

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147761 B**

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3893/78

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 237/20**

(22) Indleveringsdag: **04 sep 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **05 feb 1980**

(44) Fremlagt: **03 dec 1984**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **04 aug 1978 GB 32312/78**

(71) Ansøger: **\*SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED; Welwyn Garden City, GB.**

(72) Opfinder: **Brian Eric \*Burpitt; GB, Michael James \*Graham; GB, Anthony Maitland \*Roe; GB.**

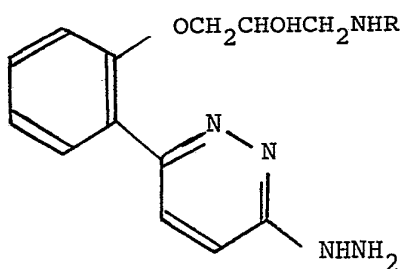
(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemisk 3-(2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl)-6-hydrazin-pyridazin-dihydrochlorid-monohydrat**

DN 147761 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af et hidtil ukendt arylpyridazinyldrazinsalt.

Dansk patentansøgning nr. 2452/75 beskriver en gruppe arylpyridazinyldrazinforbindelser, som har grundstrukturen I



I

hvor i ringene kan være substitueret med en række navngivne substituer og R er isopropyl, tertiær butyl eller phenylethyl, og som udøver både  $\beta$ -adrenergisk blokerende virkning og vasodilatorvirkning. I disse forbindelser er carbonatomet, hvortil hydroxygruppen er bundet, asymmetrisk, således at de ved normale syntesemetoder opnås som racematerne, der består af lige dele af to optiske isomere. Blandt de specifikke forbindelser, der specielt er beskrevet, er forbindelsen med strukturen I, hvori R er tertiær butyl, nemlig 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazin (II), hvis fremstilling er anført i eksempel 2 i dansk patentansøgning nr. 2452/75. Den foreliggende opfindelse vedrører en fremgangsmåde til fremstilling af en speciel form af denne forbindelse. Dansk patentansøgning nr. 2452/75 angiver, at forbindelserne af den omhandlede gruppe til terapeutisk anvendelse kan anvendes i farmaceutiske materialer enten i deres basiske form eller i form af et syreadditionsalt med en farmaceutisk acceptabel syre, idet sådanne salte omfatter salte med saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogenjodidsyre, svovlsyre, eddikesyre, citronsyre og maleinsyre. Den eneste form, der er beskrevet for forbindelse II, er den, der er angivet i eksempel 2 i den danske patentansøgning nr. 2452/75, nemlig hemisulfathemihydratet og andre specifikke forbindelser er angivet som fremstillet i form af et amorph citrat, et sulfat eller en fri base.

Forbindelse II og de andre forbindelser ifølge dansk patentansøgning nr. 2452/75 har tre grundstrukturtræk, nemlig en hydrazingruppe, et forbundet par af heterocykliske nitrogenatomer og en sekundær aminogruppe og er i stand til at give anledning til dannelse af mono-, di- og trisalte af monobasiske syrer og tilsvarende salte af dibasiske syrer inklusive det nævnte hemisulfat. Forbindelserne danner også let salte, som i den faste krystallinske tilstand indeholder krystallisationsmidlet, som i hemisulfathemihydratet af forbindelse II.

En specifik saltform af racematet af forbindelse II har nu vist sig

at have værdifulde fordele til farmaceutisk tilberedning og medicinsk virkning, som ikke udvises af mange andre salte, der også er blevet undersøgt.

Det har vist sig, at racematet af forbindelse II danner et krystallinsk dihydrochloridmonohydrat, som er et særligt stabilt ikke-hygroskopsk fast stof, der er velegnet til tabletering, og som kan blive fuldstændigt omkrystalliseret med god volumeneffektivitet fra egnede opløsningsmidler: Dette krystallinske faste stof indeholder ca. 1,1 mol (4,5 vægt%) krystalvand og analyser enten ved Karl Fischer-metoden eller ved en termogravimetrisk metode (Perkin-Elmer TGS/1 termoligevægt) giver overensstemmende resultater svarende til dette vandindhold. I modsætning hertil har det faste hemisulfathemihydrat af racematet af forbindelse II tendens til at blive misfarvet ved henstand enten på grund af hygroskopicitet eller af anden grund. Krystallisationsmængden af dette hemisulfat viser desuden et vandindhold efter krystallisation under standardbetingelser, som varierer uforudsigeligt. Hemisulfatsaltformen er derfor ikke egnet til anvendelse ved den kommercielle fremstilling af faste orale doseringsformer, såsom tabletter eller pulverfyldte kapsler. Dihydrochloridet giver desuden vandige opløsninger, der er mere stabile end de vandige opløsninger af hemisulfatet. Det har også vist sig, at den orale administration til dyr i højere doser af dihydrochloridmonohydratet er langt mindre tilbøjelig til at fremkalde diarré, end når hemisulfathemihydratet administreres i tilsvarende doser.

Af andre salte af racematet af forbindelse II, der er blevet undersøgt, var monohydrochloridet en ukrySTALLiserbar olie, trihydrochloridet blev opnået som krystaller, som vanskeligt kunne omkrystalliseres, og dets vandige opløsninger er mindre egnede til intravenøs administration på grund af, at de er kraftigt sure, dihydrobromidet var en olie, som krystalliserede ved henstand og gav dårlige analytiske data, dihydrojodidet kunne ikke omkrystalliseres til fremstilling af en prøve, som havde tilfredsstillende analytiske data, og saltene fremstillet af en molær ækvivalentmængde af citronsyre og maleinsyre og 1-2 molær ækvivalentmængder af eddikesyre kunne ikke krystalliseres. Salte fremstillet af mange andre farmaceutiske acceptable syrer, f. eks. de dipropionerede salte dannet med orthophosphorsyre, palmitinsyre, stearinsyre, benzoesyre, ravsyre, fumarsyre, malonsyre, glutarsyre, itaconsyre, glycolsyre, D,L-æblesyre, L(-)vin-

syre, asparaginsyre og pamoicysyre var alle olier, der ikke kunne krySTALLISERES.

Dihydrochloridmonohydratet danner farveløse nåle, hvis smeltepunkt man ikke kan stole på som en fysisk egenskab til karakterisering på grund af dehydratiserende dekomponering og en overgang fra fast til flydende fase, som ikke er klart defineret. Ved smeltepunktsbestemmelser i åbne capillarrør under anvendelse af starttemperaturer på  $130^{\circ}\text{C}$  og forøgelse heraf med  $3^{\circ}\text{C}$  pr. minut kan forbindelsen smelte over adskillige grader ved enhver temperatur i intervallet fra  $154^{\circ}\text{C}$  til  $168^{\circ}\text{C}$ . Når forbindelsen underkastes differential scanning, calometrisk, termogravimetrisk analyse (DSC-TGA) i en åben beholder, idet temperaturen forøges med  $10^{\circ}\text{C}$  pr. minut, ses der to overgangstemperaturintervaller,  $110$ - $145^{\circ}\text{C}$  i hvilket der er et vægttab fra 4,2 til 4,3% og  $150$ - $180^{\circ}\text{C}$  med et vægttab på 0,2%: smeltning optræder under dette andet vægttab normalt i intervallet  $154$ - $159^{\circ}\text{C}$ . Vægttabet beregnet for en molær mængde vand er 4,27% og det samlede vægttab er vedvarende højere end dette på ca. 4,5%. Når dihydrochloridmonohydratet underkastes DSC-TGA i en lukket beholder, viser det sig at smelte ved  $143^{\circ}\text{C}$ .

Når en prøve bestående af 5 mg af dihydrochloridmonohydratet opvarmes til  $100^{\circ}\text{C}$  i 1,5 time i et DSC-TGA-apparat, måles et vægttab på 4,31%. Prøven fik lov til at afkøle til stuetemperatur, blev udsat for normal atmosfære i 15 minutter og analyseret. Når apparatet blev programmeret til at undersøge fra  $40^{\circ}\text{C}$  til  $180^{\circ}\text{C}$  ved  $10^{\circ}\text{C}$  pr. minut, viste der sig et vægttab på 3,89% over intervallet fra  $110$ - $145^{\circ}\text{C}$ . Dette viser, at monohydratet dehydratiseres ved opvarmning og det vandfri dihydrochlorid omdannes til monohydratet ved afkøling ved absorption af vand fra fugtig luft.

Når 15 mg prøver af dihydrochloridmonohydratet blev (a) lagret ved  $40^{\circ}\text{C}$  i 16 timer, (b) lagret ved stuetemperatur over phosphorpentoxid i 16 timer, lagret ved stuetemperatur og ved et tryk på 0,5 mm Hg over phosphorpentoxid i 16 timer, var der ubetydelige vægttab (under 0,3%). Når 0,6 g prøver af dihydrochloridmonohydratet blev lagret ved  $22^{\circ}\text{C}$  og en fugtighed på 90% i 3 uger, viste prøverne en vægtforøgelse på 0,7%. Det viser sig således, at dihydrochloridmonohydratet er en stabil form over normale temperaturbetingelser og fugtighed og er egnet til anvendelse i faste farmaceutiske materialer.

Fremgangsmåder til fremstillingen af forbindelse II som den fri base og dets syreadditionssalte er beskrevet i ovennævnte danske patentansøgning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er en fremgangsmåde til fremstilling af racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinopyridazindihydrochloridmonohydrat, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinopyridazin eller et andet syreadditionssalt af denne forbindelse omsættes med hydrogenchlorid og vand i mængderne, som er nødvendige til dannelse af dihydrochloridmonohydratet, og dihydrochloridmonohydratet isoleres som det faste partikelformede salt. Det nødvendige hydrogenchlorid er den støkiometriske mængde til tilvejebringelse af to molær ækvivalenter hydrogenchlorid pr. molær ækvivalent pyridazinbase, selv om mere eller mindre kan anvendes, f. eks. helt ned til 1,8 og helt op til 2,2 molær ækvivalenter, hvis tab af materiale som monohydrochlorid eller trihydrochlorid under isoleringstrinnet er acceptabelt. Hvor der fremstilles en vandig opløsning af dihydrochloridet som et begyndelsestrin, er den krævede saltsyremængde den mængde, som er nødvendig til dannelse af en opløsning med pH-værdi fra 3 til 4 afhængig af koncentrationen. Et vandoverskud til dannelse af monohydratet kan imidlertid indføres og overskuddet fjernes under isoleringen.

En opløsning af hydrazinpyridazinet i et flydende medium indeholdende det nødvendige hydrogenchlorid og vand bringes fortrinsvis til at udfælde faste partikler af dihydrochloridmonohydrat og partiklerne fra-separeres. Det flydende medium kan være vand eller et organisk opløsningsmiddel, f. eks. dichlormethan, ethanol, n-propanol, isopropylalkohol eller t-butanol. Udfældningen af faste partikler kan ske direkte fra det flydende medium efter addition af saltsyre og vand, som når saltsyre sættes til en opløsning af pyridazinbasen i dichlormethan eller vand sættes til en opløsning af det vandfri dihydrochlorid i n-propanol. Udfældning kan også ske ved afkøling af en opløsning af dihydrochloridmonohydratet, f. eks. en opløsning i n-propanol eller t-butanol, som indeholder et ringe vandoverskud, f. eks. n-propanol indeholdende 7-9 vægt% vand. Udfældningen kan ske ved at fjerne opløsningsmidlet i dampfasen, f. eks. ved inddampning under reduceret tryk eller ved at tilsætte et fortyndingsmiddel, som reducerer dihydrochloridmonohydratets opløselighed i det flydende medium, f. eks. tetrahydrofuran, ether eller toluen.

De fraskilte produktpartikler befries fortrinsvis fra spor af opløsningsmiddel (herunder et vandoverskud) ved opvarmning, fortrinsvis med partiklerne som et flydende leje under anvendelse af en luftstrøm ved 50-60°C eller ved opvarmning under reduceret tryk, f. eks. ved 0,5 mm Hg ved 90°C. Når sådanne behandlinger bevirker, at noget af hydratvandet eller al hydratvandet går tabt, får produktet lov til at rehydratisere ved afkøling, hvilket kan ske ved blot at tillade nærværelsen af fugtig luft.

Hydrogenchloridet kan tilvejebringes ved at tilsætte hydrogenchlorid i vandig eller ikke vandig form og ved bytning af anioner under anvendelse af et andet salt af forbindelse II. Bytning af anioner kan opnås ved at bringe en opløsning af et salt af forbindelse II i kontakt med et overskud af en ionbytterharpiks i chloridformen eller ved at tilsætte et opløseligt chloridsalt af et metal, som danner et uopløseligt salt med en anden anion, som oprindeligt var forbundet med forbindelse II, f. eks. kan hemisulfatet af forbindelse II blive omdannet til dihydrochloridet ved at tilsætte en koncentreret opløsning af 1 molær ækvivalent calciumchlorid til en opløsning af 2 molær ækvivalenter af hemisulfatet af forbindelse II, affiltrere uopløseligt calciumsulfat til opnåelse af en opløsning af monohydrochloridet af forbindelse II og ved tilsætning af et molær ækvivalent saltsyre til opnåelse af dihydrochloridet.

Den omhandlede fremgangsmåde illustreres ved hjælp af følgende eksempler.

#### Eksempel 1.

Racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-chlorpyridazinhydrochlorid (10 g) blev under omrøring sat til hydrazinhydrat (40 ml, 100%) og blandingen opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Ved afkøling til 30°C udskiltes basen 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazin som en olie, og blandingen blev ekstraheret med dichlormethan (3 x 10 ml) og ekstrakterne vasket gentagne gange med små mængder vand, indtil hydrazin ikke længere fandtes, hvilket blev godtgjort ved tyndtlagskromatografi på silicagel under an-

vendelse af kaliumjodplatinatreagens til sprøjtning af pladerne fremkaldt med chloroform/methanol (4:1), når der viste sig hydrazin som et bleget halogen rundt om den blå plet, som skyldtes hydrazinpyridazinet.

På denne måde blev der opnået en opløsning af den racemiske hydrazinpyridazinbase (8,93 g, 0,027 mol) i dichlormethan (30 ml). Til denne opløsning blev sat n-propanol (40 ml) og koncentreret saltsyre (4,45 ml, 0,054 mol), og opløsningen blev destilleret, indtil temperaturen af dampen var 85°C (til fjernelse af dichlormethan), vand (2 ml) blev tilsat, og opløsningen fik lov til at afkøle til stuetemperatur. Krystaller af det under afkøling dannede dihydrochloridmonohydrat blev filtreret fra og opvarmet i en ovn under reduceret tryk (0,5 mm Hg) ved 90°C i 6 timer til fjernelse af opløsningsmiddel, hvorefter de blev anbragt i utørret luft i 4 timer og fik lov til at optage vand i tilstrækkelig grad til at sikre fuldstændig gendannelse af monohydratet (9,0 g).

#### Eksempel 2.

Krystaller af dihydrochloridmonohydratet, som blev opnået ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af 200 g racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-chlorpyridazinhydrochlorid, blev tørret i et fluidiseret lejetørreapparat ved 60°C i 1,5 timer til opnåelse af tør dihydrochloridmonohydratet (190 g).

#### Eksempel 3.

Til en kraftigt omrørt og udvendigt afkølet opløsning af racemisk hydrazinpyridazinbase (789 g, 2,35 mol) i dichlormethan (3,0 liter) opnået ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev der tilsat koncentreret saltsyre (SG 1,18, 392 ml, 4,7 mol) i løbet af 10 minutter. Efter 1 times omrøring i et is-vandbad blev det udfældede faste dihydrochloridmonohydrat filtreret fra blandingen. Det opsamlede utørrede faste stof blev vasket med dichlormethan og omkrystalliseret fra n-propanol (3,2 liter), det omkrystalliserede monohydrat blev derpå opvarmet under reduceret tryk til 90°C i 6 timer til fjernelse af opløsningsmiddel, hvorefter det blev anbragt på bakker i utørret luft ved stuetemperatur i 16 timer til sikring af fuldstændig gendannelse af monohydratet (800 g), smeltepunkt 157-160°C.

Eksempel 4.

Til en opløsning af racemisk hydrazinpyridazinbase i dichlormethan (7,5 liter) opnået af racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-chlorpyridazinhydrochlorid (1,98 kg) ved hjælp af den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev der tilsat koncentreret saltsyre (SG 1,18, 0,912 liter) med udvendig afkøling. Det ved afkøling udkrystalliserede faste stof blev filtreret fra og blev lufttørret ved stuetemperatur natten over. Det delvis tørrede materiale (2,7 kg) blev suspenderet i n-propanol (16 liter), og blandingen blev destilleret, indtil reaktionstemperaturen nåede 93°C. På denne måde blev der opnået en opløsning af 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazindihydrochlorid (1,95 kg) i n-propanol (10 liter). Til denne filtrerede opløsning blev der tilsat vand (0,5 liter), blandingen fik lov til at afkøle til stuetemperatur, og det udkrystalliserede faste stof blev opsamlet, vasket omhyggeligt med n-propanol og tørret ved 90°C ved et tryk på 0,5 mm Hg og anbragt i bakker i u-tørret luft ved stuetemperatur i 16 timer for at sikre fuldstændig gendannelse af dihydrochloridmonohydratet (1,94 kg), smeltepunkt 163-166°C.

Eksempel 5.

En blanding af hydrazinhydrat (64% hydrazin, 131 kg) og racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-chlorpyridazinhydrochlorid (30 kg) blev opvarmet under tilbagesvaling i 2,5 time og afkølet til 20°C. Dichlormethan (74 liter) blev tilsat, blandingen blev omrørt, og dichlormethanlaget blev skilt fra. Hydrazinfasen blev ekstraheret 2 gange med dichlormethan (20 og 16 liter), og de forenede dichlormethanekstrakter blev vasket 5 gange med vand. Vandig saltsyre (SG 1,18, 15,7 kg) og n-propanol (120 liter) blev sat til dichlormethanopløsningen, og blandingen blev destilleret, indtil kedeltemperaturen var 93°C. Blandingen blev afkølet til 15-20°C, omrørt i 30 minutter, og det krystallinske faste stof blev centrifugeret fra og vasket med n-propanol. Opløsningsmidlet blev fjernet ved stuetemperatur ved at anbringe det faste stof i 36 timer i en ovn med forceret træk.

Det faste stof blev derpå ledt gennem en nr. 6 maske-sigte og tørret i et fluidiseret lejetørreapparat ved 55°C i 3 timer til opnåelse af racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazinbase.

ridazindihydrochloridmonohydrat (27,2 kg).

Blandingens vandindhold checkes fortrinsvis ved hjælp af Karl Fischer-metoden før opløsningen i n-propanol får lov til at afkøle, og hvis vandindholdet ligger uden for området 7-9 vægt%, indstilles det ved tilsætning af vand eller ved tilsætning af n-propanol og yderligere destillation af blandingen.

#### Eksempel 6.

Racemisk 6-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-3-(2H)-pyridazin-2-thion (1 g) blev sat til hydrazinhydrat (4 ml) under omrøring og opvarmet under tilbagesvaling i 1,5 time. Opløsningen blev afkølet til 25-30°C, hvorpå basen 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazin skilte ud som en olie. Dichlormethan (10 ml) blev tilsat til opløsning af basen, og det organiske lag, som skilte ud efter blanding, blev isoleret og vasket med vand (3 gange 1 ml). Den organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev fjernet ved fordampning til opnåelse af basen som en brun olie (0,98 g, 2,9 mmol). Denne olie blev opløst i ethanol (3 ml) og koncentreret saltsyre (SG 1,18, 0,48 ml, 5,8 mmol), og ether (3 ml) blev tilsat. Krystallerne blev filtreret fra og tørret ved opvarmning i en vakuumovn ved 90°C og 0,5 mm Hg i 16 timer, og de fik derpå lov til at optage vand fra atmosfæren ved stuetemperatur i tilstrækkelig grad til at gendanne dihydrochloridmonohydratet, smeltepunkt 156-164°C.

#### Eksempel 7.

Den racemiske fri base 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazin, der blev opnået som en olie (4,8 g, 0,014 mol) ved hjælp af en fremgangsmåde svarende til den i eksempel 1 beskrevet, blev opløst i t-butanol (10 ml) ved 60°C, og koncentreret saltsyre (SG 1,18, 2,4 ml, 0,024 mol) blev tilsat, blandingen blev opvarmet til kogning og vand tildryppet, indtil opløsningen var fuldstændig. Opløsningen fik lov til at afkøle til 0°C natten over, og de afleje-rede dihydrochloridmonohydratkrystaller blev filtreret fra og tørret ved 90°C og tryk på 0,5 mm Hg i 6 timer og udsat for utørret luft ved stuetemperatur til opnåelse af dihydrochloridmonohydrat (4,0 g), smeltepunkt 167-170°C.

Eksempel 8.

Den racemiske fri base 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazin, der blev opnået som en olie ved hjælp af en fremgangsmåde svarende til den i eksempel 6 beskrevne, blev under opvarmning opløst i n-propanol (25 ml), og koncentreret saltsyre (SG 1,18, 2,52 ml, 0,025 mol) blev tilsat. Den opnåede opløsning blev afkølet til 20°C, og de aflejrede krystaller blev filtreret fra til opnåelse af dihydrochloridmonohydratet (3,5 g), smeltepunkt 154-160°C.

Eksempel 9.

Racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazinhemisulfathemihydrat (100 mg) blev opløst i 0,1N saltsyre (1,27 ml), og calciumchloridhexahydrat (30 mg) opløst i den til opløsning ved stuetemperatur mindst mulige vandmængde blev tilsat. Calciumsulfat blev filtreret fra, og opløsningen inddampet under reduceret tryk til opnåelse af en fast rest (101 mg), der blev omkrystalliseret fra n-propanol og blev anbragt i kontakt med utørret luft til dannelse af dihydrochloridmonohydratet (66 mg).

Eksempel 10.

Racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazinhemisulfathemihydrat (48,6 mg, 0,123 mmol) i destilleret vand (10 ml) blev sendt gennem en søjle af Amberlite<sup>®</sup> IRA-400 (10 ml, i chloridform) og blev elueret med destilleret vand (30 ml). Amberlite<sup>®</sup> IRA-400 er en kvaternær ammoniumionbytterharpiks med en grundmasse af 8% tværbundet polystyren-divinylbenzen. Saltsyre (1,0N, 0,124 ml) blev sat til eluatet, som blev frysetørret, og det tørrede pulver blev tørret yderligere ved 80°C og 1 mm Hg i 20 timer. Dette faste stof blev omkrystalliseret fra n-propanol indeholdende 8 vægt% vand, og produktet blev tørret ved 80°C og 1 mm Hg i 8 timer og fik lov til at henstå i utørret luft til opnåelse af dihydrochloridmonohydratet, hvilket gav et 4,94% vægttab på DSC-TGA.

P a t e n t k r a v .

-----

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemisk 3-[2-(3-t-

butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazindihydrochloridmonohydrat, kendet ved, at racemisk 3-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-6-hydrazinpyridazin eller et andet syreadditionssalt af denne forbindelse omsættes med hydrogenchlorid og vand i de til dannelsen af dihydrochloridmonohydratet nødvendige mængder, og dihydrochloridmonohydratet isoleres som det faste partikelformede salt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at dihydrochloridmonohydratet udfældes som faste partikler fra en opløsning ved tilsætning af saltsyre eller vand eller ved afkøling af opløsningen, og partiklerne derpå frasepareres.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendet ved, at udfældningen gennemføres ved afkøling af opløsningen.

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 2 og 3, kendet ved, at de fraseparerede partikler befries for spor af opløsningsmiddel ved opvarmning, idet hydratationsvand mistes ved opvarmning og produktet får lov til at rehydratisere ved afkøling ved henstand ved stuetemperatur i fugtig luft.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 2452/75 (patent nr. 145099).