



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 343 525**

(51) Int. Cl.:
C07D 237/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05010245 .8**

(96) Fecha de presentación : **27.03.1997**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1619186**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

(54) Título: **Método para obtener enantiómeros puros de un derivado de piridazinona.**

(30) Prioridad: **27.03.1996 GB 9606474**

(73) Titular/es: **ORION CORPORATION**
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2010

(72) Inventor/es: **Timmerbacka, Mika;**
Lehtonen, Jorma;
Tanninen, Veli Pekka;
Muttonen, Esa;
Kaukonen, Jukka;
Hyppola, Riikka y
Backstrom, Reijo

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 343 525 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

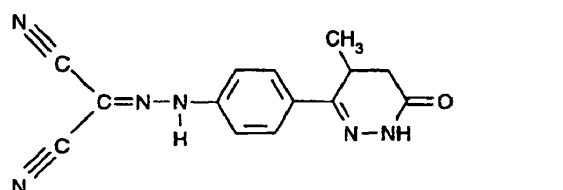
Método para obtener enantiómeros puros de un derivado de piridazinona.

5 **Campo técnico**

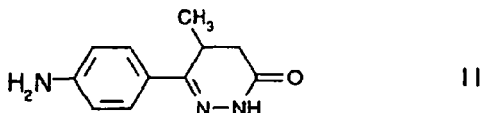
La presente invención se refiere a un método para preparar enantiómeros ópticamente activos de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona (II) y a un método para preparar enantiómeros ópticamente activos de [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo (I), particularmente, se describe el enantiómero (-) de (I). También se describe una nueva forma polimórfica cristalina del enantiómero (-).

Antecedentes de la invención

La mezcla racémica de [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo (I) se ha descrito previamente en la Patente Europea N° 383449 B1 del solicitante. Se ha mostrado que el compuesto (I) es potente en el tratamiento del fallo cardíaco congestivo y tiene una significativa unión dependiente del calcio a troponina.



Enantiómeros ópticamente activos de (I) se han descrito anteriormente en la Patente Europea N° 565546 B1 del solicitante. Se ha mostrado que la potencia cardiotónica se debe predominantemente al enantiómero (-) de (I). También se describió un método para preparar el enantiómero (-) puro de (I) usando el enantiómero (-) ópticamente puro de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona (II) como un compuesto intermedio.



El compuesto (II) racémico puede sintetizarse mediante métodos conocidos en la bibliografía (J. Med. Chem., 17, 273-281 (1974)). Sin embargo, la resolución del compuesto (II) racémico ha resultado muy difícil debido a que el grupo amino en 4 de la molécula es débilmente básico. Las sales de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona con ácidos ópticamente activos se hidrolizan fácilmente durante la cristalización de nuevo hasta el compuesto (II) y hasta el compuesto de resolución que interfieren con el procedimiento de resolución o lo hacen totalmente imposible.

La separación de los enantiómeros puros del compuesto (II) en una columna quiral de HPLC se ha descrito en la solicitud de patente europea N° 208518. Sin embargo, este método no es aplicable a escala industrial. Una síntesis enantioselectiva en siete etapas de (-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona partiendo de ácido (+)-2-cloropropiónico también se ha descrito en la bibliografía (J. Org.Chem., 56, 1963 (1991)). El rendimiento total en este método es sólo 12%, dando (-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona con una pureza óptica de 97,2%.

En la Patente Europea N° 565546 B1 mencionada anteriormente se encontró que el producto intermedio (II) racémico puede resolverse tratando (II) con ácido L- o D-tartárico en exceso en 2-propanol y recuperando la sal cristalina diastereoisómera. La pureza óptica del producto se incrementaba adicionalmente disolviendo en dioxano el producto basificado recuperado. El residuo racémico se cristalizó en dioxano y el filtrado se evaporó hasta sequedad dando el enantiómero puro deseado del producto intermedio (II). El enantiómero (-) puro de (I) se preparó tratando el enantiómero (-) del producto intermedio (II) adicionalmente con nitrito sódico y malononitrilo en condiciones ácidas, según se describe en la Patente Europea N° 383449 B1 mencionada anteriormente.

Incluso si este procedimiento da el enantiómero (-) puro de (I), la necesidad de usar dioxano nocivo limita su aplicabilidad a gran escala. Por lo tanto, existe una necesidad de un procedimiento mejorado para preparar enantiómero (-) puro de (I).

Descripción de los dibujos

La Fig. 1 es el diagrama de difracción de rayos X del polvo en el intervalo de 3-33 2θ° de la forma polimórfica I de (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que el enantiómero (-) sustancialmente puro de (I) puede prepararse más cómodamente y sin dioxano si la resolución se efectúa en dos fases de síntesis diferentes. La etapa de resolución inicial comprende resolver el producto intermedio (II) racémico y la etapa de resolución final comprende resolver el producto final (I) enantiómeramente enriquecido. Se ha encontrado que la etapa de resolución inicial da como resultado una pureza óptica superior del producto intermedio (II) si se usa acetato de etilo como disolvente en lugar de 2-propanol. Por otra parte, se encontró que el componente secundario en una mezcla de enantiómeros parcialmente enriquecida del producto final (I) puede cristalizarse en acetona.

Así, la presente invención proporciona un método para la resolución óptica de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica, método que comprende las etapas de:

- (a) poner en contacto la mezcla racémica con ácido D- o L-tartárico en disolvente acetato de etilo, en donde el disolvente comprende hasta 6% en peso de agua;
- (b) recuperar la sal cristalina; y
- (c) opcionalmente basificar la sal para formar la base libre correspondiente.

Se describe un método para preparar (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo sustancialmente ópticamente puro, comprendiendo el método las etapas de

- (a) resolver 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica mediante precipitación con un ácido de resolución en presencia de un disolvente,
- (b) tratar la 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona recuperada que está enriquecida en el enantiómero (-) con nitrito sódico y malononitrilo,
- (c) dejar que el [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo resultante que está enriquecido en el enantiómero (-) entre en contacto con acetona,
- (d) retirar el precipitado,
- (e) recuperar de las aguas madres de la etapa (d) el (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo sustancialmente ópticamente puro mediante cristalización.

También se describe un método para preparar (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo sustancialmente ópticamente puro, comprendiendo el método las etapas de

- (a) suspender en disolvente de acetona [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo que está enriquecido en el enantiómero (-),
- (b) retirar el precipitado,
- (c) recuperar de las aguas madres de la etapa (b) el (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo sustancialmente ópticamente puro mediante cristalización.

También se describen una nueva forma polimórfica cristalina I de (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propanodinitrilo y métodos para la preparación de la misma.

Descripción detallada

El término “sustancialmente ópticamente puro” significa en la presente memoria una pureza óptica por encima de aproximadamente 90%, preferiblemente por encima de 95% y más preferiblemente por encima de 99%, expresada como el porcentaje de exceso enantiómero. Los términos “resolver” y “resolución” están destinados a abarcar la separación completa o parcial de los dos enantiómeros ópticos.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto (II) racémico se resuelve haciendo reaccionar la mezcla racémica de (II) con ácido D- o L-tartárico en disolvente de acetato de etilo. El disolvente de acetato de etilo contiene de 0 a aproximadamente 6% en peso, preferiblemente de 2 a 4% en peso, más preferiblemente aproximadamente 3% en peso de agua. Se prefiere usar ácido D- o L-tartárico y compuesto (II) en cantidades aproximadamente equimolares. Las

sales diastereoisómeras de (-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona con ácido D-tartárico o la (+)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona correspondiente con ácido L-tartárico cristalizan en acetato de etilo con buen rendimiento. La sal diastereoisómera cristalina puede filtrarse y la base libre liberarse basificando la sal con, p. ej., solución de carbonato potásico o amoníaco. Las aguas madres pueden recuperarse después de filtrar y tratarse adicionalmente para recuperar el enantiómero que no se retiraba previamente mediante precipitación. El tratamiento puede comprender, p. ej., enfriar las aguas madres y recuperar la sal diastereoisómera cristalina.

Típicamente, el producto obtenido mediante el método descrito anteriormente contiene aproximadamente 90% en peso del enantiómero deseado de (II). La pureza del producto puede incrementarse hasta aproximadamente 96% en peso mediante recrystalización. El acetonitrilo es el disolvente de recrystalización preferido. Por ejemplo, el producto que está enriquecido en el enantiómero (-) se recrystaliza añadiendo el producto a disolvente de acetonitrilo, sometiendo a reflujo la mezcla y filtrando el precipitado. El filtrado se concentra, si es necesario, y se enfría para cristalizar el enantiómero (-) de (II).

A modo de comparación, puede apuntarse que el método de resolución que comprende tratar (II) con ácido L- o D-tartárico en exceso en 2-propanol da un producto que contiene menos de 70% en peso del enantiómero deseado de (II) si el producto no se trata adicionalmente con dioxano.

La resolución parcial del compuesto (II) puede obtenerse, según se muestra mediante los Ejemplos, usando otros sistemas disolventes diferentes al acetato de etilo. Tales disolventes incluyen isopropanol, isobutanol, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetona y acetonitrilo. Además, el uso de otros disolventes de resolución distintos al ácido D- o L-tartárico puede dar como resultado la resolución parcial del compuesto (II), p. ej. ácido benzoico o ácido sulfúrico. Sin embargo, el método de uso de ácido D- o L-tartárico en acetato de etilo o disolvente acuoso de acetato de etilo proporciona las purezas ópticas más altas para el compuesto (II) de acuerdo con la invención.

El producto final (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo (I) se prepara a partir de producto intermedio de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona (II) que está enriquecido en el enantiómero (-) dejando que el producto intermedio reaccione con nitrito sódico y malononitrilo en condiciones ácidas según se describe en EP 383449 B1. El compuesto (I) que está enriquecido en el enantiómero (-) se recupera a continuación.

Se ha encontrado que el componente secundario en una mezcla de enantiómeros parcialmente enriquecida del compuesto (I) puede separarse por filtración de acetona dejando el resto del componente principal en solución. Esto permite recuperar el enantiómero (-) sustancialmente puro de (I) de las aguas madres mediante cristalización.

Así, para preparar el enantiómero (-) sustancialmente puro de (I), el compuesto (I) previamente recuperado que está enriquecido en el enantiómero (-) se suspende en disolvente de acetona, que contiene preferiblemente hasta 2% en peso de agua. La mezcla se somete a reflujo y el precipitado se filtra. A continuación, el filtrado se concentra, si es necesario, y se enfría hasta aproximadamente 0-(-5)°C. El enantiómero (-) cristalino precipitado de (I) se recupera. El producto contiene típicamente más de 99% en peso del enantiómero (-) deseado de (I) y por lo tanto es adecuado para el uso como un medicamento.

Las purezas enantiómeras de los productos se determinaron mediante la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los enantiómeros del compuesto (II) se separaron usando una columna quiral de tipo celulósico (Chiralcel OJ 25 x 0,46 cm). La fase móvil consistía en etanol. El caudal era 0,5 ml/min. Los enantiómeros del compuesto (I) se separaron usando una columna de β -ciclodextrina (Cyclobond I Beta, 4,6 x 250 mm). La fase móvil consistía en 36% de metanol en agua tamponada hasta pH 6,0 con acetato de trietilamonio al 1%. El caudal era 0,8 ml/min.

Por otra parte, se descubrió que los métodos descritos anteriormente para preparar enantiómero (-) sustancialmente puro de (I) dan una nueva forma polimórfica cristalográficamente pura de (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo, denominada en la presente memoria, por comodidad, forma polimórfica I. La importante ventaja de la forma polimórfica I es su alta velocidad de disolución en agua. Esto hace a la forma polimórfica I especialmente útil en preparaciones farmacéuticas de (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo.

También se encontró que la pureza cristalográfica de la forma polimórfica I, si es necesario, puede mejorarse calentando el producto de enantiómero (-) obtenido a una temperatura de al menos aproximadamente 70°C durante un período de tiempo necesario para la formación de la forma polimórfica I cristalográficamente pura. La temperatura adecuada está típicamente dentro del intervalo de 70-160°C, preferiblemente 80-130°C. El período de tiempo está típicamente dentro del intervalo de 1-48 h, preferiblemente 4-24 h. Este tratamiento puede ser parte del procedimiento de secado del producto y puede llevarse a cabo a vacío.

La forma polimórfica I de (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo se caracteriza mediante la cristalografía de rayos X. El diagrama de difracción de rayos X del polvo de la forma polimórfica I en el intervalo de 3-33 2 θ ° está en la Figura 1 y los datos cristalográficos en la Tabla 1.

El diagrama de difracción se midió mediante el equipo de difracción de rayos X del polvo (XRPD), Siemens D 500 (Siemens AG, Karlsruhe, Alemania). Un tubo de rayos X con blanco de cobre (longitud de onda 0,1541 nm) se

ES 2 343 525 T3

hizo funcionar con la potencia de 40 kV x 40 mA. Para el análisis de difracción de rayos X del polvo, las muestras se montaron prensando libremente aproximadamente 500 mg del polvo hasta la fase de muestra cilíndrica específica que tiene un diámetro de 20 mm y una altura de aproximadamente 2 mm. La evaluación matemática de los diagramas de difracción se realizó con la ayuda del paquete de software Diffrac AT V3.1. Las características principales de los diagramas de difracción como valores 2θ y las intensidades relativas de los picos se produjeron como datos de producción.

TABLA 1

Ángulos de difracción de rayos X ($2\theta^\circ$) y valores de intensidad relativa correspondientes (solo valores de $\% \geq 5\%$) de la forma polimórfica I.	
ángulo 2θ ($^\circ$)	Intensidad relativa (%)
8,7	5
9,5	23
12,2	34
15,4	25
15,9	40
17,7	72
18,4	8
19,2	9
20,3	27
21,4	8
21,8	8
23,1	36
24,6	12
25,7	100
27,4	64

Los valores de intensidad relativa pueden variar notablemente debido a la diferente orientación de los cristales. Por lo tanto, los valores de intensidad relativa dados en la Tabla 1 pueden considerarse representativos solamente, p. ej., para el polvo no micronizado.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

100 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadieron a 2997 ml de acetato de etilo, 94,4 ml de agua, 77,8 g de ácido D-tartárico y 1,0 g de sal D-tartárica de (-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta 65°C y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró en caliente y se lavó con 561 ml de acetato de etilo. El precipitado se mezcló con 400 ml de agua y el pH de la mezcla se ajustó hasta 9-10 con NH_3 . La mezcla se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó tres veces con 322 ml de agua fría y se secó a vacío a 50°C . El rendimiento era 35 g y la relación de enantiómeros (-/+) 93/7%. El producto (35 g) se añadió además a 777 ml de acetonitrilo y 2,0 g de celita bajo nitrógeno. El precipitado se filtró en caliente y se lavó con 33 ml de

ES 2 343 525 T3

acetonitrilo que se añadió al filtrado. 253 ml de acetonitrilo se destilaron del filtrado y la mezcla restante se enfrió hasta -5°C. El precipitado se filtró, se lavó con 76 ml de acetonitrilo y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento 24,5 g. Relación de enantiómeros (+/-) 96/4%.

5 Ejemplo 2

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

50 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadieron a 1500 ml de acetato de etilo, 46 ml de agua, 37,5 g de ácido D-tartárico y 1,0 g de sal D-tartárica de (-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta $65 \pm 3^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 h. El precipitado se filtró en caliente y se lavó con 116 ml de acetato de etilo de temperatura ambiente. El precipitado se mezcló con 200 ml de agua de temperatura ambiente y se añadieron lentamente 44 g de bicarbonato potásico en 90 ml de agua. Se comprobó que el pH estuviera por encima de 9,0. La mezcla se enfrió hasta $0 \pm 3^\circ\text{C}$ y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó tres veces con 120 ml de agua fría y se secó a vacío a $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Rendimiento 17,87 g.

Ejemplo 3

20 *(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona*

50 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadieron a 1500 ml de acetato de etilo, 45 ml de agua y 37,3 g de ácido L-tartárico. La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró y el filtrado se enfrió hasta -10°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. El precipitado que cristalizaba en el filtrado se filtró y se secó a vacío a 50°C . El precipitado se mezcló con 200 ml de agua a temperatura ambiente y se añadieron lentamente 43 g de bicarbonato potásico en 90 ml de agua. Se comprobó que el pH estuviera por encima de 9,0. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó tres veces con 120 ml de agua fría y se secó a vacío a $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Rendimiento 20,61 g. Relación de enantiómeros (-/+) 78,7/21,2%.

30 Ejemplo 4

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 30 ml de isopropanol y 0,6 g de ácido benzoico. La mezcla se hirvió hasta que se disolvía y se enfrió hasta temperatura ambiente, con lo que el producto cristalizaba. El producto cristalino se filtró y se determinó la relación de las sales de ácido benzoico de los enantiómeros. Relación de enantiómeros (-/+) 74,1/25,5%.

Ejemplo 5

40 *(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona*

1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 30 ml de isopropanol y 0,48 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se hirvió y se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto cristalino se filtró y se determinó la relación de las sales de sulfato de los enantiómeros. Relación de enantiómeros (-/+) 65,1/34,9%.

Ejemplo 6

50 *(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona*

5 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadieron a 75 ml de acetato de etilo, 3,1 ml de agua y 3,73 g de ácido L-tartárico. La mezcla se hirvió durante 3,5 h, el precipitado se filtró y el filtrado se enfrió hasta -10°C . El precipitado que cristalizaba en el filtrado se filtró y se secó a vacío a 50°C . Rendimiento 2,86 g. La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 72/27%.

55 Ejemplo 7

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

60 1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 20 ml de isobutanol y 0,75 g de ácido L-tartárico. La mezcla se hirvió y se enfrió. Se tomó una muestra tan pronto como comenzaba la cristalización (a 64°C). La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 53/46%. Se añadieron a la mezcla 0,6 ml de agua, la mezcla se hirvió, se enfrió y se tomó una muestra al principio de la cristalización (a 64°C). La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 60/40%. De nuevo, se añadieron a la mezcla 0,6 ml de agua y se repitió el procedimiento previo. El producto comenzaba a cristalizar a 46°C . La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 56/44%.

Ejemplo 8

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 60 ml de acetato de isopropilo y 0,75 g de ácido L-tartárico. La mezcla se hirvió y se tomó una muestra del precipitado no disuelto. La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 44/56%. Se añadieron a la mezcla 1,2 ml de agua, con lo que se disolvía el precipitado. La mezcla se enfrió y se tomó una muestra al principio de la cristalización (a 68°C). La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 24/76%.

Ejemplo 9

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 50 ml de acetato de etilo, 0,75 g de ácido L-tartárico y A) 0,5, B) 1,0 o C) 1,5 ml de agua. La mezcla se hirvió y se enfrió. La mezcla se filtró y se tomó una muestra del precipitado y del filtrado al principio de la cristalización. La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) %:

	Precipitado	Filtrado	Temperatura de cristalización, °C
A)	29/71	66/30	52
B)	22/77	65/32	54
C)	20/80	85/13	50

Ejemplo 10

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 50 ml de acetato de butilo y 0,75 g de ácido L-tartárico. La mezcla se hirvió y se enfrió. La mezcla se filtró y se tomó una muestra del precipitado al principio de la cristalización (64°C). La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 44/55%.

Ejemplo 11

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 10 ml de acetona y 0,75 g de ácido L-tartárico. La mezcla se templó hasta que se disolvía (54°C) y se enfrió hasta 0°C. Se tomó una muestra del precipitado. La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 49/42%.

Ejemplo 12

(-)-6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona

1 g de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica se añadió a 44 ml de acetonitrilo y 0,75 g de ácido L-tartárico. La mezcla se hirvió y se enfrió. Se tomó una muestra del precipitado al principio de la cristalización. La relación de las sales de L-tartrato de los enantiómeros (-/+) 43/50%.

Ejemplo 13

(-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]-propanodinitrilo

La 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona obtenida en el Ejemplo 2 con un % de resolución de (-/+) de 96/4 se trató con nitrito sódico y malononitrilo según se describe en la Patente Europea N° 383449 B1. 10 g del [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo recuperado con un % de resolución de (-/+) de 96/4 se añadieron a 150 ml de acetona, 0,9 ml de agua, 0,2 g de carbono activado y 0,4 g de Celite. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h y se filtró en caliente. El precipitado se lavó con 10 ml de acetona caliente que se añadía al filtrado. El filtrado se sometió a reflujo durante 30 min. 61 ml de acetona se destilaron del filtrado y la mezcla restante se enfrió hasta 0-(-5)°C. La mezcla se filtró y se lavó con 10 ml de acetona fría. El producto cristalino se secó a vacío a 50°C. El producto contenía más de 99% del enantiómero (-) deseado y el rendimiento era 6,8 mg. El producto era la forma polimórfica cristalina I sustancialmente pura.

ES 2 343 525 T3

Ejemplo 14

(-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]-propanodinitrilo

- 5 El producto del epígrafe se preparó como en el Ejemplo 13, excepto que el secado se llevó a cabo a 100°C durante 5 h. El producto era la forma polimórfica cristalina I pura.

Ejemplo 15

10 *(-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]-propanodinitrilo*

- El producto del epígrafe se preparó como en el Ejemplo 13, excepto que el secado se llevó a cabo a 120°C durante 18 h. El producto era la forma polimórfica cristalina I pura.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para la resolución óptica de 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidro-5-metil-3(2H)-piridazinona racémica, método que comprende las etapas de:

- (a) poner en contacto la mezcla racémica con ácido D- o L-tartárico en disolvente de acetato de etilo, en donde el disolvente comprende hasta 6% en peso de agua;
- (b) recuperar la sal cristalina; y
- (c) opcionalmente basificar la sal para formar la base libre correspondiente.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente comprende 2-4% en peso de agua.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente comprende aproximadamente 3% en peso de agua.

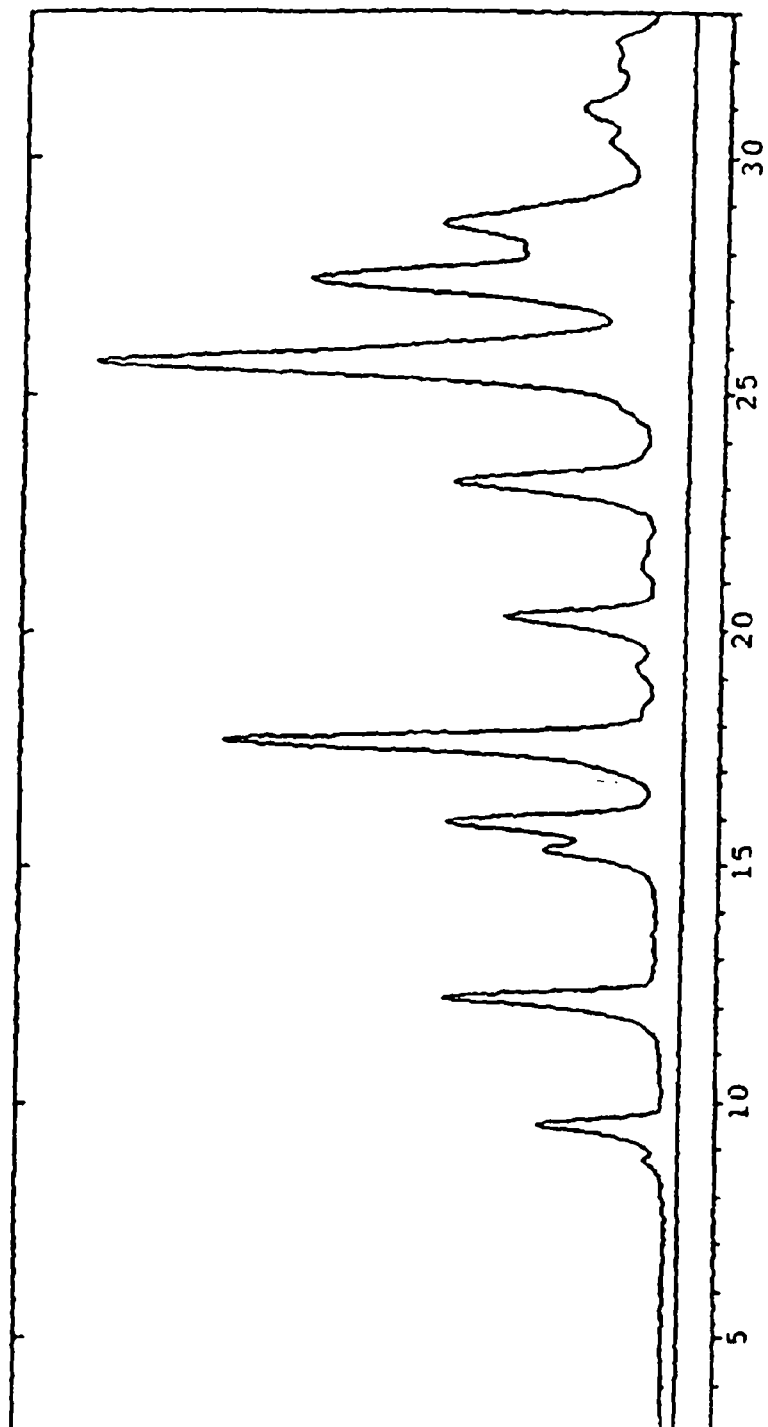


FIG. 1