

公告

申請日期	88 年 3 月 30 日
案 號	88105033
類 別	C07D>37/2

A4
C4

499425

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	噻嗪酮鹽酸鹽化合物及其製法
	英 文	Pyridazinone hydrochloride compound and method for producing the same
二、發明 人	姓 名	(1) 堀内貴 (2) 松本幸子 (3) 松本浩郎
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國千葉縣船橋市坪井町七二二番地一 日産化学工業株式会社 中央研究所内 (2) 日本國千葉縣船橋市坪井町七二二番地一 日産化学工業株式会社 中央研究所内 (3) 日本國千葉縣船橋市坪井町七二二番地一 日産化学工業株式会社 中央研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 日産化學工業股份有限公司 日産化学工業株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都千代田區神田錦町三丁目七番地 一
	代 表 人 姓 名	(1) 柏木史朗

裝

訂

線

申請日期	88 年 3 月 30 日
案 號	88105033
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	(4) 上川路美奈子
	國 籍	(4) 日本
	住、居所	(4) 日本國東京都千代田區神田錦町三丁目七番地 一 日産化学工業株式会社内
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

日本 1998 年 3 月 31 日 10-85920 有主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

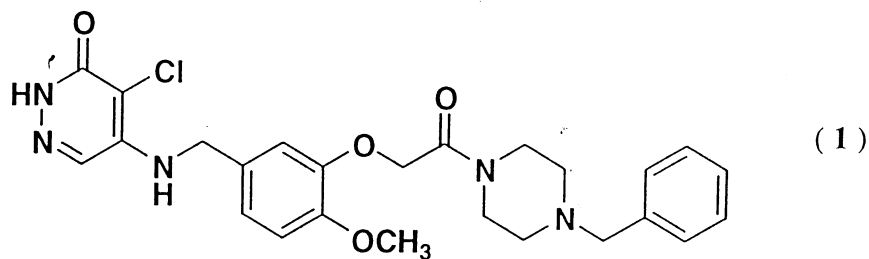
五、發明說明(1)

技術範圍

本發明有關一種噻嗪酮化合物之 3 / 2 鹽酸鹽，其具有支氣管舒張功能、抗過敏功能及 / 或抗血小板功能，而彼之製造方法。

背景技藝

式(1)之噻嗪酮化合物，即 4 - 氯 - 5 - [3 - 4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羧甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮係揭示於 1995 年 1 月 12 日公開之 WO 95 / 01343 及 1996 年 2 月 13 日公開之 JP - A - 8 - 041033 中，係為一種可用為具有支氣管舒張功能、抗過敏功能及 / 或抗血小板功能之醫藥品。



前述專利公告揭示一種噻嗪酮化合物(1)之鹽酸鹽及一種製造彼者之方法，而由前述製備方法製得之 2 - 鹽酸鹽(參照參考例 1)具有優越之醫藥效果。然而，2 - 鹽酸鹽具高吸溼性，易分解，而於甲醇溶劑中快速降解。因此，該 2 - 鹽酸鹽不安定，而不適於作為醫藥品之起始物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (2)

圖式簡單說明

圖 1 顯示 X - 射線繞射數據，其說明 3 / 2 鹽酸鹽並非單純之 1 - 鹽酸鹽及 2 - 鹽酸鹽之混合物。

A : 2 - 鹽酸鹽

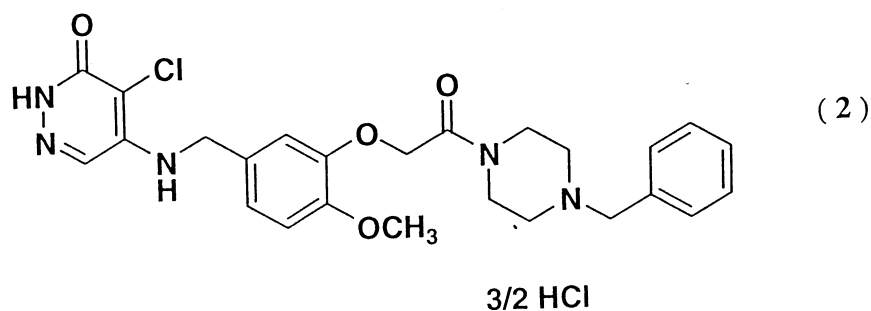
B : 1 - 鹽酸鹽

C : 1 - 鹽酸鹽與 2 - 鹽酸鹽之等量混合物

D : 3 / 2 - 鹽酸鹽

發明揭示

為了解決前述問題，本發明者進行徹底之研究，而發現該噻嗪酮化合物 (1) 除 2 - 鹽酸鹽形式另具有 3 / 2 鹽酸鹽形式 (2)。此外，如同以下試驗實例 1 所證實，本發明者已發現 3 / 2 鹽酸鹽 (2) 形式之噻嗪酮化合物 (1) 之吸溼性及安定性顯然較為優越。



此外，化合物 (1) 及其 3 / 2 鹽酸鹽 (2) 於犬體內比較生物動力性質。結果，發現在與化合物 (1) 比較之下，該 3 / 2 鹽酸鹽於血液中具有高出 5 . 4 倍之最高濃度 (C m a x)，而時間 - 血液中濃度 (0 - ∞) 曲線 (A U C) 下之面積高出 2 . 3 倍。因此，已證明該 3 / 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (3)

鹽酸鹽 (2) 在與化合物 (1) 比較之下係為較優越之醫藥品起始物質。

結果： (膠囊經口用藥 1 0 毫克 / 公斤)

表 1

化合物	C _{max} (毫微克/毫升)	AUC(0-∞)(毫微克/毫升.小時)
1	249.7	844.3
2	1349.0	1998.3

此外，已發現該 3 / 2 鹽酸鹽達成相當於 2 - 鹽酸鹽之醫藥效果，因此確認該 3 / 2 鹽酸鹽可令人滿意外應用為醫藥品之起始物質。基於前述發現而完成本發明。

另一方面，如實施例 3 所示，已發現一種製造 1 - 鹽酸鹽之方法。然而，此化合物難以分解，但具有高吸溼性，其結晶易因靜電而改變，此化合物之溶解度較差，而照光呈現顏色。因此，就其物性而言，此化合物不適於作為醫藥品之起始物質。另外，根據粉末 X - 射線繞射分析，已證明該 3 / 2 鹽酸鹽並非 2 - 鹽酸鹽與 1 - 鹽酸鹽之混合物 (參照試驗例 2 及顯示粉末 X - 射線繞射數據之圖 1)。

因此，本發明有關一種噻嗪酮化合物 (1) 之 3 / 2 鹽酸鹽 (2) 及彼之製法。

製造該 3 / 2 鹽酸鹽 (2) 之方法包括以下特色。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

(1) 一方法特色係為於醇型溶劑或醇型混合物溶劑中氯化氫及水存在下使噻嗪酮化合物(1)結晶。

(2) 一方法特色係為於醇型溶劑或醇型-酯型混合物溶劑中於氯化氫及水存在下使噻嗪酮化合物(1)結晶。

(3) 一方法特色係為於醇型溶劑或醇型-酯型混合物溶劑中於氯化氫及水存在下使噻嗪酮化合物(1)結晶。

(4) 如前述方法(1)、(2)或(3)之方法，其中該醇型溶劑係為甲醇或乙醇。

(5) 如前述方法(1)、(2)或(3)之方法，其中該醇型-酯型混合物溶劑係為甲醇-乙酸乙酯混合物溶劑。

(6) 如前述方法(1)、(2)或(3)之方法，其中該醇型-酯型混合物溶劑係為乙醇-乙酸乙酯混合物溶劑。

下文將較詳細地描述用以製造本發明化合物之方法。

揭示於W O 9 5 / 0 1 3 4 3 及

J P - A - 8 - 0 4 1 0 3 3 中而由氯仿-甲醇-二乙醚三成分溶劑系統製得之噻嗪酮化合物(1)之2-鹽酸鹽亦可自參考例2所示之乙酸乙酯-甲醇雙成分溶劑系統製得。此情況下，以甲醇溶液之形式添加氯化氫，但若由使用甲醇稀釋之35百分比鹽酸溶液取代，則可得到3/2鹽酸鹽(本發明化合物)，如實施例所示。因此，水之存

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (5)

在扮演了重要的角色。於此情況下，即使添加種晶形式之 2 - 鹽酸鹽，所得結晶仍為 3 / 2 鹽酸鹽。如實施例所明確表示，即結晶條件大幅變化，仍可得到 3 / 2 鹽酸鹽，而此項事實證實該 3 / 2 鹽酸鹽並非單純之 2 - 鹽酸鹽與 1 - 鹽酸鹽之混合物。

可於本發明製造方法中作為起始物質之化合物 (1) 可為 2 - 鹽酸鹽、1 - 鹽酸鹽或其他鹽類。

就供醫藥品使用之起始物質的製造方法而言，可使用於本發明之溶液的實例包括實施例 2 之乙酸乙酯 - 乙醇及實施例 3 中單獨使用之乙醇，但溶劑並未嚴格限制，或可使用酯型溶劑。該醇型溶劑之實例包括甲醇、丙醇、異丙醇、乙二醇等，而酯型溶劑實例包括乙酸甲酯、乙酸異丙酯、丙酸乙酯等。

溶劑用量未特別限制，但若溶劑用量較小，則結晶所需之時間較短。然而，若溶劑用量低於化合物之 1 . 5 倍重，則變成難以攪拌，而於大量製造時產生問題。

氯化氫相對於化合物 (1) 之用量需至少為 2 倍莫耳用量 (氯化氫)，但其上限不特別限制。然而，當考慮經濟因素、操作效率及化合物水解之危險時，氯化氫用量通常介於由 2 倍至 8 倍莫耳用量之範圍內，以由 2 . 5 倍莫耳用量至 4 倍莫耳用量為佳。氯化氫可使用 3 5 百分比鹽酸溶液之形式。如前文所述，鹽酸中之水於本發明製造方法中扮演著重要的角色。

為了得到 3 / 2 鹽酸鹽，相對於作為起始物質之 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (6)

氮 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮之水量以由 0 . 1 7 至 1 倍重量為佳。最佳水量係根據所使用之溶劑之種類及用量而定，但明確 0 . 5 倍量最適於乙醇 - 乙酸乙酯型混合物溶劑之情況。於以下實施例中，使用 3 5 百分比鹽酸，其係市售濃鹽酸，但所使用之鹽酸不受限於此。

如以下實施例所述，結晶所需時間相對較長。因此，此種高至在添加鹽酸後使化合物水解之結晶溫度並非良好條件。另一方面，若溫度太低，則形成油狀物質，而抑制結晶。是故，結晶以於由 - 2 0 °C 至 4 0 °C 之範圍內進行為佳，以由 0 °C 至 2 0 °C 更佳。

而且，為了縮短結晶所需時間，可使用種晶。

進行本發明之最佳模式

實施例 (參考例，製備例及試驗例)

現在參照實施例 (參考例、製備例及試驗例) 描述本發明，但應明瞭本發明絕不受限於此等特例。於實施例中，所使用之種晶係為與目標化合物相同之化合物。而且，使用硝酸銀滴定氯離子而測定 2 - 鹽酸鹽、3 / 2 鹽酸鹽、及 1 - 鹽酸鹽。

試驗例 1

2 - 鹽酸鹽及 3 / 2 鹽酸鹽於 2 5 °C 及 7 5 百分比相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

對溼度下之吸溼性試驗

使用飽和氯化鈉水溶液製備溼度調節溶液，所製備之溶液置入溼度調節儀中，調整 25 °C 下之溫度－溼度。於稱重瓶中個別稱重 0.4 克 2－鹽酸鹽及 0.2 克 3 / 2 鹽酸鹽以製備試驗試樣，該試驗試樣於先前所調整之溫度－溼度條件下進行吸溼性試驗，以隨著時間變化測定水含量及分解物質含量，並比較該試驗試樣之吸溼性及安定性。

吸溼性試驗之結果（隨時間變化而產生之水含量及分解物質之變化）係列示於下表 2 中。

表 2

時間	2-鹽酸鹽		3/2-鹽酸鹽	
	水含量 (%)	增加之分解物質含量 (%)	水含量 (%)	增加之分解物質含量 (%)
0	0.93	-	2.03	-
1	4.17	0.08	2.42	0.06
24	5.60	1.75	2.34	0.17
48	9.45	11.78	2.57	0.18

試驗例 2

爲了證明 3 / 2 鹽酸鹽並非 2－鹽酸鹽與 1－鹽酸鹽之混合物，各化合物進行粉末 X－射線繞射測量分析，以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

比較各結晶之 X - 射線繞射圖型。

測量方法係以下列方式進行。

1 - 鹽酸鹽、3 / 2 - 鹽酸鹽及 2 - 鹽酸鹽個別進行粉末 X - 射線繞射分析。此外，藉著等量混合 1 - 鹽酸鹽及 2 - 鹽酸鹽所製備之物理性混合試樣根據前述方式進行 X - 射線繞射分析，以比較各化合物之各結晶的 X - 射線繞射圖型。結果，證明 3 / 2 鹽酸鹽之粉末 X - 射線繞射圖型明顯異於 1 - 鹽酸鹽與 2 - 鹽酸鹽之物理性混合試樣，顯然該 3 / 2 鹽酸鹽並非 1 - 鹽酸鹽與 2 - 鹽酸鹽之單純混合物。

參考例 1：2 - 鹽酸鹽（使用氯仿 - 甲醇 - 二乙醚之三分系統進行結晶）

4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羧甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噁嗪酮之 2 - 鹽酸鹽

75 . 0 克 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羧甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噁嗪酮添加於 300 毫升氯仿中，混合物加熱至溶解。於所得溶液中添加 300 毫升乙醇，再添加 50 克 34 . 5 重量 / 重量百分比之氯化氫 - 乙醇。於形成之溶液中添加 100 毫升氯仿及 500 毫升二乙醚，混合物於室溫下攪拌隔夜。過濾取出所得之沉澱物，於 60 °C 減壓下乾燥 5 小時，以得到 77 . 8 克目標化合物之白色粉末。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (9)

熔點：178.3 - 182.4 °C

參考例 2：2 - 鹽酸鹽 (使用乙酸乙酯 - 甲醇之 2 成分系統進行結晶)

2.60 克 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮添加於 6.51 克甲醇及 2.60 克乙酸乙酯中，於內溫 45 °C 下加熱溶解。於所得溶液中添加 7.30 克 10 重量 / 重量百分比氯化氫甲醇。形成之混合物逐漸冷卻至 35 °C，添加種晶以析出結晶。於此溶液中添加 8.95 克乙酸乙酯，形成之混合物於室溫下時效化歷經 1.5 小時，而於冰冷卻條件下歷經 2 小時。濾出所得之沉澱物，於 60 °C 下於減壓下乾燥 2 小時，得到 2.41 克主要化合物之白色粉末。

熔點：178.3 - 182.4 °C。

參考例 3：1 - 鹽酸鹽

2.14 克 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮添加於 10.67 克甲醇、4 甲醇 / 公斤鹽酸溶液及 15.20 乙酸乙酯中，加熱至溶解。形成之混合物於室溫下攪拌 5 小時，濾出所得之沉澱物，於 60 °C 下乾燥 2 小時，以得到 2.41 克主要化合物之白色粉末。所使用之 4 莫耳 / 公斤鹽酸甲醇溶液係自 41.7 克 35 百分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

比鹽酸水溶液及 5 8 . 3 克甲醇製備。

熔點：1 9 1 . 6 - 1 9 6 . 2 °C。

實施例 1：3 / 2 鹽酸鹽 (使用乙酸乙酯 - 甲醇之雙成分系統結晶)

將 6 . 4 2 克 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮添加於 1 5 . 2 1 克甲醇中，保持於 1 5 °C。於形成之混合物中添加 3 . 0 克 4 莫耳 / 公斤鹽酸甲醇溶液並攪拌。再於形成之混合物中添加 6 . 0 克 4 莫耳 / 公斤鹽酸甲醇溶液及 1 . 1 1 克水，結晶完全溶解。確認結晶溶解後，添加 1 3 0 毫克種晶，結晶進行 1 . 5 小時。結晶之後，使用約 1 小時於形成之混合物中逐滴添加

7 7 . 1 3 克乙酸乙酯。逐滴添加之後，混合物冷卻至 5 °C 歷經 3 0 分鐘，再冷卻至 0 °C 歷經 1 . 5 小時。濾出所得之結晶，結晶使用 9 克甲醇 / 乙酸乙酯混合物溶液洗滌，於減壓下乾燥以得到 6 . 4 2 克式 (2) 之噻嗪酮化合物的 3 / 2 鹽酸鹽白色結晶。所使用之 4 莫耳 / 公斤鹽酸甲醇溶液係自 4 1 . 7 克 3 5 百分比鹽酸水溶液及 5 8 . 3 克甲醇製備。

熔點：1 6 7 . 6 - 1 7 2 . 0 °C

實施例 2：3 / 2 鹽酸鹽 (使用乙酸乙酯 - 乙醇之雙成分系統結晶)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

4 . 3 克乙醇、1 . 0 8 克水及 2 . 1 5 克 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮保持於 3 0 ° C , 添加 1 . 0 克 4 莫耳 / 公斤鹽酸乙醇溶液, 形成之混合物攪拌至溶解。此溶液之溫度調至 1 5 ° C , 添加 2 . 0 克 4 莫耳 / 公斤鹽酸乙醇溶液, 添加 4 0 毫克種晶, 進行結晶歷經 5 小時。結晶之後, 使用約 1 小時逐滴添加 2 1 . 5 克乙酸乙酯。逐滴添加之後, 混合物冷卻至 5 ° C 歷經 3 0 分鐘, 再冷卻至 0 ° C 歷經 1 . 5 小時。濾出所得結晶, 使用少量乙醇 / 乙酸乙酯混合物溶液洗滌該結晶, 於減壓下乾燥得到 2 . 0 4 克式 (2) 噻嗪酮化合物之 3 / 2 鹽酸鹽的白色結晶。所用之 4 莫耳 / 公斤鹽酸鹽乙醇溶液係自 4 1 . 7 克 3 5 百分比鹽酸水溶液及 5 8 . 3 克乙醇製備。熔點: 1 6 7 . 6 - 1 7 2 . 0 ° C

下表 3 列出如同實施例於該條件下所進行之實驗。化合物 (1) 係作為起始物質。溶劑用量係以相對於起始物質重量之倍數表示, 而氯化氫之用量係以相對於起始物質之莫耳數表示, 而種晶用量係以相對於起始物質之重量百分比表示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

表3

項目	編號	溫度 (°C)	乙醇 (倍數)	水 (倍數)	氯化氫 (當量)	種晶 (重量%)	老化時間 (小時)	添加溶劑		產率 (%)			
								種類	用量 (倍數)				
溶劑	1	15	1	0.25	3	2	1.2	EtOH	10	90.0			
	2		2	AcOEt				92.3					
溫度	3	10	2	0.5	2.5	2	14	AcOEt	10	77.4			
	2									5	92.3		
	4									4	91.9		
	5									4	91.9		
	6									2	88.9		
	7									1.5	79.6		
	氯化氫									8	15	2	0.5
9		14	91.0										
10		9.5	95.0										
2		5	92.3										
11		3.5	97.5										
12		2.5	95.9										
種晶	13	15	2	0.5	3	10	2.5	AcOEt	10	91.8			
	14									16-17.5	4	6	94.4
	15									16-17.5	2	7	94.9
水	2	15	2.0	0.5	3	2	5	AcOEt	10	92.3			
	16									1.6	4.5	95.2	
	17									1.94	9	88.7	
	18									2.2	8	94.1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

實施例 3 : 3 / 2 鹽酸鹽 (單獨使用乙醇結晶)

4 . 3 克乙醇、 2 . 0 克 4 莫耳 / 公斤鹽酸鹽乙醇溶液及 1 . 0 8 克水保持於 1 5 ° C 下，緩緩添加 2 . 1 5 克 (4 毫莫耳) 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮並使之溶解。於形成之溶液中添加 4 0 毫克種晶，於 1 5 ° C 下進行結晶歷經 1 4 小時。於結晶之後，逐滴添加 2 1 . 5 克乙醇歷經約 1 小時。於逐滴添加之後，混合物冷卻至 5 ° C 歷經 3 0 分鐘，再冷卻至 0 ° C 歷經 1 . 5 小時。濾出所得結晶，該結晶使用少量乙醇洗滌，於減壓下乾燥以得到 1 . 8 4 克式 (2) 噻嗪酮化合物之 3 / 2 鹽酸鹽白色結晶。

熔點： 1 6 7 . 6 - 1 7 2 . 0 ° C 。

工業應用

本發明 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮之 3 / 2 鹽酸鹽係為吸溼性及安定性優越之化合物，可作為具有支氣管舒張功能、抗過敏功能及 / 或抗血小板功能之醫藥品。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱: 噻嗪酮鹽酸鹽化合物及其製法)

本發明有關一種 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮之 3 / 2 鹽酸鹽，亦有關一種製造該 4 - 氯 - 5 - [3 - (4 - 苄基六氫吡嗪 - 1 - 基) 羰甲氧基 - 4 - 甲氧苄胺基] - 3 (2 H) - 噻嗪酮之 3 / 2 鹽酸鹽之方法，其包括於醇型溶劑中或醇型酯型混合溶劑中於氯化氫及水存在下結晶。

英文發明摘要(發明之名稱: PYRIDAZINONE HYDROCHLORIDE COMPOUND AND)
METHOD FOR PRODUCING THE SAME

The present invention relates to a 3/2-hydrochloride of 4-chloro-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)carbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinone, and also relates to a method for producing the 3/2-hydrochloride of 4-chloro-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)carbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinone which comprises crystallizing in an alcohol type solvent or an alcohol type-ester type mixture solvent in the presence of hydrogen chloride and water.

六、申請專利範圍

第 88105033 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 12 月修正

1. 4-氯-5-[3-(4-苄基六氫吡嗪-1-基)羰甲氧基-4-甲氧苄胺基]-3(2H)-噻嗪酮之3/2鹽酸鹽，其熔點為 $167.6-172.0^{\circ}\text{C}$ ，及其X射線繞射圖譜的特徵譜峰在 5.2° 、 6.2° 、 14.5° 、 15.6° 、 18.0° 、 20.3° 、 21.2° 、 22.7° 、 23.6° 、 26.6° 、 31.0° 、和 31.4° (2θ)。

2. 一種製造如申請專利範圍第1項之化合物的方法，其包括於醇型溶劑中或醇型酯型混合溶劑中於氯化氫及水存在下使4-氯-5-[3-(4-苄基六氫吡嗪-1-基)羰甲氧基-4-甲氧苄胺基]-3(2H)-噻嗪酮結晶。

3. 一種製造如申請專利範圍第1項之化合物的方法，其包括於醇型溶劑中或醇型酯型混合溶劑中於氯化氫及水存在下使4-氯-5-[3-(4-苄基六氫吡嗪-1-基)羰甲氧基-4-甲氧苄胺基]-3(2H)-噻嗪酮之2-鹽酸鹽結晶。

4. 一種製造如申請專利範圍第1項之化合物的方法，其包括於醇型溶劑中或醇型酯型混合溶劑中於氯化氫及水存在下使4-氯-5-[3-(4-苄基六氫吡嗪-1-基)羰甲氧基-4-甲氧苄胺基]-3(2H)-噻嗪酮之1-鹽酸鹽結晶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

修正
年 月 日

5 . 如申請專利範圍第 2 、 3 或 4 項之方法，其中該醇型溶劑係為甲醇或乙醇。

6 . 如申請專利範圍第 2 、 3 或 4 項之方法，其中該醇型 - 酯型混合物溶劑係為甲醇 - 乙酸乙酯混合物溶劑。

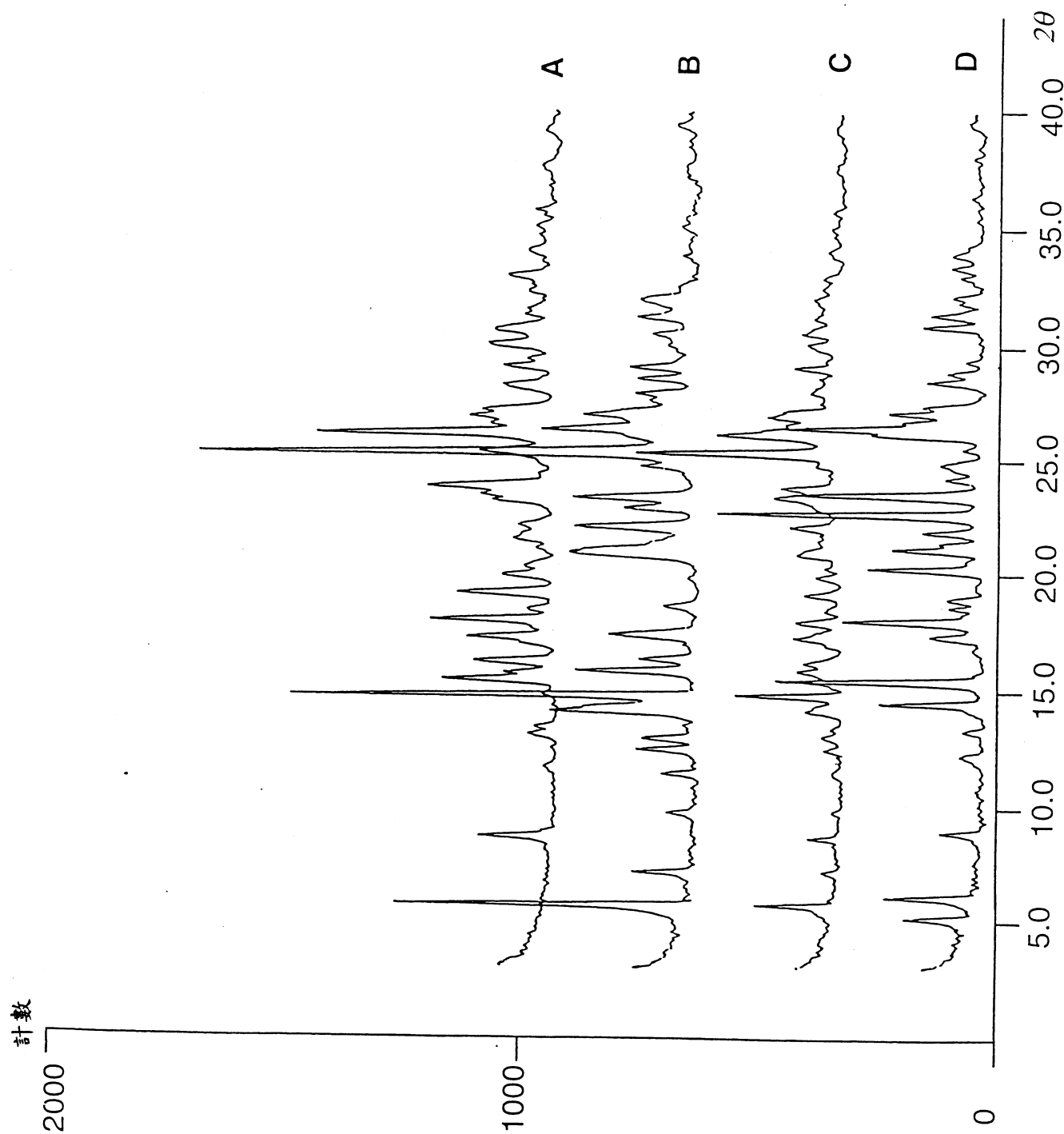
7 . 如申請專利範圍第 2 、 3 或 4 項之方法，其中該醇型 - 酯型混合物溶劑係為乙醇 - 乙酸乙酯混合物溶劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

公告本



第1圖