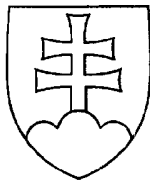


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **5004-2006**
(22) Dátum podania prihlášky: **27. 3. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **3. 11. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9606474.6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **27. 3. 1996**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 4. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **04/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **2. 11. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky: **1316-98**
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FI97/00196**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/35841**

(11) Číslo dokumentu:

285 364

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

C07D 237/00

- (73) Majiteľ: **Orion Corporation, Espoo, FI;**
(72) Pôvodca: **Timmerbacka Mika, Veikkola, FI;**
Lehtonen Jorma, Kuohu, FI;
Tanninen Veli Pekka, Espoo, FI;
Muttonen Esa, Espoo, FI;
Kaukonen Jukka, Espoo, FI;
Hyppölä Riikka, Espoo, FI;
Bäckström Reijo, Espoo, FI;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob výroby čistých enantiomérov derivátu pyridazínónu**

- (57) Anotácia:
Spôsob prípravy v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]-hydrazono]propándinitrilu, ktorý zahŕňa kroky: a/ štiepenie racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu vyzrážaním so štiepiacou kyselinou za prítomnosti rozpúšťadla; b/ reakciu získaného 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu, ktorý je obohatený (-)-anantiómom, s dusitanom sodným a malononitrolom; c/ privedenie získaného [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny) fenyl]hydrazono]propándinitrilu, ktorý je obohatený (-)-enantiómom, do kontaktu s acetónom; d/ odstánenie zrazeniny; e/ oddelenie v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)-fenyl]hydrazono]propándinitrilu kryštalizáciou z materskej kvapaliny zo stupňa d/.

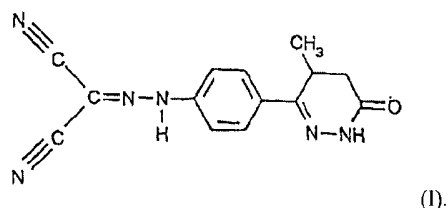
SK 285364 B6

Oblasti techniky

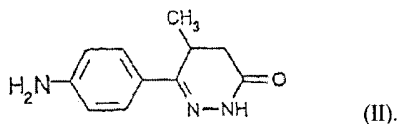
Predložený vynález sa týka spôsobu prípravy opticky aktívnych enantiomérov [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu vzorca (I), najmä (-)-enantioméru zlúčeniny vzorca (I).

Doterajší stav techniky

Racemická zmes [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu vzorca (I) bola opísaná v európskom patente EP-383449-B1 rovnakého prihlasovateľa. Ukázalo sa, že zlúčeninu vzorca (I) je možné použiť pri liečení kongestívnych zlyhaní srdca a že táto zlúčenina má významnú väzbu na troponín závislú od vápnika.



Opticky aktívne enantioméry zlúčeniny vzorca (I) boli predtým opísané v európskom patente EP-565546-B1. Ukázalo sa, že kardiotonická účinnosť je daná prevažne vďaka (-)-enantioméru zlúčeniny vzorca (I). Bol opísaný aj spôsob prípravy čistého (-)-enantioméru zlúčeniny vzorca (I) s použitím opticky čistého (-)-enantioméru 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu vzorca (II) ako medziproduktu.



Racemická zlúčenina vzorca (II) sa môže syntetizovať postupmi známymi z literatúry (J. Med. Chera., 17, 273-281 (1974)). Štiepenie racemickej zlúčeniny vzorca (II) sa však ukázalo ako veľmi ťažké, pretože 4-aminoskupina v molekule je slabo zásaditá. Soli 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu s opticky aktívnymi kyselinami sa pri kryštalizácii hydrolyzujú ľahšie späť na zlúčeninu vzorca (II) a na štiepiacu zlúčeninu, ktorá ruší postup štiepenia na enantioméry alebo ho úplne znemožňuje.

Separácia čistých enantiomérov zlúčeniny vzorca (II) na chirálnej kolóne HPLC bola opísaná v európskej patenteovej prihláške 208518. Tento postup však nie je použiteľný v priemyselnom meradle. V literatúre (J. Org. Chem., 56, 1963 (1991)) bola tiež opísaná enantioselektívna sedemstupňová syntéza (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu vychádzajúca z kyseliny (+)-2-chlóropropiónovej. Celkový výťažok v tomto postupe je len 12 %, pričom sa získa (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinón s optickou čistotou 97,2 %.

V uvedenom európskom patente EP-565546-B1 sa uvádza, že bolo zistené, že racemický medziprodukt vzorca (II) sa môže štiepiť na enantioméry tak, že sa naň pôsobí kyselinou L-vinnou alebo D-vinnou v nadbytku v 2-propanolu a získa sa diastereoména kryštalická soľ. Optická čistota produktu sa ďalej zvyší rozpustením regenerovaného bazifikovaného produktu v dioxáne. Racemický

zvyšok sa nechá vykryštalizovať z dioxánu a filtrát sa odparí dosucha za získania žiadaného čistého enantioméru medziproduktu vzorca (II). Čistý (-)-enantiomér zlúčeniny vzorca (I) sa pripraví ďalším spracovaním (-)-enantioméru medziproduktu vzorca (II) dusitanom sodným a nitrilom kyseliny malónovej za kyslých podmienok, ako bolo opísané v uvedenom európskom patente EP-383449-B1.

Aj keď tento spôsob poskytuje čistý (-)-enantiomér zlúčeniny vzorca (I), jeho použitie v širokom meradle obmedzuje nevyhnutnosť použitia škodlivého dioxánu. Preto je potrebné zlepšiť postup prípravy čistého (-)-enantioméru zlúčeniny vzorca (I).

Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo, že v podstate čistý (-)-enantiomér zlúčeniny vzorca (I) sa môže omnoho vhodnejšie - a bez dioxánu - pripraviť, ak sa štiepenie na enantioméry uskutočňuje v dvoch rôznych stupňoch syntézy. Východiskový stupeň štiepenia obsahuje štiepenie racemického medziproduktu vzorca (II) a konečný stupeň štiepenia obsahuje štiepenie enantioméne obohateného konečného produktu vzorca (I). Taktiež sa zistilo, že výsledkom východiskového štiepenia je vyššia optická čistota medziproduktu vzorca (II), ak sa použije ako rozpúšťadlo etylacetát namiesto 2-propanolu. Ďalej sa zistilo, že menšinová zložka v čiastočne obohatenej enantioménej zmesi konečného produktu vzorca (I) sa môže vykryštalizovať z acetónu.

Predmetom vynálezu je teda spôsob prípravy v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, ktorý zahŕňa kroky:

- a) štiepenie racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu vyzrážaním so štiepiacou kyselinou za prítomnosti rozpúšťadla,
- b) reakciu získaného 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, s dusitanom sodným a malononitrilom,
- c) privedenie získaného [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, do kontaktu s acetónom,
- d) odstránenie zrazeniny,
- e) oddelenie v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu kryštalizáciou z materskej kvapaliny zo stupňa d).

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob prípravy v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, ktorý zahŕňa kroky:

- a) suspendovanie [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, v acetónovom rozpúšťadle,
- b) odstránenie zrazeniny,
- c) oddelenie v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl]hydrazono]propándinitrilu kryštalizáciou z materskej kvapaliny zo stupňa b).

Termín „v podstate opticky čistý“ označuje optickú čistotu nad asi 90 %, výhodne nad 95 % a ešte výhodnejšie nad 99 %, vyjadrenú ako percento enantioméneho nadbytku. Termín „štiepnic“ označuje dosiahnutie úplnej alebo čiastočnej separácie dvoch optických enantiomérov.

Podľa predloženého vynálezu sa racemická zlúčenina vzorca (II) výhodne štiepi tak, že sa racemická zmes zlúče-

niny vzorca (II) nechá reagovať s kyselinou D- alebo L-vinnou v etylacetátovom rozpúšťadle. Etylacetátové rozpúšťadlo obsahuje výhodne 0 až asi 6 % hmotn., výhodne 2 až 4 % hmotn., výhodnejšie približne 3 % hmotn. vody. Výhodné je použitie kyseliny D- alebo L-vínnej a zlúčeniny vzorca (II) v približne ekvimolových množstvách. Diastereomérmé soli (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu s kyselinou D-vinnou alebo príslušného (+)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu s kyselinou L-vinnou kryštalizujú z etylacetátu v dobrom výťažku. Kryštalická diastereomérmá soľ sa môže odfiltrovať a voľná zásada sa môže uvoľniť alkalizáciou soli napríklad roztokom uhličitanu draselného alebo amoniaku. Materská kvapalina sa môže po filtrácii regenerovať a ďalej spracovať, aby sa získal enantiomér, ktorý predtým nebol odstránený vyzrážaním. Spracovanie môže zahŕňať napríklad chladenie materskej kvapaliny a získanie výslednej kryštalickej diastereomérmé soli.

Produkt získaný opísaným postupom obsahuje obvykle približne 90 % hmotn. žiadaného enantioméru zlúčeniny vzorca (II). Čistota produktu sa môže zvýšiť na približne 96 % hmotn. rekryštalizáciou. Výhodným rekryštalizačným rozpúšťadlom je acetonitril. Napríklad produkt, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, sa rekryštalizuje tak, že sa pridá do acetonitrilového rozpúšťadla, zmes sa refluxuje a zrazenina sa odfiltruje. Filtrát sa v prípade potreby koncentruje a ochladí, aby vykryštalizoval (-)-enantiomér zlúčeniny vzorca (II).

Na základe porovnania sa dá zistiť, že postupom štiepenia podľa EP 565546-B11, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny vzorca (II) s kyselinou L- alebo D-vinnou v nadbytku v 2-propanolu, sa získa produkt obsahujúci menej ako 70 % hmotn. žiadaného enantioméru zlúčeniny vzorca (II), ak sa produkt ďalej nespracuje dioxánom.

Čiastočné štiepenie zlúčeniny vzorca (II) sa môže dosiahnuť, ako dokladajú príklady, ak sa použijú iné systémy rozpúšťadiel ako etylacetát. Tieto rozpúšťadlá zahŕňajú izopropylalkohol, izobutylalkohol, izopropylacetát, butylacetát, acetón a acetonitril. K čiastočnému štiepeniu zlúčeniny vzorca (II) môže viesť aj použitie iných štiepiacich kyselín ako kyselina D- alebo L-vinná, napríklad kyseliny benzoovej alebo kyseliny sírovej. Ale postup podľa vynálezu s použitím kyseliny D- alebo L-vínnej v etylacetáte alebo vo vodnom etylacetátovom rozpúšťadle poskytuje vyššie hodnoty optickej čistoty zlúčeniny vzorca (II).

Konečný produkt (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propándinitril vzorca (I) sa pripraví z medziproduktu vzorca (II), 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom tak, že sa medziprodukt nechá reagovať s dusitanom sodným a malononitrilom za kyslých podmienok, ako sa opisuje v EP 383449-B1. Potom sa získa zlúčenina vzorca (I), ktorá je obohatená (-)-enantiomérom.

Zistilo sa, že menšinová zložka v čiastočne obohatenej enantiomérmé zmesi zlúčeniny vzorca (I) sa môže odfiltrovať z acetónu, pričom zvyšok väčšinovej zložky zostane v roztoku. To umožňuje získanie v podstate čistého (-)-enantioméru zlúčeniny vzorca (I) z materského roztoku kryštalizáciou.

Nato, aby sa pripravil v podstate čistý (-)-enantiomér zlúčeniny vzorca (I) z predtým získaného produktu vzorca (I), ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, sa tento produkt suspenduje v acetónovom rozpúšťadle, ktoré prednostne obsahuje do 2 % hmotn. vody. Zmes sa refluxuje a zrazenina sa odfiltruje. Potom sa filtrát koncentruje, ak je to potrebné, a ochladí na asi 0 až -5 °C. Získa sa vyzrážaný

kryštalický (-)-enantiomér zlúčeniny vzorca (I). Produkt obvykle obsahuje viac ako 99 % hmotn. žiadaného (-)-enantioméru zlúčeniny vzorca (I), a je teda vhodný na použitie ako liečivo.

Enantiomérmé čistoty produktov boli stanovené vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC). Enantiomérmé zlúčeniny vzorca (II) boli oddelené s použitím chirálnej kolóny celulózevého typu (Chiralcel OJ 25 x 0,46 cm). Mobilná fáza bola tvorená etanolom. Rýchlosť prietoku bola 0,5 ml/min. Enantiomérmé zlúčeniny vzorca (I) boli oddelené s použitím β -cyklodextrínovej kolóny (Cyclobond I Beta, 4,6 x 250 mm). Mobilná fáza pozostávala z 36 % metanolu vo vode s pH upraveným na 6,0 pomocou 1 % trietylamóniumacetátu. Rýchlosť prietoku bola 0,8 ml/min.

Nasledujúce príklady sa uvádzajú na ďalšiu ilustráciu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinón

100 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu sa pridalo do 2997 ml etylacetátu, 94,4 ml vody, 77,7 g kyseliny D-vínnej a 1,0 g D-vínnej soli (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu pod dusíkom. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1,5 hodiny. Potom sa zohrial na 65 °C a miešala 2 hodiny. Horúca zrazenina sa prefiltrovala a premyla 561 ml etylacetátu. Zrazenina sa zmiešala so 400 ml vody a pH zmesi sa upravilo na 9 až 10 pomocou NH_3 . Zmes sa ochladila na 0 °C a miešala 2 hodiny. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla trikrát 322 ml studenej vody a sušila vo vákuu pri 50 °C. Výťažok bol 35 g a pomer (+/-)-enantiomérov 93 : 7. Produkt (35 g) sa ďalej pridalo do 777 ml acetonitrilu a 2,0 g celitu pod dusíkom. Horúca zrazenina sa filtrovala a premyla 33 ml acetonitrilu, ktorý sa pridalo do filtrátu. 253 ml acetonitrilu sa oddestilovalo z filtrátu a získaná zmes sa ochladila na -5 °C. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla 76 ml acetonitrilu a sušila vo vákuu pri 50 °C. Výťažok bol 24,5 g. Pomer (-/+)-enantiomérov bol 96 : 4 %.

Príklad 2

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinón

50 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu sa pridalo do 1500 ml etylacetátu, 46 ml vody, 37,5 g kyseliny D-vínnej a 1,0 g D-vínnej soli (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1,5 hodiny. Potom sa zmes zohrial na 65 ± 3 °C a miešala 3 hodiny. Zrazenina sa odfiltrovala zahorúca a premyla 116 ml etylacetátu pri teplote miestnosti. Zrazenina sa zmiešala s 200 ml vody s teplotou miestnosti a pomaly sa pridávalo 44 g hydrogenuhličitanu draselného v 90 ml vody. Pozorovalo sa, že pH je nad 9,0. Zmes sa ochladila na 0 ± 3 °C a miešala 2 hodiny. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla trikrát 120 ml studenej vody, vysušila vo vákuu pri 50 ± 5 °C. Výťažok bol 17,87 g. Pomer (-/+)-enantiomérov bol 90,7 : 8,6 %.

Príklad 3

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinón

50 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu sa pridalo do 1500 ml etylacetátu,

45 ml vody, 37,3 g kyseliny L-vínnej. Zmes sa zahriala na 60 °C a miešala 2 hodiny. Zrazenina sa odfiltrovala a filtrát sa ochladil na -10 °C a udržiaval pri tejto teplote 2 hodiny. Zrazenina, ktorá vykryštalizovala z filtrátu, sa odfiltrovala a vysušila vo vákuu pri 50 °C. Zrazenina sa zmiešala s 200 ml vody pri teplote miestnosti a pomaly sa pridávalo 43 g hydrogenuhličitanu draselného v 90 ml vody. Pozorovalo sa, že pH je nad 9,0. Zmes sa ochladila na 0 °C a miešala 2 hodiny. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla trikrát 120 ml studenej vody, vysušila vo vákuu pri 50 ± 5 °C. Výťažok bol 20,61 g. Pomer (-/+)-enantiomérov bol 78,7 : 21,2 %.

Príklad 4

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 30 ml izopropylalkoholu a 0,6 g kyseliny benzoovej. Zmes sa priviedla k varu až do rozpustenia a ochladila na teplotu miestnosti, kedy produkt vykryštalizoval. Kryštalický produkt sa odfiltroval a stanovil sa pomer solí enantiomérov kyseliny benzoovej. Pomer (+/-)-enantiomérov bol 74,1 : 25,5 %.

Príklad 5

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 30 ml izopropylalkoholu a 0,48 g kyseliny sírovej. Zmes sa priviedla k varu a ochladila na teplotu miestnosti. Kryštalický produkt sa odfiltroval a stanovil sa pomer enantiomérov síranových solí. Pomer (+/-)-enantiomérov bol 65,1 : 34,9 %.

Príklad 6

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 75 ml etylacetátu, 3,1 g vody a 3,73 g kyseliny vínnej. Zmes sa nechala variť 3,5 hodiny, zrazenina sa odfiltrovala a filtrát sa ochladil na -10 °C. Zrazenina, ktorá vykryštalizovala z filtrátu, sa odfiltrovala a vysušila vo vákuu pri 50 °C. Výťažok bol 2,86 g. Pomer (+/-)-enantiomérov soli kyseliny vínnej bol 72 : 27 %.

Príklad 7

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 20 ml izobutylalkoholu a 0,75 g kyseliny L-vínnej. Zmes sa priviedla k varu a ochladila. Vzorka sa odoberala ihneď, keď začala kryštalizácia (pri 64 °C). Pomer enantiomérov soli kyseliny L-vínnej (-/+) 53 : 46 %. K zmesi sa pridalo 0,6 ml vody, zmes sa priviedla k varu, ochladila a vzorka sa odoberala na začiatku kryštalizácie (pri 64 °C). Pomer (+/-)-enantiomérov L-vínanových solí bol 60 : 40 %. Znova sa do zmesi pridalo 0,6 ml vody a predchádzajúci postup sa zopakoval. Produkt začal kryštalizovať pri 46 °C. Pomer enantiomérov vínanových solí (-/+) bol 56 : 44 %.

Príklad 8

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 60 ml izopropylacetátu a 0,75 g kyseliny L-vínnej. Zmes sa priviedla k varu a

vzorka sa odoberala z nerozpustenej zrazeniny. Pomer (+/-)-enantiomérov soli kyseliny L-vínnej bol 44 : 56 %. K zmesi sa pridalo 1,2 ml vody a zrazenina sa potom rozpustila. Zmes sa ochladila a vzorka sa odoberala na začiatku kryštalizácie (pri 68 °C). Pomer enantiomérov L-vínanových solí (-/+) bol 24 : 76 %.

Príklad 9

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 50 ml etylacetátu, 0,75 g kyseliny L-vínnej a A) 0,5, B) 1,0 alebo C) 1,5 ml vody. Zmes sa priviedla k varu a ochladila. Potom sa zmes prefiltrovala a zo zrazeniny a z filtrátu na začiatku kryštalizácie sa odoberala vzorka. Pomer enantiomérov soli kyseliny L-vínnej (-/+) :

	Zrazenina	Filtrát	Teplota kryštalizácie, °C
A)	29 : 71	66 : 30	52
B)	22 : 77	65 : 32	54
C)	20 : 80	85 : 13	50

Príklad 10

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 50 ml butylacetátu a 0,75 g kyseliny L-vínnej. Zmes sa priviedla k varu a ochladila. Potom sa zmes prefiltrovala a zo zrazeniny a z filtrátu na začiatku kryštalizácie (64 °C) sa odoberala vzorka. Pomer enantiomérov soli kyseliny L-vínnej (-/+) bol 44:55 %.

Príklad 11

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 10 ml acetónu a 0,75 g kyseliny L-vínnej. Zmes sa zahrieva až do rozpustenia (54 °C) a ochladila na 0 °C. Vzorka sa odoberala zo zrazeniny. Pomer enantiomérov soli kyseliny L-vínnej (-/+) bol 49 : 42 %.

Príklad 12

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)pyridazínón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínónu sa pridalo do 44 ml acetónitrilu a 0,75 g kyseliny L-vínnej. Zmes sa priviedla k varu a ochladila. Vzorka sa odoberala zo zrazeniny na začiatku kryštalizácie. Pomer enantiomérov soli kyseliny L-vínnej (-/+) bol 43 : 50 %.

Príklad 13

(-)-[[4-(1,4,5,6-Tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazínyl)fenyl]hydrazón]propándinitril

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazínón, získaný v príklade 2, so štiepením (+/-) na enantioméry v % 96 : 4, sa spracoval s dusitanom sodným a malononitrilom, ako sa opisuje v európskom patente EP - 383 449. 10 g získaného (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazínyl)fenyl]hydrazón]propándinitrilu s (-/+) štiepením v % 69 : 4 sa pridalo do 150 ml acetónu, 0,9 ml vody, 0,2 g aktívneho uhlia a 0,4 g celitu. Zmes sa refluxovala 1 hodinu a zahorúca filtrovala. Zrazenina sa

premyla 10 ml horúceho acetónu, ktorý sa pridal k filtrátu. Filtrát sa refluxoval 30 minút. 61 ml acetónu sa oddestilovalo z filtrátu a zvyšná zmes sa ochladila na 0 až -5 °C. Zmes sa prefiltrovala a premyla 10 ml chladného acetónu. Kryštalický produkt sa vysušil vo vákuu pri 50 °C. Produkt obsahoval viac ako 99 % žiadaného (-)-enantioméru a výťažok bol 6,8 mg.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa kroky:
 - a) štiepenie racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu vyzrážaním so štiepiacou kyselinou za prítomnosti rozpúšťadla,
 - b) reakciu získaného 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, s dusitanom sodným a malononitrilom,
 - c) privedenie získaného [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, do kontaktu s acetónom,
 - d) odstránenie zrazeniny,
 - e) oddelenie v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propándinitrilu kryštalizáciou z materskej kvapaliny zo stupňa d).
2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlom je etylacetát, izopropylalkohol, izobutylalkohol, izopropylacetát, butylacetát, acetón alebo acetonitril.
3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlom je etylacetát.
4. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlo obsahuje do 6 % hmotn., výhodne 2 až 4 % hmotn., výhodnejšie približne 3 % hmotn. vody.
5. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že štiepiacou kyselinou je kyselina D- alebo L-ínna.
6. Spôsob prípravy v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa kroky:
 - a) suspendovanie [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propándinitrilu, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom, v acetónovom rozpúšťadle,
 - b) odstránenie zrazeniny,
 - c) oddelenie v podstate opticky čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propándinitrilu kryštalizáciou z materskej kvapaliny zo stupňa b).
7. Spôsob podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že acetónové rozpúšťadlo obsahuje do 2 % hmotn. vody.

Koniec dokumentu
