



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	1671	
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	4-9-78	U 30

20 FEB. 1979

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
32312/78	4 de agosto de 1.978	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//AGAK	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONOHIDRATO DE DIHIDROCLORURO DE 3-2-(3-t-BUTILAMINO-2-HIDROXIPROPOXI)FENIL-6-HIDRAZINOPIRIDAZINA RA CEMICA.

71 SOLICITANTE (S)

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

Brian Eric Burpitt  
Michael James Graham  
Anthony Maitland Roe

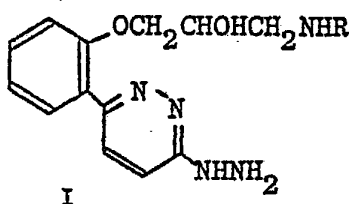
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ ACEBO Y POMBO

La presente invención comprende un procedimiento para la preparación de una nueva sal de arilpiridazinilhidrazina.

La patente belga 830.158 describe una clase de compuestos de arilpiridazinildirazina, que tienen la estructura básica I:



10 en la que se pueden sustituir los anillos con una variedad de sustituyentes específicos, y R es isopropilo, butilo terciario ó fenilatilo, y que exhibe bloqueo -adrenérgico y actividad vasodilatadora. En estos compuestos, el átomo de carbono al cual esta conectado el grupo hidroxilo es asimétrico, de forma que se obtienen, por métodos normales de síntesis, como racematos consistentes en cantidades iguales de dos isómeros ópticos. Entre los compuestos específicos descritos particularmente se encuentra el compuesto de estructura I en el que R es un butilo terciario, concretamente 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina (II), detallándose su preparación en el Ejemplo 2 de la patente belga 830.158. La presente invención comprende la preparación de una forma especial de este compuesto. La patente belga 830.158 detalla que, para uso terapéutico, los compuestos de la clase en cuestión pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas bien en su forma básica o en forma de una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, dicha sales incluyendo aquellas con ácidos clorhídricos, bromhídricos, hidriódicos, sulfúricos, acéticos, cítrico y málcicos. La única forma descrita para el compuesto II es la detallada en el Ejemplo 2 de la patente belga 830.158, concreta-

mente el hemihidrato de hemisulfato, y se detalla que otros compuestos específicos se preparan en forma de un citrato amorfo, un sulfato, o la base libre.

5 El compuesto II, y los otros compuestos de la patente belga 830.158 tienen tres características estructurales básicas, concretamente un grupo hidrazino, un par de átomos de nitrógeno heterocíclicos conectados, y un grupo amino secundario, y son capaces de dar salida a mono-, di- y tri-sales de ácidos monobásicos, y correspondientes sales de ácidos dibásicos, incluyendo  
10 el hemisulfato detallado. Los compuestos también muestran una facilidad para formar sales que, en estado cristalino sólido, contienen disolvente de cristalización, como en el hemihidrato de hemisulfato del compuesto II.

15 Una forma específica de sal del racemato del compuesto II se ha descubierto ahora que tiene ventajas valiosas para la formulación farmacéutica y efectos medicinales, que no son mostrados por muchas otras sales que también han sido investigadas.

20 Se ha encontrado que el racemato del compuesto II forma un monohidrato de dihidrocloruro cristalino que es un sólido no higroscópico y particularmente estable, muy apropiado para hacer tabletas y que puede recristalizarse consistentemente con buena eficiencia volumétrica a partir de disolventes apropiados: este sólido cristalino contiene aproximadamente 1,1 moles (4,5%  
25 en peso) de agua de cristalización, y análisis bien por el método Karl Fischer o por un método termogravimétrico (Perkins-Elmer TGS/1 termobalance) proporcionan resultados consistentes correspondientes a este contenido de agua. En contraste, el hemihidrato de hemisulfato sólido del racemato del compuesto II  
30 tiende a deteriorarse cuando se deja reposar, bien por higrisco

picidad o bien por alguna otra razón; además, la cantidad de di-  
solvente de cristalización de este hemisulfato muestra un conte-  
nido de agua después de la cristalización bajo condiciones nor-  
males que varía imprevisiblemente. Por consiguiente, la forma  
5 de sal de hemisulfato no es conveniente para su utilización en  
la preparación comercial de formas sólidas para la dosificación  
oral, tal como tabletas, y cápsulas llenas de polvos. Además,  
el dihidrocloruro proporciona soluciones acuosas que son más es-  
tables que las del hemisulfato. También se ha encontrado que  
10 la administración oral a mamíferos en dosis elevadas de monohi-  
drato de dihidrocloruro es menos propenso a causar diarrea, que  
cuando el hemihidrato de hemisulfato se administra en dosis co-  
rrespondientes.

De otras sales del racemato del compuesto II que han  
15 sido investigadas, el monohidrocloruro fue un aceite no crista-  
lizable, el trihidrocloruro fue obtenido como cristales difíci-  
les de recrystalizar y sus soluciones acuosas son menos apropia-  
das para la administración intravenosa debido a que son áltamen-  
te ácidas, el dihidrobromuro fue un aceite que cristalizó al  
20 dejarlo reposar y que proporcionó datos analíticos muy pobres,  
el dihidroioduro no pudo recrystalizarse para proporcionar una  
muestra que diera datos analíticos satisfactorios, y las sales  
preparadas a partir de cantidades equivalentes a un mol de áci-  
dos cítrico y maléico, y cantidades equivalentes a uno y dos mo-  
25 les de ácido acético, no pudieron recrystalizarse. Sales prepara-  
das a partir de muchos otros ácidos farmacéuticamente aceptables,  
por ejemplo las sales desprotonizadas formadas con ácidos orto-  
fosfórico, palmítico, esteárico, benzóico, succínico, fumárico,  
malónico, glutárico, itacónico, glicóllico, D,L-málico, L(-)  
30 tartárico, aspártico y pámico fueron todos aceites que no se

podieron cristalizar.

El monohidrato de dihidrocloruro forma agujas incoloras cuyo punto de fusión no es fiable como propiedad física para la caracterización, debido a descomposición dehidrativa y una transición de sólido a líquido que no esta claramente definida. En la determinación de temperaturas de fusión en tubos capilares no sellados utilizando una temperatura inicial de 130°C y elevandola en 3° por minuto, el compuesto puede fundir a lo largo de varios grados a cualquier temperatura comprendida dentro de la gama de 154 a 168°. Cuando se somete el compuesto a analisis de examen diferencial calorimétrico termogravimétrico (DSC-TGA) en un recipiente abierto con una temperatura que incrementa 10° por minuto se observan dos gamas de temperaturas de transición, 110-145° durante el cual existe una pérdida de peso de entre 4,2 y 4,3%, y 150-180° con una perdida de peso de 0,2%; la fusión ocurre durante esta segunda pérdida de peso normalmente en la gama de temperaturas entre 154-y 159°. La pérdida de peso calculada para una proporción molar de agua es 4,2% y la pérdida de peso total es consistentemente mas alta que ésta a aproximadamente 4,5%. Cuando el monohidrato de dihidrocloruro se somete a DSC-TGA en un recipiente cerrado, aparentemente funde a 143°.

Quando una muestra de 5 mg de monohidrato de dihidrocloruro fue calentado a 100° durante 1,5 horas en un aparato DSC-TGA, se anotó una pérdida de peso de 4,31%. La muestra se dejo enfriar hasta la temperatura ambiente, se expuso a presión atmosférica normal durante 15 minutos, y se volvio a analizar. Cuando se programó el aparato para examinar desde 40° hasta 180° a 10° por minuto, se observó una pérdida de peso de 3,89% a lo largo de la gama entre 110 y 145°. Esto indica que el monohi-

drato se deshidrata al calentarse y que el dihidrocloruro anhidro vuelve a formar el monohidrato al enfriarse absorbiendo agua del aire húmedo.

5 Cuando muestras de 15 mg de monohidrato de dihidrocloruro fueron (a) almacenadas a 40° durante 16 horas, (b) almacenadas a temperatura ambiente sobre pentóxido de fósforo durante 16 horas, las pérdidas en peso fueron despreciables (menos del 0,3%). Cuando muestras de 0,6 g del monohidrato de dihidrocloruro fueron almacenadas a 22° y 90% de humedad durante 3 semanas, 10 las muestras mostraron un incremento en peso del 0,7%. Por consiguiente, parece ser que el monohidrato de dihidrocloruro es una forma estable en condiciones normales de temperatura y humedad y apropiada para composiciones farmacéuticas sólidas.

15 Se describen procedimientos de preparación del compuesto II como base libre y sus sales de adición de ácido en la patente belga 830.158.

El procedimiento de la invención es la preparación de monohidrato de dihidrocloruro de 3-[2-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)fenil]-6-hidrazinopiridazina racémica en la que 3-[2-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)fenil]-6-hidrazinopiridazina racémica, u otra sal de adición de ácido de este compuesto, se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno y agua en cantidades necesarias para producir el monohidrato de dihidrocloruro, y se aísla el monohidrato de dihidrocloruro como la sal particulada 20 sólida. El cloruro de hidrógeno requerido es la cantidad estequiométrica para proporcionar dos equivalentes molares de cloruro de hidrógeno por cada equivalente molar de piridazina base, aunque se pueda utilizar mas o menos, por ejemplo un mínimo como 1,8 y tanto como 2,2 equivalentes molares si la pérdida de 25 material en forma de monohidrocloruro o trihidrocloruro durante 30

la etapa de aislamiento es aceptable. Cuando una solución del dihidrocloruro se prepara como etapa inicial, la cantidad requerida de ácido clorhídrico es aquella necesaria para producir una solución con un pH entre 3 y 4, según la concentración. No obstante, un exceso de agua para producir el monohidrato se puede introducir, eliminando el exceso durante el aislamiento.

Preferentemente, una solución de la hidrazinopiridazina en un medio líquido que contiene el cloruro de hidrógeno requerido y agua se hace que precipite partículas sólidas de monohidrato de dihidrocloruro, y se separan las partículas. El medio líquido puede ser agua o un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, etanol, n-propanol, isopropilalcohol o t-butanol. La precipitación de partículas sólidas puede efectuarse directamente a partir del medio líquido o por adición de ácido clorhídrico o agua, como cuando se añade ácido clorhídrico a una solución de la base piridazina en diclorometano, o se añade agua a una solución del dihidrocloruro anhidro en n-propanol. También puede efectuarse la precipitación enfriando una solución del monohidrato de dihidrocloruro, por ejemplo una solución en n-propanol ó t-butanol que contiene un pequeño exceso de agua, por ejemplo n-propanol conteniendo entre 7 y 9% en peso de agua. La precipitación se puede efectuar eliminando disolvente en la fase de vapor, como por ejemplo evaporando a presión reducida, o añadiendo un diluyente que reduce la solubilidad del monohidrato de dihidrocloruro en el medio líquido, por ejemplo tetrahidrofurano, eter ó tolueno.

Las partículas separadas del producto preferentemente se liberan de trazas de disolvente (incluyendo un exceso de agua) por calentamiento, por ejemplo con las partículas como un lecho fluido utilizando una corriente de aire a 50-60°C, o ca-

lentando a presión reducida, por ejemplo a 0,5 mm de Hg a 90°C. Dichos tratamientos podrían causar la pérdida de parte o todo el agua de hidratación, y cuando se pierde agua de hidratación se permite que el producto se rehidrate al enfriarse, que puede efectuarse simplemente permitiendo el acceso de aire húmedo.

Se puede proporcionar el cloruro de hidrógeno añadiendo cloruro de hidrógeno en forma acuosa o no acuosa y por intercambio de aniones realizando una sal diferente del compuesto II. El intercambio de aniones puede conseguirse poniendo en contacto una solución de una sal del compuesto II con un exceso de una resina intercambiadora de anion en forma de cloruro, o por adición de una sal de cloruro soluble de un metal que forma una sal insoluble con un anion diferente originalmente asociada con el compuesto II; por ejemplo el hemisulfato del compuesto II puede convertirse en el dihidrocloruro por adición de una solución concentrada de un equivalente molar de cloruro cálcico a una solución de dos equivalentes molares del hemisulfato del compuesto II, eliminando por filtración el sulfato cálcico insoluble para proporcionar una solución del monohidrocloruro del compuesto II, y por adición de un equivalente molar de ácido clorhídrico para proporcionar el dihidrocloruro.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el monohidrato del dihidrocloruro y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y un procedimiento para producir dichas composiciones farmacéuticas haciendo que el monohidrato del dihidrocloruro entre en asociación con el diluyente o portador. Estas composiciones pueden estar en forma sólida o líquida para su administración oral, o en soluciones para su administración en forma de inyección intravenosa. Estas composiciones farmacéuticas se preparan en forma de dosi-

ficación unitaria convencional incorporando monohidrato de dihidrocloruro de 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica en una cantidad no tóxica para producir un efecto anti-hipertenso en pacientes hipertensos, con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La composición contendrá preferentemente de 50 a 300 mg de ingrediente activo par cada dosis unitaria. El producto farmacéutico puede hacerse del monohidrato del dihidrocloruro sólido por (a) encapsulado, (b) mezcla con un diluyente o portador sólido y conformado en forma de dosis unitaria, ó (c) formación de una dispersión en un diluyente o portador líquido. Las composiciones farmacéutica pueden hacerse por mezclado, granulado y compresión de ingredientes sólidos para formar tabletas que pueden revestirse por rociado, o por mezclado y disolución de los ingredientes para obtener una preparación líquida. Las composiciones se hacen preferentemente mediante un procedimiento que no comprende contactat los ingredientes húmedos con sales de metales de transición y metales pesados, particularmente sales de hierro.

El portador farmacéutico empleado puede ser sólido o líquido. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, almidon, de maiz, almidon de patata, o almidon modificado, fosfato dicálcico, terra alba, sucrosa, celulosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesia y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son sirope, aceite, de maní, aceite de oliva, alcohol, propilenglicol, polietilenglicoles y agua.

Si se utiliza un portador sólido, se puede preparar la composición en forma de tabletas, cápsulas conteniendo polvo o gránulos, troches o grageas. La cantidad de portador sólido en una dosificación sólida es generalmente de aproximadamente entre 25 y 300 mg. Si se utiliza un portador líquido, la com-

posición puede estar en forma de un sirope, emulsión, emulsión múltiple, líquido esterilizado inyectable, o suspensión líquida. Pueden incluirse otros aditivos tal como preservativos, por ejemplo antioxidantes o antibacterias, y/o agentes de sabor o colorantes. Se pueden preparar los líquidos esterilizados en ampollas, viales de múltiple dosificación o sistemas de dosificación unitaria desechable.

Se ilustra la invención por medio de los siguientes Ejemplos, en los que la temperatura es de °C.

10 EJEMPLO 1

Se añadió hidrocloruro de 3-(2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil-6-cloropiridazina racémica (10 g), con agitación, a hidrato de hidrazina (40 ml, 100%), y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 2 horas. Al enfriarse a 30°C se separó la 3-(2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina base como un aceite y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 10 ml), y se lavaron los extractos repetidas veces con pequeñas cantidades de agua hasta que no quedaba hidrazina, como mostraba la cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice utilizando el reactante iodoplatinato de potasio para rociar la placa desarrollada con cloroformo/metanol (4:1), en el que cualquier hidrazina aparece como un halo blanqueado alrededor del punto azul debido a la hidrazinopiridazina.

De esta forma se obtuvo una solución de la hidrazinopiridazina racémica base (8,93 g, 0,027 mol) en diclorometano (30 ml). A esta solución se añadió n-propanol (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (4,45 ml, 0,054 mol), y se destiló la solución hasta que la temperatura del vapor fue de 85° (para retirar diclorometano), agua (2 ml) fue añadida y se permitió que se enfriara la solución a temperatura ambiente. Los cristales

de monohidrato de dihidrocloruro que se habian formado durante el enfriamiento se eliminaron por filtrado y calentamiento en un horno a presión reducida (0,5 mm Hg) a 90° durante 6 horas para eliminar el disolvente, despues del cual se expusieron al  
5 aire sin secar durante 4 horas y se permitio tomar agua suficiente para asegurar la reformación completa del monohidrato (9,0g).

#### EJEMPLO 2

Se secaron cristales del monohidrato de dihidrocloruro, obtenido en el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 200 g de hidrocloreuro de 3-~~2~~-(3-t-butilamino-2-hidroxi-  
10 propoxi)fenil-6-cloropiridazina racémica, en un lecho fluido de secado a 60° durante 1,5 horas para proporcionar el monohidrato de dihidrocloruro (190 g).

#### EJEMPLO 3

15 A una solución, fuertemente agitada y enfriada externamente, de hidrazinopiridazina racémica base (789 g, 2,35 mol) en diclorometano (3,0 litros), obtenida según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se añadió ácido clorhídrico concentrado (SG 1,18, 392 ml, 4,7 mol) durante 10 minutos. Despues de a  
20 gitar durante una hora en un baño de agua con hielo, se filtró la mezcla para separar el monohidrato de dihidrocloruro sólido precipitado. El sólido separado, sin secar, se lavó con diclorometano y se recrystalizó a partir de n-propanol (3,2 litros), entonces se calentó el monohidrato recrystalizado a presión reducida a 90° durante 6 horas para eliminar el disolvente, des-  
25 pues del cual se puso en bandeja al aire sin secar a temperatura ambiente durante 16 horas para asegurar la reformacion completa del monohidrato (800 g), p.f. 157-60°.

#### EJEMPLO 4

30 A una solución de hidrazinopiridazina racémica base en

en diclorometano (7,5 litros), obtenida a partir de hidroclo-  
ruro de 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil-7-6-cloropiri-  
dazina racémica (1,98 kg) por el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 1, se añadió ácido clorhídrico concentrado (SG 1,18,  
5 0,912 litro) con enfriamiento externo. El sólido que se cristali-  
zizó y separó al enfriar se extractó por filtración y se secó  
por aire a temperatura ambiente durante la noche. El material  
parcialmente seco (2,7 kg) se suspendió en n-propanol (16 li-  
tros) y se destiló la solución hasta que la temperatura de cabe-  
10 za llegó a los 93°. De esta forma se obtuvo una solución de di-  
hidrocloruro de 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil-7-6-  
-hidrazinopiridazina (1,95 kg) en n-propanol (10 litros). A es-  
ta solución filtrada se añadió agua (0,5 litro), se permitió  
que se enfriara la mezcla hasta la temperatura ambiente y se ob-  
15 tuvo el sólido que cristalizó, se lavó bien con n-propanol y se  
secó a 90° a 0,5 mm Hg de presión, y se puso en bandejas en  
aire sin secar a temperatura ambiente durante 16 horas para ase-  
gurar la reformación completa del monohidrato del dihidrocloruro  
(1,94 kg), p.f. 163-166°.

#### 20 EJEMPLO 5

Se calentó bajo reflujo, durante 2,5 horas, una mez-  
cla de hidrato de hidrazina (64% hidrazina, 131 kg) e hidroclo-  
ruro de 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil-7-6-cloropi-  
ridazina racémica (30 kg), y a continuación se enfrió a 20°. Se  
25 añadió diclorometano (74 litros), se agitó la mezcla y se sepa-  
ró la capa de diclorometano. Se extractó la fase hidrazina dos  
veces con diclorometano (20 y 16 litros) y los extractos combi-  
nados de diclorometano se lavaron cinco veces con agua. Se añ-  
dieron ácido clorhídrico acuoso (SG 1,18, 15,7 kg) y n-propanol  
30 (120 litros) a la solución de diclorometano y se destiló la mez-

cla hasta que la temperatura del recipiente fue de 93°. Se enfrió la mezcla hasta los 15-20°, agitó durante 30 minutos y se extractó el sólido cristalino por centrifugación y se lavó con n-propanol. Se eliminó el disolvente a temperatura ambiente  
5 poniendo el sólido en un horno de aire forzado durante 36 horas. Entonces se pasó el sólido por un tamiz de malla no. 6 y se secó en un secador de lecho fluido a 55° durante 3 horas para proporcionar monohidrato de 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil-7-6-hidrazinopiridazina racémica (27,2 kg).

10 Preferentemente se comprueba el contenido de agua de la mezcla por el método Karl Fischer antes de permitir que la solución en n-propanol se enfríe, y si el contenido de agua se encuentra fuera de la gama comprendida entre 7-9% en peso, se ajusta añadiendo agua, o añadiendo n-propanol y adicionalmente  
15 destilando la mezcla.

#### EJEMPLO 6

Se añadió, con agitación, 6-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil-7-3-(2H)-piridazintiona (1 g) a hidrato de hidrazina (4 ml) y se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se  
20 enfrió la solución a 25-30°, cuando la 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil-7-6-hidrazinopiridazina base se separó como un aceite. Se añadió diclorometano (10 ml) para disolver la base y la capa orgánica que se separó después del mezclado se aisló y lavó con agua (3 x 1 ml). Se secó la fase orgánica sobre  
25 sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente por evaporación para dejar la base como un aceite marrón (0,98 g, 2,9 mmol). Este aceite fue disuelto en etanol (3 ml) y se añadieron ácido clorhídrico concentrado (SG 1,18, 0,48 ml, 5,8 mmol) y éter (3 ml). Se separaron los cristales por filtración y se secaron ca-  
30 lentaron en un horno de vacío a 90° y 0,5 mm Hg durante 16 ho-

ras, y entonces se permitió que tomaran agua de la atmósfera a temperatura ambiente, suficiente para reformar el monohidrato de dihidrocloruro, p.f. 156-64°.

#### EJEMPLO 7

5           La 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica base libre, obtenida como un aceite (4,8 g, 0,014 mol) por un procedimiento similar al del Ejemplo 6, se disolvió en n-butanol (10 ml) a 60° y se añadió ácido clorhídrico concentrado (SG 1,18, 2,4 ml, 0,024 mol), se calentó la mezcla hasta el punto de ebullición y se añadió agua por goteo hasta que se completó la solución. Se permitió que se enfriara la solución a 0° durante la noche, formándose cristales del monohidrato de dihidrocloruro, separando estos por filtración y secándolos a 90° y 0,5 mm Hg durante 6 horas y exponiendo los mismos al aire sin secar a temperatura ambiente para proporcionar el monohidrato de dihidrocloruro, (4,0 g) p.f. 167 - 70°.

#### EJEMPLO 8

20           La 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica base libre, obtenida como un aceite por un procedimiento similar al del Ejemplo 6, se disolvió con calentamiento en n-propanol (25 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (SG 1,18, 2,52 ml, 0,025 mol); la solución obtenida se enfrió a 20° y los cristales depositados se separaron por filtración para proporcionar el monohidrato de dihidrocloruro, (3,5 g) p.f. 154-60°.

#### EJEMPLO 9

30           Hemihidrato del hemisulfato de 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica (100mg) se disolvió en ácido clorhídrico 0,1N (1,27 ml) y se añadió he-

xahidrato de cloruro cálcico (30 mg) disuelto en el mínimo de agua para su disolución a temperatura ambiente. Se eliminó sulfato cálcico por filtración y se evaporó la solución a presión reducida para proporcionar un residuo sólido (101 mg) que se recristalizó a partir de n-propanol y se dejó en contacto con el aire para formar el monohidrato del dihidrocloruro (66 mg).

#### EJEMPLO 10

Hemihidrato del hemisulfato de 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica (48,6 mg, 0,123 mmol) en agua destilada (10 ml) se pasó por una columna de "Amberlite IRA 400" (10 ml, en forma de cloruro) y se eluyó con agua destilada (30 ml). "Amberlite IRA 400" es una resina cambiadora de ion, de amonio cuaternario, con una matriz del 8% de poliestireno-divinilbenceno reticulado. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,124 ml) al eluado que se secó por congelación, y el polvo seco se secó adicionalmente a 80° y 1 mm Hg durante 20 horas. Se recristalizó este sólido a partir de n-propanol conteniendo 8% en peso de agua, y se secó el producto a 80° y 1 mm Hg durante 8 horas y se permitió reposar al aire sin secar, para proporcionar el monohidrato del dihidrocloruro que proporcionó una pérdida del 4,94% en peso, sobre DSC-TGA.

#### EJEMPLO 11

Se prepara una composición farmacéutica en forma de tableta, para su administración oral, por el siguiente procedimiento. Se añade monohidrato del dihidrocloruro de 3- $\sqrt{2}$ -(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica (106 partes) a una mezcla de celulosa microcristalina (83 partes) y sílice microfina (1 parte), y se mezclan. Se añaden con mezclado estearato de magnesio (2 partes) y glicolato de sodio-almidón (10 partes). Se granula la mitad de esta mezcla

por compresión y se pasa por un tamiz del no. 10, y se mezcla con la otra mitad de la mezcla, se mezcla nuevamente y comprime en tabletas utilizando un troquel normal cóncavo de 9,0 u 11,0 mm. Las tabletas se calientan, se recubren con película por pulverización con una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (60 g), etilcelulosa (15 g) y ftalato de dietilo (9 g) y un colorante aprobado en una mezcla de metanol (1 litro) y diclorometano (1 litro), y se lamina con cera de carnauba finamente pulverizada. La utilización de troqueles de 9,0 mm proporciona tabletas que contienen 127 mg del monohidrato de dihidrocloruro, y el uso del troquel de 11,0 mm proporciona tabletas que contienen 254 mg del monohidrato de dihidrocloruro.

#### EJEMPLO 12

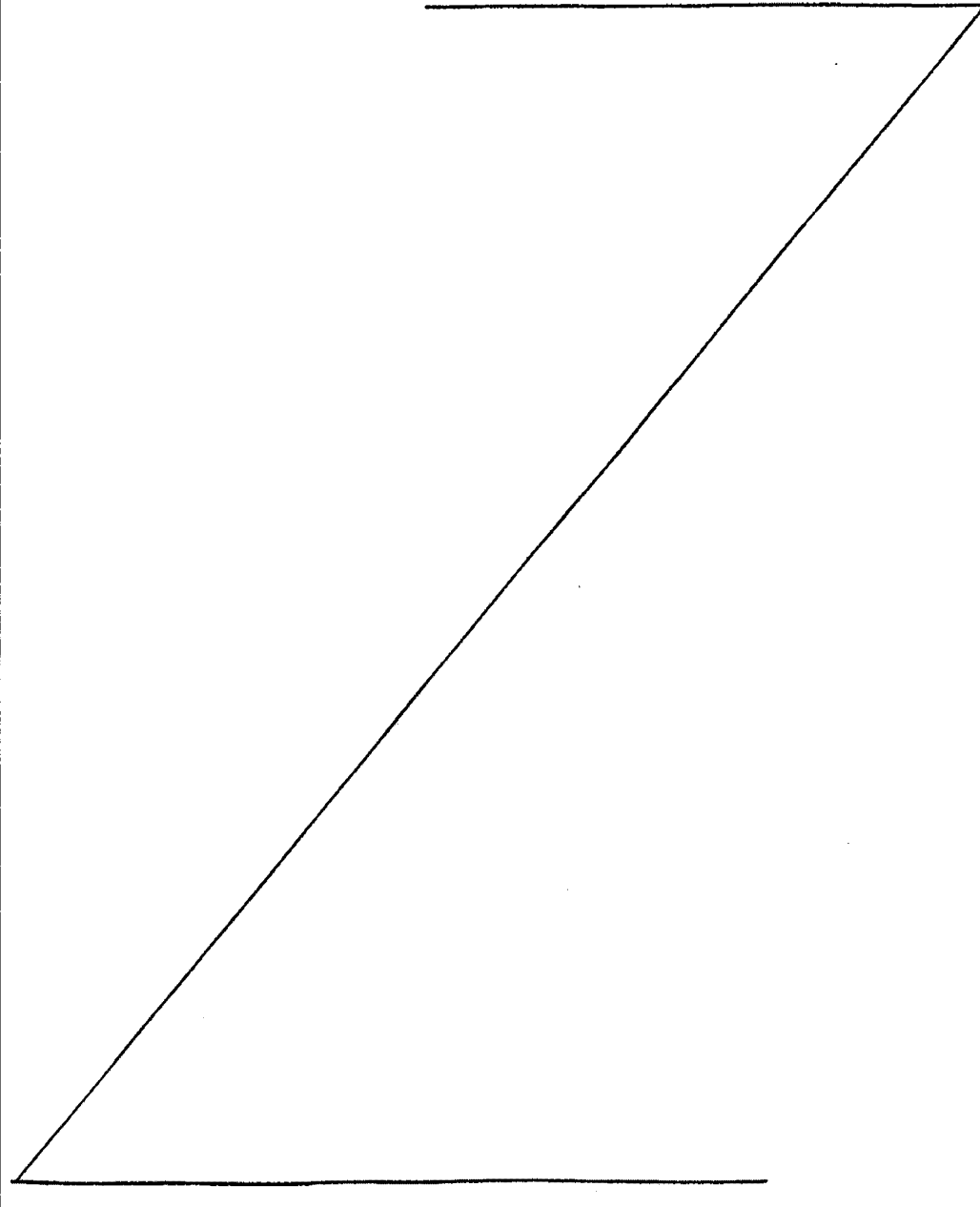
Se preparan composiciones farmacéuticas para su administración por inyección intravenosa siguiendo el siguiente procedimiento. Se disuelve monohidrato del dihidrocloruro de 3-~~2~~-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica en agua recién destilada para proporcionar una solución que contiene 12,74 mg del monohidrato de dihidrocloruro por ml y se pasa la solución por un filtro de 0,8 micrones y se introduce bajo nitrógeno en ampollas de vidrio de sílex de 5 ml. Las ampollas se sellan por calor y se esterilizan a 115-116° durante 30 minutos. Alternativamente se prepara una solución conteniendo 31,86 mg del monohidrato de dihidrocloruro por ml y se introduce y sella en ampollas de 2 ml.

#### EJEMPLO 13

Se prepara una composición farmacéutica, para su administración oral, mezclando monohidrato del dihidrocloruro de 3-~~2~~-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica (100 partes) con lactosa (30 partes) y estearato

de magnesio (1 parte), tamizando la mezcla y llenando cápsulas de gelatina de envoltente duro No. 1 con la mezcla de forma que cada cápsula contenga 254 mg del monohidrato de dihidrocloruro.

- 5            Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental



REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de monohidrato de dihidro  
cloruro de 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil7-6-hidra  
5 zinopiridazina racémica, caracterizado porque comprende hacer  
reaccionar 3-2-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)fenil7-6-hidra  
zinopiridazina racémica, u otra sal de adición de ácido de este  
compuesto, con cloruro de hidrógeno y agua en cantidades requie-  
ridas para producir el monohidrato de dihidrocloruro, y el el  
10 monohidrato de dihidrocloruro se aísla como la sal particulada  
sólida.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por-  
que una solución de la hidrazinopiridazina, en un medio líquido  
que contiene el cloruro de hidrógeno requerido y agua, se hace  
15 precipitar partículas sólidas de monohidrato de dihidrocloruro,  
y se separan las partículas.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por-  
que la precipitación del monohidrato de dihidrocloruro se efec-  
tua directamente del medio líquido al añadir ácido clorhídrico  
20 o agua.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por-  
que se efectua la precipitación enfriando la solución.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a  
4, caracterizado porque las partículas separadas se liberan de  
25 partes de disolvente por calentamiento, y porque se pierde agua  
de hidratación calentando el producto, y el producto se vuelve  
a hidratar durante su enfriamiento.

6. Procedimiento para la preparación de monohidrato de dihidrocloruro de 3-~~2~~-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil-6-hidrazinopiridazina racémica, tal como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 3 OCT. 1978

Madrid,

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmado: J. Suárez Díez

