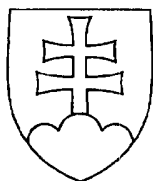


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 363

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

C07D 237/00

- (21) Číslo prihlášky: **5035-2005**
(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: **PP 1316-98**
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FI97/00196**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/35841**

(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 optického štiepenia racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu na enantioméry**

(57) Anotácia:
Spôsob optického štiepenia racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu na enantioméry, ktorý zahŕňa kroky a) privedenie racemickej zmesi do kontaktu s kyselinou D- alebo L-vínnou v etylacetátovom rozpúšťadle, b) získanie kryštalickej soli a c) prípadne alkalizáciu soli za vzniku príslušnej voľnej zásady.

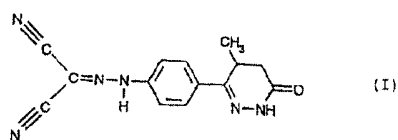
SK 285363 B6

Oblasť techniky

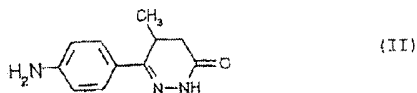
Predložený vynález sa týka spôsobu optického štiepenia racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu na enantioméry.

Doterajší stav techniky

Racemická zmes [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazón]propándinitrilu I sa predtým opísala v európskom patente EP-383449-B1 prihlasovateľa. Uviedlo sa, že zlúčeninu I je možné použiť pri liečení kongestívnych zlyhaní srdca a má významnú väzbu na troponín, závislú od väpnika.



Opticky aktívne enantioméry zlúčeniny I sa predtým opísali v európskom patente EP-565546-B1. Uviedlo sa, že kardiotonická účinnosť prevažuje vďaka (-)-enantioméru zlúčeniny I. Opísaný aj spôsob prípravy čistého (-)-enantioméru I s použitím opticky čistého (-)-enantioméru 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu II ako medziproduktu.



Racemická zlúčenina I sa môže syntetizovať postupmi známymi z literatúry (J. Med. Chem., 17, 273-281 (1974)). Štiepenie racemickej zlúčeniny 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 II a na štiepiacu zlúčeninu, ktorá ruší postup štiepenia na enantioméry alebo ho úplne znemožňuje.

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

V uvedenom európskom patente EP-56554 6-B1 sa zistilo, že racemický medziprodukt II sa môže štiepiť na enantioméry reakciou II s kyselinou L-vínnou alebo D-vínnou v nadbytku 2-propanolu a znovuzískaním diastereoméromernej kryštalickej soli. Optická čistota produktu sa ďalej zvýšila rozpustením regenerovaného alkalizovaného produktu v dioxáne. Racemický zvyšok kryštalizoval z dioxánu a filtrát sa odparil dosucha za získania žiadaného čistého enantioméru medziproduktu II. Čistý (-)-enantiomér I sa pripravil ďalším spracovaním (-)-enantioméru medziproduktu II dusitanom sodným a nitrilom kyseliny malónovej

za kyslých podmienok, ako sa opisuje v uvedenom európskom patente EP-383449-B1.

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

Podstata vynálezu

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

Predmetom vynálezu je spôsob optického štiepenia racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu na enantioméry, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa kroky

- a) privedenie racemickej zmesi do kontaktu s kyselinou D- alebo L-vínnou v etylacetátovom rozpúšťadle,
- b) získanie kryštalickej soli a
- c) prípadne alkalizáciu soli za vzniku príslušnej voľnej zásady.

Rozpúšťadlo prednostne obsahuje do 6 % hmotn., výhodne 2 až 4 % hmotn., výhodnejšie približne 3 % hmotn. vody.

Termín „v podstate opticky čistý“ označuje optickú čistotu nad asi 90 %, výhodne nad 95 % a ešte výhodnejšie nad 99 %, vyjadrenú ako percento enantioméromerho nadbytku. Termíny „rozklad“ a „štiepenie na enantioméry“ sa menia ako dosiahnutie úplnej alebo čiastočnej separácie dvoch optických enantiomérov.

Podľa predloženého vynálezu sa racemická zlúčenina II výhodne štiepi reakciou racemickej zmesi II, s kyselinou D- alebo L-vínnou 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-vínnnej a zlúčeniny II. v asi ekvimolových množstvách. Diastereoméromer soli (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu s kyselinou D-vínnou alebo príslušného (+)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu s kyselinou L-vínnou kryštalizujú z etylacetátu v dobrom výťažku. Kryštalická diastereoméromer solí sa môže filtrovať 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 diastereoméromernej soli.

Produkt získaný opísaným postupom obsahuje obvykle približne 90 % hmotn. žiadaného enantioméru I. Čistota produktu sa môže zvýšiť na približne 96 % hmotn. rekryštalizáciou. Výhodným rozpúšťadlom rekryštalizácie je acetonitril. Napríklad produkt, ktorý je obohatený o (-)-enantiomér rekryštalizuje pridaním produktu do acetonitrilového rozpúšťadla, refluxovaním zmesi a filtráciou

zrazeniny. Filtrát sa skoncentruje, ak je to nevyhnutné, a ochladí, aby vykryštalizoval (-)-enantiomér zlúčeniny II.

Na základe porovnania sa dá vyvodiť, že postupom štiepenia podľa EP 565546-B1, ktorý zahŕňa spracovanie II s kyselinou L- alebo D-vínnou v nadbytku v 2-propáne, sa získa produkt obsahujúci menej ako 70 % hmotn. žiadaného enantioméru zlúčeniny II, ak sa produkt ďalej nespracuje s dioxánom.

Čiastočné štiepenie zlúčeniny II sa môže dosiahnuť, ako sa dokladá príkladmi, ak sa použijú iné systémy rozpúšťadiel ako etylacetát. Tieto rozpúšťadlá zahŕňajú izopropylalkohol, izobutylalkohol, izopropylacetát, butylacetát, aceton a acetonitril. Taktiež výsledkom použitia iných štiepiacich kyselín ako kyselina D- alebo L-vínná môže byť čiastočné štiepenie zlúčeniny II, napríklad kyseliny benzoovej alebo kyseliny sírovej. Ale postup podľa vynálezu s použitím kyseliny D- alebo L-vínnnej v etylacetáte alebo vo vodnom etylacetátovom rozpúšťadle poskytuje vyššie hodnoty optickej čistoty zlúčeniny II.

Konečný produkt (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)feny]hydrazón]propándinitril I sa pripraví zo 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónového medziproduktu II, ktorý je obohatený (-)-enantiomérom tým, že sa nechá reagovať medziprodukt s dusitanom sodným a malononitrilom za kyslých podmienok, ako sa opisuje v EP 383449-B1. Potom sa získa zlúčenina I, ktorá je obohatená v (-)-enantiomére.

Zistilo sa, že menšia zložka v čiastočne obohatenej enantiomérskej zmesi zlúčeniny I sa môže odfiltrovať z acetónu odchádzajúceho zo zvyšku väčšej zložky v roztoku. To umožňuje opätovné získanie v podstate čistého (-)-enantioméru zlúčeniny I z materského roztoku kryštalizáciou.

Na to, aby sa pripravil v podstate čistý (-)-enantiomér I predtým získanej zlúčeniny I, ktorý je obohatený v (-)-enantiomére, suspenduje sa v acetónovom rozpúšťadle, ktoré prednostne obsahuje do 2 % hmotn. vody. Zmes sa refluxuje a zrazenina sa odfiltruje. Potom sa filtrát skoncentruje, ak je to potrebné, a ochladí na asi 0 až -5 °C. Získa sa vyzrážaný kryštalický (-)-enantiomér I. Produkt obvykle obsahuje viac ako 99 % hmotn. žiadaného (-)-enantioméru zlúčeniny (-), a je teda vhodný na použitie ako liečivo.

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

Ďalej sa zistilo, že opísané postupy prípravy v podstate čistého (-)-enantioméru zlúčeniny I poskytujú novú kryštalograficky čistú polymorfnú formu (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)feny]hydrazón]propándinitrilu, tu z hľadiska vhodnosti označovanú ako polymorfná forma I. Podstatnou výhodou polymorfné formy I je jej vyššia rozpúšťacia schopnosť vo vode. Z tohto dôvodu je polymorfná forma I vhodná najmä vo farmaceutických prípravkoch (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)feny]hydrazón]propándinitrilu.

Taktiež sa zistilo, že kryštalografická čistota polymorfné formy I sa môže, ak je to potrebné, zlepšiť zahriatím získaného (-)-enantiomérskeho produktu pri teplote aspoň asi 70 °C za čas nevyhnutný na vytvorenie kryštalograficky

čistej polymorfné formy I. Výhodná teplota je typicky v rozmedzí 70 až 160 °C, výhodne 80 až 130 °C. Časová perióda je typicky v rozmedzí 1 až 48 hodín, prednostne 4 až 24 hodín. Toto spracovanie môže byť časťou postupu sušenia produktu a dá sa uskutočňovať vo vákuu.

Polymorfná forma I (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)feny]hydrazón]propándinitrilu je charakterizovaná röntgenovou kryštalografiou. Práškový röntgenový difraktogram polymorfné formy I v rozmedzí 3 až 33 2 θ je na obr. 1 a kryštalografické údaje v tabuľke 1.

Difrakčný obrazec sa meral zariadením na röntgenovú práškovú difrakciu (XRPD), Siemens D 500 (Siemens AG, Karlsruhe, Germany). Medená terčová röntgenová trubica (vlnová dĺžka 0,1541) pracovala s výkonom 40 kV x 40 mA. Na röntgenovú práškovú difrakčnú analýzu sa vzorky pripevnili voľným stláčaním okolo 500 mg prášku na špecifický cylindrický stupeň zo vzorky, ktorý má priemer 20 mm a výšku približne 2 mm. Matematické vyhodnotenie difrakčného obrazca sa uskutočňovalo pomocou softvéru Diffac AT V3.1. Hlavné charakteristiky difrakčných obrazcov ako 20-hodnôt a relatívne intenzity píkov sa uvádzali ako výstupné údaje.

Tabuľka 1

Röntgenové difrakčné uhly (20 ° θ) a príslušné hodnoty relatívnej intenzity (len % hodnoty > 5 %) polymorfné formy I.

Uhol 2 θ (°)	Relatívna intenzita (%)
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
27,5	64

Hodnoty relatívnej intenzity sa môžu značne meniť vzhľadom na rôznu orientáciu kryštálov. Preto sa hodnoty relatívnej intenzity uvedené v tabuľke 1 môžu považovať za reprezentatívne len napríklad pre nemikronizovaný prášok.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 je práškový röntgenový difraktogram v rozmedzí 3 až 33 2 θ polymorfné formy I (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)feny]hydrazón]propándinitrilu.

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 zohriala 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 NH₃. 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 zohriala 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 hydrogenuhlčitanu 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 zohriala 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 hydrogenuhlčitanu 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)-pyridazinón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu sa pridalo do 30 ml izopropyl-

alkoholu 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 soli enantiomérov kyseliny benzoovej. Pomer (+/-)-enantiomérov bol 74,11 : 25,5 %.

Príklad 5

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

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu 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)-pyridazinón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu 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)-pyridazinón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu 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)-pyridazinón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu 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)-pyridazinón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu 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)-pyridazinón

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu sa pridal 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 odobrala vzorka. Pomer enantiomérov soli kyseliny L-vínnej (-/+) bol 44 : 55 %.

Príklad 11

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

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

Príklad 12

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

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu sa pridal do 44 ml acetonitrilu a 0,75 g kyseliny L-vínnej. Zmes sa priviedla k varu a ochladila. Vzorka sa odobrala 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-pyridaziny)-fenzyl]hydrazón]propándinitril

(-)-6-(4-Aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinón, 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-pyridaziny)fenzyl]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 za horúca filtrovala. Zrazenina sa premyla 10 ml horúceho acetónu, ktorý sa pridal k filtrátu. Filtrát sa refluxoval 30 minút. 61 ml acetónu sa oddestillovalo 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. Produktom bola v podstate čistá kryštalická polymorfná forma I.

Príklad 14

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

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila tak ako v príklade 13 s tým rozdielom, že sušenie sa uskutočňovalo pri 100 °C 5 hodín. Produktom bola čistá kryštalická polymorfná forma I.

Príklad 15

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

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila tak ako v príklade 13 s tým rozdielom, že sušenie sa uskutočňovalo pri 120 °C 18 hodín. Produktom bola čistá kryštalická polymorfná forma I.

PATENTOVÉ NÁROKY

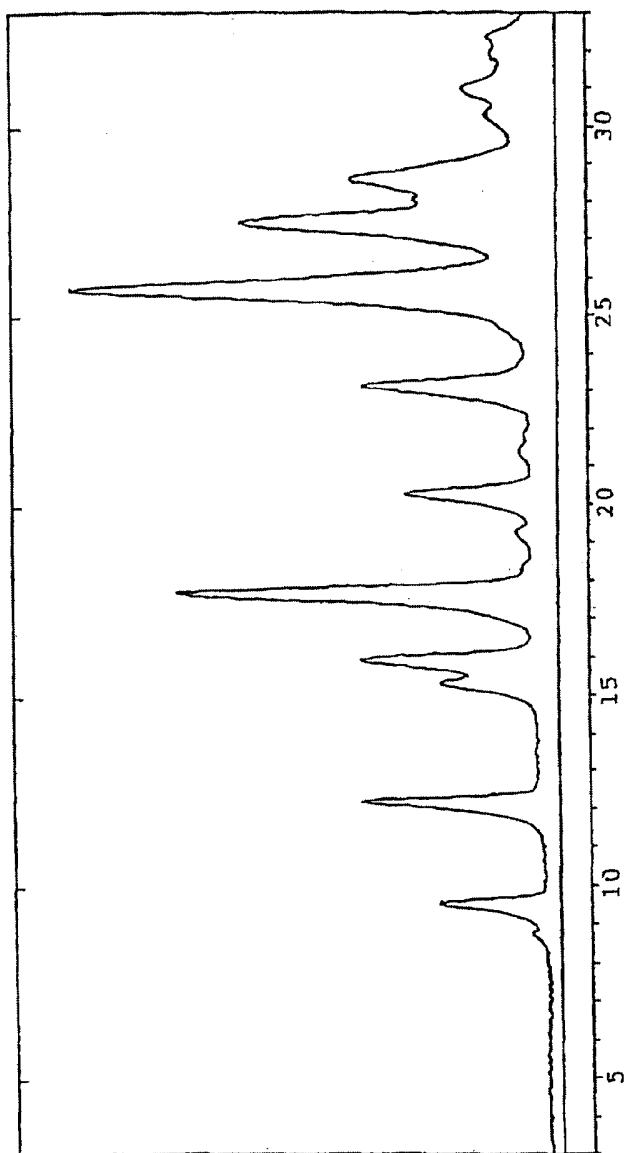
1. Spôsob optického štiepenia racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-metyl-3(2H)-pyridazinónu na enantioméry, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa kroky a) privedenie racemickej zmesi do kontaktu s kyselinou D- alebo L-vínnou v etylacetátovom rozpúšťadle, b) získanie kryštalickej soli a c) prípadne alkalizáciu soli za vzniku príslušnej voľnej zásady.

2. Spôsob podľa nároku 1, **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. a výhodnejšie približne 3 % hmotn. vody.

1 výkres

SK 285363 B6

1 / 1



OBR. 1

Koniec dokumentu