuodossa tai ne voivat olla laskimoruiskeina annosteltavia liuoksia. Nämä farmaseuttiset seokset valmistetaan tavanomaiseen annosyksikkömuotoon viemällä farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen tai kantajaan sellainen ei-toksinen määrä raseemista 3- β -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli- γ -6-hydratsiinipyridatsiinin dihydrokloridimonohydraattia, joka alentaa liiallisesta verenpaineesta kärsivien potilaiden verenpainetta. Mieluiten kompositio sisältää annosyksikköä kohti 50 mg:sta 300 mg:an aktiivista ainetta. Kiinteästä dihydrokloridimonohydraatista voidaan tehdä lääkevalmiste joko (a) muodostamalla kapseli tai (b) sekoittamalla se kiinteään laimentimeen tai kantajaan ja muotoilemalla seos annosyksikkömuotoon tai (c) siten, että dispergoidaan dihydrokloridimonohydraatti nestemäiseen laimentimeen tai kantajaan. Farmaseuttiset kompositiot voidaan tehdä joko sekoittamalla, rakeistamalla ja puristamalla kiinteät ainekset tablettien muotoon, jotka voidaan päällystää suihkuttamalla tai sitten kompositiot voidaan tehdä sekoittamalla ja dissosioimalla ainekset nestevalmisteeiksi. Mieluiten seokset tehdään menetelmällä, jossa määrät ainekset eivät joudu kosketuksiin siirtymä- tai raskaiden metallien suolojen kanssa, erityisesti rautasuolojen kanssa.

Farmaseuttinen kantaja voi olla kiinteä tai neste. Esimerkiksi kiinteänä kantajana voi olla laktoosi, maissitärkkelys, perunatarkkelys tai modifioitu tärkkelys, dikalsiumfosfaatti, terra alba, sakkaroosi, selluloosat, talkki, gelatiini, agar agar, pektiini, akaasia, magnesiumstearaatti ja steariinihappo. Nestemäisenä kantajana voi olla esimerkiksi siirappi, maapähkinäöljy, oliiviöljy, alkoholi, propyleeniglykoli, polyetyleeniglykolit ja vesi.

Mikäli käytetään kiinteää kantajaa kompositio voidaan valmistaa joko tabletiksi tai kapseliksi, jonka sisällä on jauhetta tai rakeita, lääkehelmeiksi tai pastilliksi. Annosyksikön kiinteän kantajan määrä on yleensä noin 25 mg:sta 300 mg:an. Jos käytetään nestemäistä kantajaa, seos voi olla joko siirappina, emulsiona, kerrannaisemulsiona (multiple emulsion), steriilinä injektiooliuksena tai vesi- tai ei-vesiliuksena tai nestemäisenä suspensiona. Mukaan voidaan laskea myös muut lisäaineet, kuten esimerkiksi säilöntäaineet, antioksidantit tai antibakteeriset aineet ja/tai makua, tai väriäantavat aineet. Steriilit liuokset voidaan valmistaa joko ampulleiksi, moniannospulloiksi tai yksikköannoksina käytettäviksi systeemeiksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Esimerkeissä on lämpötilat annettu celsiusasteina ($^{\circ}\text{C}$).

Esimerkki 1

Raseeminen 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyl $\sqrt{7}$ -6-klooripyridatsiinihydrokloridi (10 g) lisättiin sekoittaen hydratsiinihydraattiin (40 ml, 100 %) ja seosta kuumennettiin palauttajan alla 2 tuntia. Jäähdytettäessä 30° :seen 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyl $\sqrt{7}$ -6-hydratsiiniipyridatsiiniemäs erottui öljynä ja seos ekstrahtiin dikloorimetaanilla (3 x 10 ml) ja uutoksetiin useita kertoja pienellä vesimäärällä, kunnes hydratsiinia ei enää ollut, mikä osoitettiin ohutkerroskromatografian avulla, adsorbenssina käytettiin silikageeliä, levyt kehitettiin kloroformi/metanoli-liuoksella (4:1) ja ruiskutettiin kaliumjodiplatinaatti-reagenssilla; mikäli hydratsiinia on vähänkin jäljellä näkyy hydratsiiniipyridiinistä saadun sinisen pisteen ympärillä vaalea kehä.

Täten saatiin liuos, jossa oli raseemista hydratsiiniipyridatsiiniemästä (8,93 g, 0,027 mol) dikloorimetaanissa (30 ml). Tähän liuokseen lisättiin n-propanolia (40 ml) ja väkevää suolahappoa (4,45 ml, 0,054 mol) ja liuosta tislattiin kunnes höyryn lämpötila oli 85°

64585

(dikloorimetaanin poistamiseksi), lisättiin vettä (2 ml) ja liuoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Jäähtymisen aikana muodostuneet dihydrokloridimonohydraattikiteet suodatettiin erilleen ja kuumentettiin uunissa alennetussa paineessa (0,5 mm Hg) 90^o:ssa 6 tuntia liuottimen poistamiseksi, tämän jälkeen kiteiden annettiin seistä neljän tunnin ajan kuivaamattomassa ilmassa, tänä aikana kiteet ennättivät sitoa riittävästi vettä ja monohydraatin (9,0 g) täydellinen muodostuminen varmistui.

Esimerkki 2

Esimerkin 1 mukaisella menetelmällä valmistettiin 200 g:sta raseemista 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli-7-6-klooripyridatsiinihydrokloridia dihydrokloridimonohydraattikiteitä, jotka kuivattiin kaasuvirran avulla 60^o:ssa 1,5 tuntia ja saatiin dihydrokloridimonohydraattia (190 g).

Esimerkki 3

Esimerkin 1 mukaisella menetelmällä saatuun raseemisen hydratsiini-pyridatsiiniemäksen (789 g, 2,35 mol) dikloorimetaaniliuokseen (3,0 litraa dikloorimetaania) sekoitettiin väkevää suolahappoa (SG 1,18, 392 ml, 4,7 mol) 10 minuutin kuluessa voimakkaasti sekoittaen ja astiaa jäähdytettiin samalla ulkopuolelta. Seosta sekoitettiin jäävesihauteessa 1 tunti ja sen jälkeen erotettiin saostunut kiinteä dihydrokloridimonohydraatti. Kerääntynyt kuivaamaton kiinteä aine pestiin dikloorimetaanilla ja kiteytettiin uudelleen n-propanolista (3,2 litraa), uudelleenkiteytettyä monohydraattia kuumentettiin alennetussa paineessa 90^o:ssa 6 tuntia liuottimen poistamiseksi, minkä jälkeen sen annettiin olla alustalla kuivaamattomassa ilmassa 16 tuntia, mikä varmisti tuotteen täydellisen muuttumisen monohydraatiksi (800 g), sp. 157-160^o.

Esimerkki 4

Raseemisen hydratsiini-pyridatsiiniemäksen dikloorimetaaniliuokseen (7,5 litraa), joka oli saatu raseemisesta 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli-7-6-klooripyridatsiinihydrokloridista (1,98 kg) esimerkin 1 mukaisella menetelmällä, lisättiin väkevää suolahappoa (SG 1,18, 0,912 litraa), astiaa jäähdytettiin samanaikaisesti ulkopuolelta. Jäähdytettäessä muodostunut kiinteä osa suodatettiin ja ilmakuivattiin huoneenlämpötilassa yli yön. Ositain kuivunut materiaali (2,7 kg) suspensoitiin n-propanoliin (16 litraa) ja seosta tislattiin kunnes lämpötila saavutti 93^o. Tällöin

saatiin 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinidihydrokloridin (1,95 kg) n-propanoliliuos (10 litraa); tähän liuokseen lisättiin vettä (0,5 litraa) ja seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, kiinteä kiteytynyt aine otettiin talteen, pestiin hyvin n-propanolilla ja kuivattiin 90°C:ssa 0,5 mm Hg:n paineessa ja annettiin seistä alustalla kuivaamattomassa ilmassa huoneen lämpötilassa 16 tuntia, mikä varmisti tuotteen täydellisen muuttumisen dihydrokloridimonohydraatiksi (1,94 kg), sp. 163-166°C.

Esimerkki 5

Hydratsiinihydraatin (64 % hydratsiinia, 131 kg) ja raseemisen 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -6-klooripyridatsiinidihydrokloridin (30 kg) seosta kuumennettiin palauttajan alla 2,5 tuntia ja seoksen annettiin jäähtyä 20°C:seen. Seokseen lisättiin dikloorimetaania (74 litraa), seosta sekoitettiin ja dikloorikerros erotettiin. Hydratsiinifaasi ekstrahoitiin dikloorimetaanilla kahdesti (20 ja 16 litralla), yhdistetyt dikloorimetaanuuutteen pestiin viidesti vedellä. Dikloorimetaaniliuokseen lisättiin suolahapon vesiliuosta (SG 1,18, 15,7 kg) ja n-propanolia (120 litraa) ja seosta tislattiin kunnes lämpötila astiassa oli 93°C. Seoksen annettiin jäähtyä 15-20°C:seen, sekoitettiin 30 minuuttia ja kiinteät kiteet sentrifugoitiin erilleen ja pestiin n-propanolilla. Liuotin poistettiin asettamalla kiinteä aine paineilmauuniin 36 tunniksi. Kiinteä aine saatettiin menemään läpi suodattimen (n:o 6 mesh) ja kuivattiin kaasuvirran avulla 55°C:ssa 3 tuntia, tuotteeksi saatiin raseemista 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinidihydrokloridimonohydraattia (27,2 kg).

Seoksen vesisisältö tarkistetaan Karl Fischer -menetelmällä mieluiten ennen kuin n-propanoli-liuoksen annetaan jäähtyä, ja mikäli vesimäärä ei ole 7-9 paino-%, se täytyy järjestää tälle alueelle joko lisäämällä vettä tai lisäämällä n-propanolia ja tislaamalla seosta edelleen.

Esimerkki 6

Raseeminen 6- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -3-(2H)-pyridatsiinitioni (1 g) lisättiin sekoittaen hydratsiinihydraattiin (4 ml) ja kuumennettiin palauttajan alla 1,5 tuntia. Liuos jäädytettiin 25-30°C:seen, jolloin 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksi-

propoksi)fenyyli $\bar{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiiniemäs erottui öljynä. Emäksen ja orgaanisen kerroksen dissosioimiseksi lisättiin dikloorimetaania (10 ml), ravistettiin, erotettiin ja pestiin vedellä (3 x 1 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin haihduttamalla, jäljelle jäi emäs ruskeana öljynä (0,98 g, 2,9 mmol). Tämä öljy liuotettiin etanoliin (3 ml) ja siihen lisättiin väkevää suolahappoa (SG 1,18, 0,48 ml, 5,8 mmol) ja eetteriä (3 ml). Kiteet suodatettiin erilleen ja kuivattiin vakuumiuunissa 90^o:ssa ja 0,5 mm Hg paineessa 16 tuntia, sen jälkeen niiden annettiin ottaa ilmasta kosteutta riittävästi ja saatiin dihydrokloridimonohydraattia, sp. 156-164^o.

Esimerkki 7

Esimerkin 6 mukaisella menetelmällä saatu öljymäinen raseeminen vapaa 3- $\bar{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\bar{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiiniemäs (4,8 g, 0,014 mol) liuotettiin t-butanoliin (10 ml) 60^o:ssa ja siihen lisättiin väkevää suolahappoa (SG 1,18, 2,4 ml, 0,024 mol), seos kuumennettiin kiehuvaaksi ja siihen lisättiin vettä tipottain kunnes liukeneminen oli täydellistä. Liuoksen annettiin jäähtyä 0^o:seen yli yön, jolloin dihydrokloridimonohydraatti-kiteet saostuivat, sen jälkeen ne suodatettiin ja kuivattiin 90^o:ssa ja 0,5 mm Hg:n paineessa 6 tuntia ja niiden annettiin olla kuivaamattomassa ilmassa huoneenlämpötilassa, jolloin saatiin dihydrokloridimonohydraattia, (4,0 g), sp. 167-170^o.

Esimerkki 8

Esimerkin 6 mukaisella menetelmällä saatu öljymäinen raseeminen vapaa 3- $\bar{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\bar{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiiniemäs liuotettiin lämmittäen n-propanoliin (25 ml) ja siihen lisättiin väkevää suolahappoa (SG 1,18, 2,52 ml, 0,025 mol); saatu liuos jäähdytettiin 20^o:seen ja saostuneet kiteet suodatettiin ja tuotteeksi saatiin dihydrokloridimonohydraattia, (3,5 g), sp. 154-160^o.

Esimerkki 9

Raseeminen 3- $\bar{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\bar{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinihemisulfaattihemihydraatti (100 mg) liuotettiin 0,1-n suolahappoon (1,27 ml) ja liuokseen lisättiin huoneenlämpötilassa mahdollisimman pieneen vesimäärään liuotettu kalsiumkloridiheksahydraatti (30 mg). Kalsiumsulfaatti poistettiin suodat-

tamalla ja liuos haihdutettiin alennetussa paineessa ja saatiin kiinteä jäännös (101 mg), joka kiteytettiin uudelleen n-propanolista ja sen annettiin seistä kuivaamattomassa ilmassa, tällöin muodostui dihydrokloridimonohydraattia (66 mg).

Esimerkki 10

Raseemista 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinihemisulfaattihemihydraattia (48,6 mg, 0,123 mmol) liuotettiin tislattuun veteen (10 ml) ja liuos laitettiin menemään Amberlite IRA-400-kolonnin (10 ml, kloridimuodossa) läpi, eluointiliuoksena käytettiin tislattua vettä (30 ml). Amberlite IRA-400 on kvaternäärinen ammoniumioninvaihtoharts, jonka matriisiin on tarttuneena 8 % polystyreeni-divinyylilientseeniä ristikytkysidoksin. Eluaattiin lisättiin suolahappoa (1,0-n, 0,124 ml), seos kylmäkuivattiin ja kuivattu jauhe kuivattiin edelleen 80^o:ssa ja 1 mm Hg paineessa 20 tuntia. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen n-propanolista, jossa oli 8 paino-% vettä; tuote kuivattiin 80^o:ssa ja 1 mm Hg paineessa 8 tuntia ja sen annettiin seistä kuivaamattomassa ilmassa, ja saatiin dihydrokloridimonohydraattia, jolle tapahtui 4,94 prosentin painohäviö DSC-TG-analysoitajassa.

Esimerkki 11

Suun kautta tapahtuvaa annostelua varten valmistettiin tablettimuotoinen farmaseuttinen seos seuraavalla menetelmällä. Raseemista 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinin dihydrokloridimonohydraattia (106 osaa) lisättiin seokseen, jossa oli mikrokiteistä selluloosaa (83 osaa) ja mikrohienoa kvartssia (1 osa) ja seosta sekoitettiin. Seokseen sekoitettiin mukaan magnesiumstearaattia (2 osaa) ja natriumglykolaatti-tärkkelystä (10 osaa). Puolet tästä seoksesta rakeistettiin puristamalla ja seulottiin läpi seulan n:o 10 ja sekoitettiin tämän jälkeen jäljelle jääneen puoliskon kanssa, sekoitettiin ja puristettiin tableteiksi käyttämällä 9,0 mm:n tai 11,0 mm:n standardi koveromuottia (concave punches and dies). Tabletit lämmitettiin, päällystettiin kalvolla suihkuttamalla niille seosta, jossa metanolin (1 litra) ja dikloorimetaanin (1 litra) seoksessa oli hydroksipropyylimetyyli-selluloosan (60 g), etyylliselluloosan (15 g), dietyylitalaatin (9 g) ja hyväksytyn väriaineen seos, sen jälkeen pyöritettiin hienoksi jauhetussa karnaubavahassa. 9,0 mm:n muottia käyttämällä saatiin tabletteja, joissa oli 127 mg dihydrokloridimonohydraattia ja

11,0 mm:n muottia käyttämällä saatiin tabletteja, jotka sisälsivät 254 mg dihydrokloridimonohydraattia.

Esimerkki 12

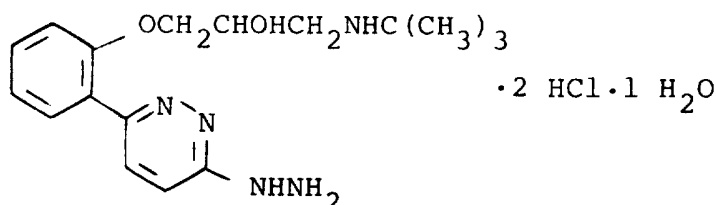
Laskimoruiskeena annosteltava farmaseuttinen seos valmistettiin seuraavalla menetelmällä. Raseemista 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksi-propoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinin dihydrokloridimonohydraattia liuotettiin juuri tislattuun veteen siten, että saatiin liuos, jossa millilitraa kohti oli 12,74 mg dihydrokloridimonohydraattia ja liuos suodatettiin 0,8 mikronin suodattimella ja pantiin sen jälkeen typpi-ilmakehässä 5 ml:n kvartsilasiampulleihin. Ampullit kuumasuljettiin ja steriloidtiin 115-116^o:een lämpötilassa 30 minuuttia. Vaihtoehtoisesti valmistettiin liuos, jossa millilitraa kohti oli 31,86 mg dihydrokloridimonohydraattia ja tämä suljettiin 2 ml:n ampulleihin.

Esimerkki 13

Suun kautta tapahtuvaa annostelua varten valmistettiin farmaseuttinen seos siten, että sekoitettiin raseemista 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\sqrt{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinin dihydrokloridimonohydraattia (100 osaa) laktoosin (30 osaa) ja magnesiumstearaatin (1 osa) kanssa. Seos seulottiin ja sillä täytettiin kovakuoriset gelatiinikapselit numero 1 siten, että kussakin kapselissa oli 254 mg dihydrokloridimonohydraattia.

Patenttivaatimus

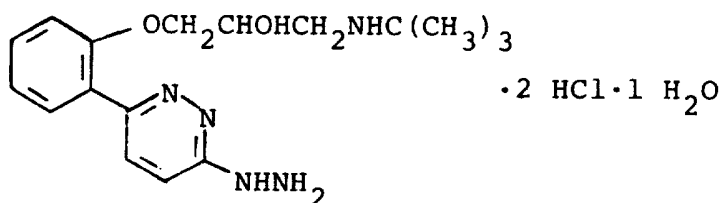
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen raseemisen 3- $\bar{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)-fenyyli $\bar{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinin dihydrokloridimonohydraatin valmistamiseksi, jolla on kaava



t u n n e t t u siitä, että raseemisen 3- $\bar{2}$ -(3-t-butyylimino-2-hydroksipropoksi)fenyyli $\bar{7}$ -6-hydratsiinipyridatsiinin tai tämän yhdisteen jonkin muun additiosuolan annetaan reagoida sellaisen suolahappo- ja vesimäärän kanssa, joka vaaditaan tuottamaan dihydrokloridimonohydraattia, ja tämä dihydrokloridimonohydraatti eristetään kiinteänä erityisenä suolana.

Patentkrav

Förfarande för framställning av ett terapeutiskt aktivt racemiskt 3- $\bar{2}$ -(3-t-butylamino-2-hydroxipropoxi)fenyl $\bar{7}$ -6-hydrazinpyridazin dihydrokloridmonohydrat med formeln



k ä n n e t e c k n a t av att det racemiska 3- $\bar{2}$ -(3-t-butylamino-2-hydroxipropoxi)fenyl $\bar{7}$ -6-hydrazinpyridazin eller ett annat syraadditionssalt av denna förening omsättes med en sådan mängd saltsyra och vatten som erfordras för vildande av dihydrokloridmonohydratet, och detta dihydrokloridmonohydrat isoleras som det fasta speciella saltet.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-