

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

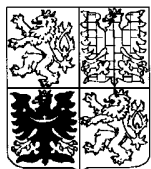
2000 - 3446

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 237/22

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/85920**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/JP99/01629**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/50248**

(71) Přihlašovatel:

NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Tokyo,
JP;

(72) Původce:

Horiuchi Takashi, Funabashi-shi, JP;
Matsumoto Sachiko, Funabashi-shi, JP;
Matsumoto Hiroo, Funabashi-shi, JP;
Kamikawaji Minako, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pyridazinonová hydrochloridová sloučenina a
způsob její přípravy**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká 3/2 hydrochloridu 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu a rovněž se týká způsobu přípravy 3/2 hydrochloridu 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon, který zahrnuje krystalizaci v rozpouštědle alkoholového typu nebo ve směsném rozpouštědle typu alkohol-ester v přítomnosti chlorovodíku a vody.

Pyridazinonová hydrochloridová sloučenina a způsob její přípravy

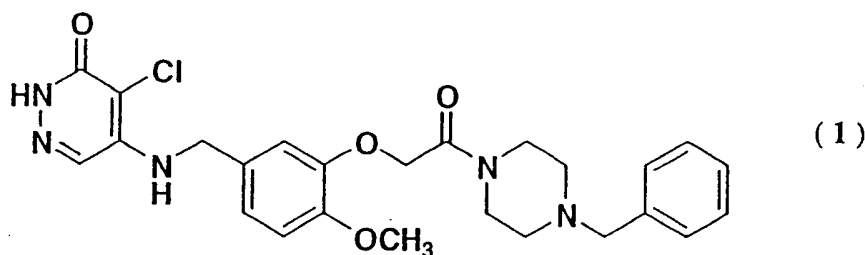
2000-3446

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká 3/2-hydrochloridu pyridazinonové sloučeniny mající bronchodilatační účinnost, protialergickou účinnost a/nebo protidestičkovou účinnost a způsob její přípravy.

Dosavadní stav techniky

Pyridazinonová sloučenina vzorce 1, tj. 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon je popsána ve WO95/01343, publikované 12. ledna 1995 a v JP-A-8-041033, publikované 13. února 1996 a je sloučenina, která je užitečná jako farmaceutický produkt mající bronchodilatační účinnost, protialergickou účinnost a/nebo protidestičkovou účinnost.

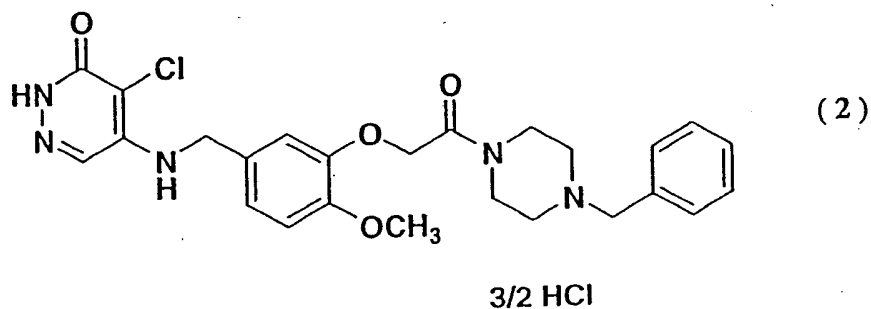


Shora uvedené publikace popisují hydrochlorid pyridazinonové sloučeniny 1 a způsob její přípravy a 2-hydrochlorid (viz referenční příklad 1) získaný shora uvedeným způsobem přípravy má vynikající farmaceutický účinek. Avšak 2-hydrochlorid je velmi hygroskopický a snadno se rozkládá a rychle se rozkládá v methanolovém rozpouštědle. 2-Hydrochlorid je nestabilní a proto není vhodný jako výchozí materiál pro farmaceutický produkt.

Podstata vynálezu

Aby byly vyřešeny shora uvedené problémy, vynálezci předkládaného vynálezu provedli intenzivní studie a zjistili, že pyridazinonová sloučenina 1 tvoří 3/2-hydrochloridovou formu 2 vedle 2-hydrochloridové formy. Dále, jak vyplývá z následujícího zkušebního příkladu 1, vynálezci předkládaného vynálezu objevili, že

pyridazinonová sloučenina 1 ve formě 3/2-hydrochloridu 2 má vynikající vlastnosti pokud se týče hygroskopičnosti a stability.



Dále, sloučenina 1 a její 3/2-hydrochlorid 2 byly porovnány s ohledem na biologickou dynamiku u psů. Výsledkem bylo zjištění, že ve srovnání se sloučeninou 1 má 3/2-hydrochlorid 5,4 krát vyšší maximální koncentraci v krvi (C_{max}) a je 2,3 krát výhodnější s ohledem na oblast pod křivkou (AUC) čas-koncentrace v krvi (0- ∞). Tak bylo prokázáno, že 3/2-hydrochlorid je vynikající jako výchozí materiál pro farmaceutický produkt ve srovnání se sloučeninou 1.

Výsledek: (10 mg/kg orálního podání v kapsli)

Tabulka 1

Sloučenina	C_{max} (ng/ml)	AUC (0- ∞) ng/ml.hod)
1	249,7	844,3
2	1349,0	1998,3

Dále bylo nalezeno, že 3/2 hydrochlorid vykazuje farmaceutický účinek, který je ekvivalentní farmaceutickému účinku 2-hydrochloridu a bylo tak potvrzeno, 3/2-hydrochlorid má uspokojivou použitelnost jako výchozí materiál pro farmaceutický produkt. Předkládaný vynález byl dovršen na základě shora uvedených zjištění.

Na druhé straně, jak vyplývá z referenčního příkladu 3, byl nalezen způsob přípravy 1-hydrochloridu. Ačkoliv se tato sloučenina obtížně rozkládá, má vysokou hygroskopičnost a její krystal snadno získá elektrostatický náboj a tato sloučenina má slabou rozpustnost a na světle se zbarvuje. S ohledem na tyto fyzikální vlastnosti

není tato sloučenina vhodná jako výchozí materiál pro farmaceutický produkt. Ještě dále, podle práškové difrakční rentgenové analýzy bylo zjištěno, že 3/2-hydrochlorid není směsí 2-hydrochloridu a 1-hydrochloridu (viz testovací příklad 2 a obrázek 1, ukazující data práškové rentgenové difrakce).

Předkládaný vynález se týká 3/2-hydrochloridu 2 pyridazinonové sloučeniny 1 a způsobu jeho přípravy.

Způsob přípravy 3/2 hydrochloridu 2 zahrnuje následující rysy.

(1) Způsob charakterizovaný krystalizací pyridazinonové sloučeniny 1 v rozpouštědle alkoholového typu nebo ve směsném rozpouštědle typu alkohol-ester v přítomnosti chlorovodíku a vody.

(2) Způsob charakterizovaný krystalizací 2-hydrochloridu pyridazinonové sloučeniny 1 v rozpouštědle alkoholového typu nebo ve směsném rozpouštědle typu alkohol-ester v přítomnosti chlorovodíku a vody.

(3) Způsob charakterizovaný krystalizací 1-hydrochloridu pyridazinonové sloučeniny 1 v rozpouštědle alkoholového typu nebo ve směsném rozpouštědle typu alkohol-ester v přítomnosti chlorovodíku a vody.

(4) Způsob podle shora uvedeného způsobu 1, 2 nebo 3, kde rozpouštědlo alkoholového typu je methanol nebo ethanol.

(5) Způsob podle shora uvedeného způsobu 1, 2 nebo 3, kde směsné rozpouštědlo typu alkohol-ester je směsné rozpouštědlo methanol-ethylacetát.

(6) Způsob podle shora uvedeného způsobu 1, 2 nebo 3, kde směsné rozpouštědlo typu alkohol-ester je směsné rozpouštědlo ethanol-ethylacetát.

Dále bude popsán podrobněji způsob přípravy sloučenin podle vynálezu.

2-Hydrochloridová pyridazinonová sloučenina 1 získaná z tříložkového rozpouštědlového systému chloroform-methanol-diethylether popsaná ve WO95/01343 a JP-A-8-041033 se může také získat z dvousložkového rozpouštědlového systému acetát-methanol jak je uvedeno v referenčním příkladu 2. V tomto případě se přidá chlorovodík ve formě methanolového roztoku, ale pokud je nahrazen roztokem 35% kyselinou chlorovodíkovou zředěnou methanolem, získá se 3/2-hydrochlorid (sloučenina podle předkládaného vynálezu), jak je uvedeno v příkladu 1. Tak přítomnost vody hraje důležitou úlohu. Při těchto podmínkách, dokonce když se přidá 2-hydrochlorid jako očkovací krystal, získaný krystal tvoří 3/2 hydrochlorid. Jak je konkrétně ukázáno v příkladech, 3/2 hydrochlorid může být získán dokonce i při podmínkách krystalizace měnících se v širokém rozsahu a tato

skutečnost prokazuje, že 3/2 hydrochlorid není jednoduchou směsí 2-hydrochloridu a 1-hydrochloridu.

Sloučenina 1, použitá jako výchozí materiál ve způsobu přípravy podle vynálezu může být 2-hydrochlorid, 1-hydrochlorid nebo ostatní soli.

Příklady rozpouštědel použitelných v předkládaném vynálezu, s ohledem na přípravu výchozího materiálu pro farmaceutický produkt, zahrnují ethylacetát-ethanol v příkladu 2 a ethanol samotný v příkladu 3, ale tato rozpouštědla nejsou však specificky omezena a mohou být použita další rozpouštědla alkoholového nebo esterového typu. Příklady rozpouštědla alkoholového typu zahrnují methanol, propanol, isopropanol, ethylenglykol nebo podobně a příklad rozpouštědla esterového typu zahrnují methylacetát, isopropylacetát, ethylpropionát nebo podobně.

Množství použitého rozpouštědla není specificky omezeno, avšak pokud je množství rozpouštědla menší, je zde tendence, že čas potřebný ke krystalizaci se sníží. Pokud je však množství rozpouštědla menší než 1,5 násobek hmotnosti sloučeniny, stává se míchání obtížným a způsobuje problém během produkce hmoty.

Je nezbytné, aby množství chlorovodíku bylo alespoň 2 molový násobek množství (chlorovodíku) vůči sloučenině 1, ale vyšší hranice množství není specificky omezena. Avšak pokud vezmeme v úvahu ekonomické podmínky, účinnost pracovního postupu a nebezpečí hydrolýzy sloučeniny, potom množství chlorovodíku je obvykle v rozmezí 2 molovém násobku až 8 molovém násobku, výhodně v 2,5 molovém násobku až 4 molovém násobku. Chlorovodík se může použít ve formě 35% roztoku chlorovodíkové kyseliny. Jak bylo uvedeno shora, voda v kyselině chlorovodíkové hraje při pracovním postupu podle vynálezu důležitou úlohu.

Za účelem získání 3/2 hydrochloridu je množství vody výhodně v rozsahu 0,17 a 1 násobku hmotnosti 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu použitým jako výchozí materiál. Optimální množství vody se liší v závislosti na druhu a množství použitého rozpouštědla, konkrétně je nejvhodnější 0,5 násobné množství v případě směsného rozpouštědla ethanol-acetátového typu. V následujících příkladech se použije 35% kyselina chlorovodíková, která je komerčně dostupná jako koncentrovaná kyselina chlorovodíková, ale použití kyseliny chlorovodíkové není nezbytné.

Jak je popsáno v následujících příkladech, pro krystalizaci je požadována relativně dlouhá doba. Proto není výhodnou podmínkou vysoká krystalizační teplota

jako v případě hydrolýzy sloučeniny po přidání kyseliny chlorovodíkové. Na druhé straně, pokud je teplota příliš nízká, tvoří se olejovitý materiál a krystalizace je narušena. Podle toho se krystalizace výhodně provádí při teplotě od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodněji od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Rovněž je výhodné použít za účelem snížení krystalizace očkovací krystal.

Stručný popis výkresu:

Obrázek 1 ukazuje data práškové rentgenové difrakční analýzy a ilustruje, že 3/2-hydrochlorid není jednoduchou směsí 1-hydrochloridu a 2-hydrochloridu.

A: 2-hydrochlorid

B: 1-hydrochlorid

C: ekvivalentní množství směsi 1-hydrochloridu a 2-hydrochloridu

D: 3/2-hydrochlorid

Příklady provedení vynálezu

Příklady (referenční příklady, preparační příklady a testovací příklady)

Dále bude předkládaný vynález popsán podrobněji příklady (referenční příklady, preparační příklady a testovací příklady), ale je třeba vzít v úvahu, že předkládaný vynález není omezen těmito příklady. V příkladech se použije zárodečný krystal, který je stejná sloučenina jako předmětná sloučenina. Rovněž 2-hydrochlorid, 3/2 hydrochlorid a 1-hydrochlorid byly stanoveny titrací chloridového iontu s dusičnanem stříbrným.

Testovací příklad 1

Hygroskopický test 2-hydrochloridu a 3/2-hydrochloridu při podmínkách $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 75% RH

Roztok upravující vlhkost se připraví za použití nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a roztok takto připravený se vloží do humidistatu a při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ se upraví podmínky teplota-vlhkost. Potom se připraví testovací vzorky navážením jednotlivě 0,4 g 2-hydrochloridu a 0,2 g 3/2 hydrochloridu a testovací vzorky se podrobí hygroskopickému testu při shora upravených podmínkách teplota-vlhkost za

účelem stanovení obsahu vody a obsahu rozloženého materiálu jako časový úsek a porovná se hygroskopičnost a stabilita testovaných vzorků.

Výsledky (změny v obsahu vody a rozloženého materiálu jako časový úsek) hygroskopického testu jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2

Čas	2-Hydrochlorid		3/2-hydrochlorid	
	Obsah vody (%)	Zvýšený obsah rozloženého materiálu (%)	Obsah vody (%)	Zvýšený obsah rozloženého materiálu (%)
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

Testovací příklad 2

Za účelem prokázání, že 3/2-hydrochlorid není směs 2-hydrochloridu a 1-hydrochloridu byla každá sloučenina podrobena práškové rentgenové difrakční analýze a porovnána s rentgenovým difraktogramem každého krystalu.

Způsob měření se provedl následovně.

1-Hydrochlorid, 3/2 hydrochlorid a 2-hydrochlorid byly jednotlivě podrobeny práškové rentgenové difrakční analýze. Dále se podrobí rentgenové difrakční analýze fyzikálně smísený vzorek připravený smícháním 1-hydrochloridu a 2-hydrochloridu v ekvivalentním množství stejným způsobem jako shora a porovná se s rentgenovým difraktogramem každého krystalu každé sloučeniny. Výsledkem toho je prokázání, že práškový rentgenový difraktogram 3/2-chloridu je jasně odlišný od fyzikálně smíseného vzorku 1-hydrochloridu a 2-hydrochloridu a je zcela evidentní, že 3/2 hydrochlorid není jednoduchou směsí 1-hydrochloridu a 2-hydrochloridu.

Referenční příklad 1

2-Hydrochlorid (krystalizace trojsložkovým systémem chloroform-methanol-diethylether)

2-Hydrochlorid 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu

75,0 g 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu se přidá k 300 ml chloroformu a směs se zahřívá k rozpuštění. Potom se přidá k takto získanému roztoku 300 ml ethanolu a 50 g 34,5% hmotn./hmotn. kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Ke vzniklému roztoku se přidá 100 ml chloroformu a 500 ml diethyletheru a směs se míchá jednu noc při teplotě místnosti. Získaná sraženina se odfiltruje a suší se při 60 °C po dobu 5 hodin za sníženého tlaku a získá se 77,8 g bílého prášku předmětné sloučeniny. Teplota tání: 178,3 až 182,4 °C.

Referenční příklad 2

2-Hydrochlorid (krystalizace dvousložkovým systémem ethylacetát-methanol)

2,60 g 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu se přidá k 6,51 g methanolu a 2,60 g ethylacetátu a směs se zahřívá při vnitřní teplotě 45 °C aby se rozpustila. Potom se k takto získanému roztoku přidá 7,30 g 10% (hmotn./hmotn.) kyseliny chlorovodíkové v methanolu. Vzniklá směs se postupně ochladí na 35 °C a přidá se zárodečný krystal aby došlo ke krystalizaci. K tomuto roztoku se přidá 8,95 g ethylacetátu a vzniklá směs se nechá stárnout při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a za chlazení ledem 2 hodiny. Získaná sraženina se odfiltruje a suší při 60 °C po dobu 2 hodin za sníženého tlaku a získá se 2,41 g bílého prášku předmětné sloučeniny. Teplota tání: 178,3 až 182,4 °C.

Referenční příklad 3

1-Hydrochlorid

2,14 g 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H-pyridazinonu se přidá k 10,67 g methanolu, 4 mol/kg roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu a 15,20 g ethylacetátu a směs se zahřívá k rozpuštění. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin a získaná sraženina se odfiltruje a suší se při 60 °C po dobu 2 hodin a získá se 2,41 g bílého prášku předmětné sloučeniny. Použitý 4 mol/kg roztok kyseliny chlorovodíkové v methanolu se připraví ze 41,7 g 35% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 58,3 g methanolu.

Teplota tání: 191,6 až 196,2 °C.

Příklad 1

3/2 Hydrochlorid (krystalizace dvousložkovým systémem ethylacetát-methanol)

6,42 g 4-chlor-5-[3-(4-benziloxypiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu se přidá k 15,21 g methanolu a směs se udržuje při 15 °C. Ke vzniklé směsi se přidají 3 g 4 mol/kg roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu a směs se míchá. Potom se přidá ke vzniklé směsi 6,0 g roztoku 4 mol/kg kyseliny chlorovodíkové v methanolu a 1,11 g vody a krystaly se úplně rozpustí. Po potvrzení, že došlo k rozpuštění krystalů se přidá 130 mg zárodečného krystalu a po dobu 1,5 hodiny dochází ke krystalizaci. Po krystalizaci se přidá k reakční směsi během 1 hodiny po kapkách 77,13 g ethylacetátu. Po skončení přidávání se směs ochladí na 5 °C na 30 minut a dále se ochladí na 0 °C na 1,5 hodiny. Získané krystaly se odfiltrují a promyjí 9 g roztoku směsi methanolu a ethylacetátu a potom se suší za sníženého tlaku a získá se 6,42 g bílých krystalů 3/2 hydrochloridu pyridazinonové sloučeniny mající vzorec 2. Použitý 4 mol/kg roztok kyseliny chlorovodíkové v methanolu se připraví ze 41,7 g 35% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 58,3 g methanolu.

Teplota tání: 167,6 až 172,0 °C.

Příklad 2

3/2 Hydrochlorid (krystalizace dvousložkovým systémem ethylacetát-ethanol)

4,3 g ethanolu, 1,08 g vody a 2,15 g 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu se udržuje při teplotě 30 °C a přidá se 1,0 g 4 mol/kg roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu a výsledná směs se míchá dokud se nerozpustí. Teplota tohoto roztoku se upraví na 15 °C a přidá se 2,0 g 4 mol/kg roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu a 40 mg zárodečných krystalů a roztok se nechá po dobu 5 hodin krystalizovat. Po krystalizaci se přidá po kapkách během 1 hodiny 21,5 g ethylacetátu. Po skončení přikapávání se směs ochladí na 5 °C po dobu 30 minut a dále na 0 °C po dobu 1,5 hodiny. Získané krystaly se odfiltrují a promyjí malým množstvím směsi ethanolu a ethylacetátu a suší se za sníženého tlaku a získá se 2,04 g bílých krystalů 3/2-hydrochloridu pyridazinonové sloučeniny mající vzorec 2. Použitý 4 mol/kg roztok kyseliny chlorovodíkové v methanolu se připraví ze 41,7 g 35% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 58,3 g methanolu. Teplota tání: 167,6 až 172,0 °C.

Pokusy prováděné za podmínek jak je uvedeno v následující tabulce 3 jsou ilustrovány jako příklady. Sloučenina 1 se použije jako výchozí materiál. Množství rozpouštědla je vyjádřeno násobky hmotnosti výchozího materiálu a množství chlorovodíku je vyjádřeno moly na výchozí materiál a množství zárodečných krystalů je vyjádřeno hmotnostními procenty výchozího materiálu.

Tabuľka 3

Položky	Č.	Teplota (°C)	EtOH (čas)	Voda (čas)	Chlorovodík (ekvivalent)	Zároveň krystal (hmotn. %)	Doba stárnutí (hod.)	Přidané rozpouštědlo		Výtěžek (%)
								Druh	Množství (čas)	
Množství rozpuštědla	1	15	1	0,25	3	2	1,2	EtOH	10	90,0
	2		2	0,5			5	AcOEt	10	92,3
Teplota	3	10	2	0,5	3	2	14	AcOEt	10	77,4
	2	15					5			92,3
	4	20					4			91,9
	5	20					4			91,9
	6	30					2			88,9
	7	40					1,5			79,6
	8	15					14			79,2
Chloro- vodík	9	15	2	0,5	1,8	2	14	AcOEt	10	91,0
	10						9,5			95,0
	2						5			92,3
	11						3,5			97,5
	12						2,5			95,9
	13	15					2,5			91,8
	14	16- 17,5					6			94,4
Zároveň krystal	15	16- 17,5	2	0,5	3	2	7	AcOEt	10	94,9
	2	2,0					5			92,3
	16	15					4,5			95,2
Voda	17	15	1,94	0,6	3	2	9	AcOEt	7	88,7
	18		2,2	0,5			8			94,1

Příklad 3

3/2 Hydrochlorid (krystalizace samotným ethanolém)

Směs roztoku 4,3 g ethanolu, 2,0 g 4 mol/kg roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu a 1,08 g vody se udržuje při 15 °C a postupně se přidá 2,15 g (4 mmol) 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu a směs se rozpustí. Potom se přidá ke vzniklému roztoku 40 mg zárodečných krystalů a při 15 °C se nechá směs krystalovat po dobu 14 hodin. Po krystalizaci se přidá po kapkách během 1 hodiny 21,5 g ethylalkoholu. Po skončení přikapávání se směs ochladí na 5 °C po dobu 30 minut a dále na 0 °C po dobu 1,5 hodiny. Získané krystaly se odfiltrují a promyjí malým množstvím ethanolu a suší se za sníženého tlaku a získá se 1,84 bílých krystalů 3/2-hydrochloridu pyridazinonové sloučeniny mající vzorec 2.

Teplota tání: 167,6 až 172,0 °C.

Průmyslová využitelnost

3/2 Hydrochlorid 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu podle předkládaného vynálezu je sloučenina, která má vynikající vlastnosti pokud se týká hygroskopičnosti a stability a je užitečná jako farmaceutický produkt mající bronchodilatační vlastnosti, antialergické vlastnosti a protideštičkové vlastnosti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 3/2 Hydrochlorid 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinon.
2. Způsob přípravy sloučeniny jak je nárokována v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje krystalizaci 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu v rozpouštědle alkoholového typu nebo ve směsném rozpouštědle typu alkohol-ester v přítomnosti chlorovodíku a vody.
3. Způsob přípravy sloučeniny jak je nárokována v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje krystalizaci 2-hydrochloridu 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu v rozpouštědle alkoholového typu nebo ve směsném rozpouštědle typu alkohol-ester v přítomnosti chlorovodíku a vody.
4. Způsob přípravy sloučeniny jak je nárokována v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje krystalizaci 1-hydrochloridu 4-chlor-5-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)karbonylmethoxy-4-methoxybenzylamino]-3(2H)-pyridazinonu v rozpouštědle alkoholového typu nebo ve směsném rozpouštědle typu alkohol-ester v přítomnosti chlorovodíku a vody.
5. Způsob podle nároku 2, 3 nebo 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo alkoholového typu je methanol nebo ethanol.
6. Způsob podle nároku 2, 3 nebo 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo směsného typu alkohol-ester je směsné rozpouštědlo methanol-ethylacetát.
7. Způsob podle nároku 2, 3 nebo 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo směsného typu alkohol-ester je směsné rozpouštědlo ethanol-ethylacetát.

18.10.00

2000-3446

Obrázek 1

1/1

