

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

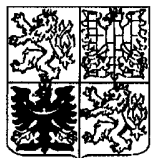
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3041-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9606474**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/FI97/00196**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/35841**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 237/04

(71) Přihlášovatel:

ORION-CORPORATION, Espoo, FI;

(72) Původce:

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) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby čistých enantiomerů
derivátů pyridazinonu**

(57) Anotace:

Je popsán způsob přípravy opticky v podstatě čistého /-/-[4-/1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl/-fenyl]]hydrazon]propa ndinitrilu z racemického meziprojektu 6-/4-aminofenyl/-4,5-dihydro-5-methyl-3/2H/-p yridazinonu. Konečný produkt je použitelný jako lék posilující srdce. Je popsána i nová krystalická polymorfní forma konečného produktu.

CZ 3041-98 A3

01-2098-98-če

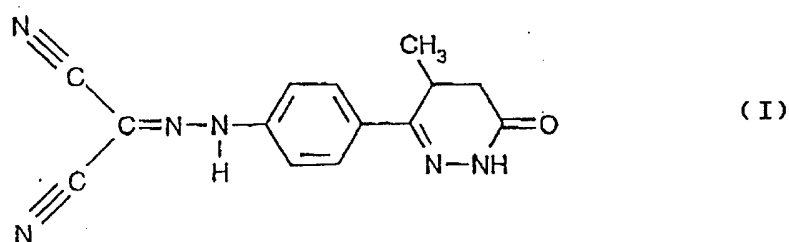
Způsob výroby čistých enantiomerů derivátu pyridazinonu

Oblast techniky:

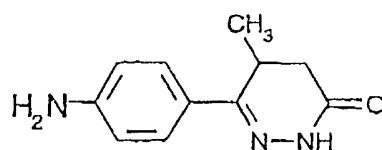
Předložený vynález se týká způsobu přípravy opticky aktivních enantiomerů [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu (I), zejména (-) enantiomeru vzorce (I). Dále se vynález týká nové krystalické polymorfni formy (-) enantiomeru.

Dosavadní stav techniky:

Racemická směs [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu (I) byla dříve popsána v evropském patentu EP-383449-B1 přihlašovatele. Bylo uvedeno, že sloučenina (I) je možná pro použití při léčení kognestivních selhání srdce, a má významnou na vápníku závislou vazbu na troponin.



Opticky aktivní enantiomery sloučeniny (I) byly dříve popsány v evropském patentu EP-565546-B1. Bylo uvedeno, kardiotonická účinnost převažuje díky (-) enantiomeru sloučeniny (I). Způsob přípravy čistého (-) enantiomeru (I) použitím opticky čistého (-) enantiomeru 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu (II) jako meziprojektu byl popsán také.



(II)

Racemická sloučenina (II) může být syntetizována postupy známými v literatuře (J. Med.Chem., 17, 273-281 (1974)). Rezoluce racemické sloučeniny (II) se však prokázala jako velmi obtížná, protože 4-aminoskupina v molekule je slabě bázická. Soli 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu s opticky aktivními kyselinami se na krystalizaci hydrolyzují snadněji zpět na sloučeninu (II) a na resolvující sloučeninu, která ruší postup štěpení na enantiomery nebo jej činí naprosto nemožným.

Separace čistých enantiomerů sloučeniny (II) na chirální HPLC-koloně byla popsána v evropské patentové přihlášce 208518. Tento postup však není použitelný v průmyslovém měřítku. Enantioselektivní sedmistupňová syntéza (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu vycházející z kyseliny (+)-2-chlorpropionové byla také v literatuře popsána (J.Org.Chem., 56, 1963 (1991)). Celkový výtěžek v tomto postupu je pouze 12 % poskytnutého (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu s optickou čistotou 97,2 %.

Ve výše zmíněném evropském patentu EP-565546-B1 bylo zjištěno, že racemický meziprodukt (II) může být štěpen na enantiomery zpracováním (II) s kyselinou L- nebo D-vinnou v přebytku 2-propanolu a znovuzískáním diastereomerní krystalické soli. Optická čistota produktu byla dále zvýšena rozpuštěním regenerovaného bazifikovaného produktu v dioxanu. Racemický zbytek krystalizoval z dioxanu a filtrát byl

odpařen do sucha za získání požadovaného čistého enantiomeru meziprojektu (II). Čistý (-) enantiomer (I) byl připraven dalším zpracováním (-) enantiomeru meziprojektu (II) dusitanem sodným a nitrilem kyseliny malonové za kyselých podmínek, jak je popsáno ve výše zmíněném evropském patentu EP-383449-B1.

I když tento poskytuje čistý (-) enantiomer sloučeniny (I), nezbytnost použití škodlivého dioxanu omezuje jeho použití v širokém měřítku. Proto je potřebné zlepšit postup přípravy čistého (-) enantiomeru sloučeniny (I).

Popis obrázků:

OBR.1 je práškový rentgenový difraktogram v rozmezí 3-33 2θ° polymorfni formy (I) (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitrilu.

Podstata vynálezu:

Nyní bylo zjištěno, že v podstatě čistý (-) enantiomer sloučeniny (-) může být mnohem vhodněji připraven, a bez dioxanu, pokud se štěpení na enantiomery provádí ve dvou různých stupních syntézy. Výchozí stupeň štěpení obsahuje štěpení racemického meziprojektu (II) a konečný stupeň štěpení obsahuje štěpení enantiomerně obohaceného konečného produktu (I). Rovněž bylo zjištěno, že výsledkem výchozího stupně štěpení je vyšší optická čistota meziprojektu (II), pokud se použije jako rozpouštědlo namísto 2-propanolu ethylacetát. Dále bylo zjištěno, že menší složka v částečně obohacené enantiomerní směsi konečného produktu (I) může vykrystalizovat z acetonu.

Předložený vynález tedy poskytuje způsob přípravy opticky v podstatě čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitrilu, kdy postup zahrnuje kroky:

a) štěpení racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu vysrážením se štěpící (resolvující) kyselinou za přítomnosti rozpouštědla,

b) zpracování znovuzískaného 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu, který je obohacený v (-) enantiomeru dusitanem sodným a malononitrilem,

c) uvedení získaného [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitrilu, který je obohacený v (-) enantiomeru, do kontaktu s acetonem,

d) odstranění sraženiny,

e) odebrání z matečné kapaliny ze stupně d) opticky v podstatě čistého (-) [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu krystalizací.

Dále poskytuje předložený vynález způsob přípravy opticky v podstatě čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu, přičemž postup zahrnuje kroky:

a) suspendování [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitrilu, který je obohacený (-) enantiomerem v acetonovém rozpouštědle,

b) odstranění sraženiny,

c) odebrání z matečné kapaliny ze stupně b) opticky v podstatě čistého (-) [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu krystalizací.

Předložený vynález také poskytuje způsob optického štěpení na enantiomery racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu, kdy postup zahrnuje kroky:

a) uvedení do kontaktu racemické směsi s D- nebo L-vinnou kyselinou v ethylacetátovém rozpouštědle,

b) odebrání krystalické soli, a

c) popřípadě bazifikaci soli za vzniku odpovídající volné báze.

Dále předložený vynález poskytuje novou krystalickou

polymorfni formu I (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu, a postupy její přípravy.

Podrobný popis

Termín "opticky v podstatě čistý" označuje optickou čistotu nad asi 90 %, výhodně nad 95 %, a ještě výhodněji nad 99 %, vyjádřeno jako procento enantiomerního přebytku. Termín "rozklad" a "štěpení na enantiomery" jsou míněny jako dosahující úplné nebo částečné separace dvou optických enantiomerů.

Podle předloženého vynálezu se racemická sloučenina (II) výhodně štěpí reakcí racemické směsi (II) s D- nebo L-vinnou kyselinou v ethylacetátovém rozpouštědle. Výhodně obsahuje ethylacetátové rozpouštědlo od 0 do asi 6 % hmotn., výhodně od 2 do 4 % hmotn., výhodněji kolem 3 % hmotn. vody. Výhodné je použití kyseliny D- nebo L-vinné a sloučeniny (II) v asi ekvimolárních množstvích. Diastereomerní soli (-) (6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu s kyselinou D-vinnou nebo odpovídajícího (+) (6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu s kyselinou L-vinnou krystalizují z ethylacetátu v dobrém výtěžku. Krystalická diastereomerní sůl může být filtrována a volná báze uvolněna bazifikací soli například s roztokem uhličitanu draselného nebo amoniakem. Matečná kapalina může být po filtraci regenerována a dále zpracována, aby se získal enantiomer, který nebyl dříve odstraněn vysrážením. Zpracování může zahrnovat například chlazení matečné kapaliny a získání výsledné krystalické diastereomerní soli.

Obvykle obsahuje produkt získaný výše popsáním postupem kolem 90 % hmotn. požadovaného enantiomeru (I). Čistota produktu může být zvýšena na asi 96 % hmotn. rekrytalizací. Výhodným rozpouštědlem rekrytalizace je acetonitril. Například produkt, který je obohacen v (-) enantiomeru,

rekrytalizuje přidáním produktu do acetonitrilového rozpouštědla, refluxováním směsi a filtrací sraženiny. Filtrát je koncentrován, pokud je to nezbytné, a ochlazen, aby krystalizoval (-) enantiomer sloučeniny (II)..

Na základě porovnání lze vyvodit, že postupem štěpení podle EP 565546-B1, který zahrnuje zpracování (II) s kyselinou L- nebo D- vinnou v přebytku ve 2-propanu, se získá produkt obsahující méně než 70 % hmotn. požadovaného enantiomeru sloučeniny (II), pokud není produkt dále zpracován s dioxanem.

Částečného štěpení sloučeniny (II) může být dosaženo, jak je doloženo příklady, pokud se použije jiných systémů rozpouštědel, než ethylacetátu. Tato rozpouštědla zahrnují isopropanol, isobutanol, isopropylacetát, butylacetát, aceton a acetonitril. Také výsledkem použití jiných resolvujících kyselin, než je kyselina D- nebo L-vinná, může být částečné štěpení sloučeniny (II), například kyseliny benzoové nebo kyseliny sírové. Nicméně postup podle vynálezu s použitím kyseliny D- nebo L-vinné v ethylacetátu nebo vodném ethylacetátovém rozpouštědle poskytuje vyšší optické čistoty sloučeniny (II).

Konečný produkt (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitril (I) je připraven z 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonového meziprojektu (II), který je obohacen (-) enantiomerem tím, že se ponechá reagovat meziprojekt s dusitanem sodným a malononitrilem za kyselých podmínek, jak je popsáno v EP 383449-B1. Potom se získá sloučenina (I), která je obohacena v (-)enantiomeru.

Bylo zjištěno, že menší složka v částečně obohacené enantiomerní směsi sloučeniny (I) může být odfiltrována z acetonu odcházejícího ze zbytku větší složky v roztoku. To umožňuje opětovné získání v podstatě čistého (-)enantiomeru

sloučenin (I) z matečného roztoku krystalizací.

Proto, aby se připravil v podstatě čistý (-) enantiomer (I) dříve získané sloučeniny (I), který je obohacen v (-) enantiomeru, suspenduje se v acetonovém rozpouštědle, které přednostně obsahuje do 2 % hmotn. vody. Směs se refluxuje a sraženina se odfiltruje. Potom se filtrát koncentruje, pokud je to nezbytné, a ochladí se na asi 0-(-5)°C. Získá se vysrážený krystalický (-) enantiomer (I). Produkt obvykle obsahuje více než 99 % hmotn. požadovaného (-) enantiomeru sloučeniny (-) a je tudíž vhodný pro použití jako léčivo.

Enantiomerní čistoty produktů byly stanoveny vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Enantiomery sloučeniny (II) byly odděleny použitím chirální kolony typu celulozy (Chiralcel OJ 25 x 0,46 cm). Mobilní fáze sestávala z ethanolu. Rychlost průtoku byla 0,5 ml/min. Enantiomery sloučeniny (I) byly odděleny použitím β -cyklodextrinové kolony (Cyclobond I Beta, 4,6 x 250 mm). Mobilní fáze sestávala z 36 % methanolu ve vodě, pufované na pH 6,0 1% triethylamonium acetátem. Rychlost průtoku byla 0,8 ml/min.

Dále bylo zjištěno, že výše popsané postupy přípravy v podstatě čistého (-) enantiomeru sloučeniny (I) poskytují novou krystalograficky čistou polymorfní formu (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]-hydrazon]propandinitrilu, zde označovanou, z hlediska vhodnosti, jako polymorfní forma I. Podstatnou výhodou polymorfní formy I je její vyšší disoluční rychlost ve vodě. Z tohoto důvodu je polymorfní forma I zejména vhodná ve farmaceutických přípravcích (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]-hydrazon]propandinitrilu.

Rovněž bylo zjištěno, že krystalografická čistota polymorfní formy I může být, pokud je to nezbytné, zlepšena zahřátím získaného (-)enantiomerního produktu při teplotě alespoň asi 70 °C po časovou periodu nezbytnou k vytvoření

krystalograficky čisté polymorfni formy I. Výhodná teplota je typicky v rozmezí 70-160 °C, výhodně 80-130 °C. Časová perioda je typicky v rozmezí 1-48 h, přednostně 4-24 h. Toto zpracování může být částí postupu sušení produktu a lze jej provádět ve vakuu.

Polymorfni forma I (-)-[[4- -(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu je charakterizována rentgenovou krystalografií. Práškový rentgenový difraktogram polymerní formy I v rozmezí 3-33 2 θ je na obr. 1. a krystalografická data v tabulce 1.

Difrakční obrazec byl měřen zařízením pro rentgenovou práškovou difrakci (XRPD), Siemens D 500 (Siemens AG, Karlsruhe, Germany). Měděná terčová rentgenová trubice (vlnová délka 0,1541) pracovala o výkonnosti 40 kV x 40 mA. Pro rentgenovou práškovou difrakční analýzu byly vzorky připevněny volným stlačováním kolem 500 mg prášku na specifický cylindrického stupeň ze vzorku, který má průměr 20 mm a výšku přibližně 2 mm. Matematické zhodnocení difrakčního obrazce se provádělo za pomoci softwaru Diffrac AT V3.1. Hlavní charakteristiky difrakčních obrazců jako 2 θ -hodnot a relativní intenzity píků byly uváděny jako výstupní data.

Tabulka 1

Rentgenové difrakční úhly ($2\theta^\circ$) a odpovídající hodnoty relativní intenzity (pouze %hodnoty ≥ 5 %) polymerní formy I.

2 θ úhel ($^\circ$)	Relativní 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 relativní intenzity se mohou značně měnit vzhledem k různé orientaci krystalů. Proto hodnoty relativní intenzity, uvedené v tabulce 1, mohou být považovány jako reprezentativní pouze pro např. nemikronizovaný prášek.

Následující příklady jsou předkládány pro další ilustraci vynálezu.

Příklady provedení:

PŘÍKLAD 1

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

100 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu bylo přidáno do 2997 ml ethylacetátu, 94,4 ml vody, 77,7 g kyseliny D-vinné a 1,0 g D-vinné soli (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu

pod dusíkem. Směs byla míchána při teplotě místnosti po 1,5 h. Potom byla směs ohřáta na 65 °C a míchána po 2 h. Horká sraženina byla filtrována a promyta 561 ml ethylacetátu. Sraženina byla smísena se 400 ml vody a pH směsi bylo upraveno na 9-10 pomocí NH₃. Směs byla ochlazená na 0 °C a míchána po 2 h. Sraženina byla filtrována, promyta třikrát 322 ml studené vody a sušena ve vakuu při 50 °C. Výtěžkem bylo 35 g a poměr (+/-) enantiomerů 93/7. Produkt (35 g) byl dále přidán do 777 ml acetonitrilu a 2,0 g celitu pod dusíkem. Horká sraženina byla filtrována a promyta 33 ml acetonitrilu, který byl přidán do filtrátu. 253 ml acetonitrilu bylo destilováno z filtrátu a získaná směs byla ochlazená na -5 °C. Sraženina byla filtrována, promyta 76 ml acetonitrilu a sušena ve vakuu při 50 °C. Výtěžek byl 24,5 g. Poměr (-/+ enantiomerů byl 96/4 %.

PŘÍKLAD 2

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

50 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu bylo přidáno do 1500 ml ethylacetátu, 46 ml vody, 37,5 g kyseliny D-vinné a 1,0 g D-vinné soli (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu. Směs byla míchána při teplotě místnosti po 1,5 h. Potom byla směs ohřáta na 65 ± 3 °C a míchána po 3 h. Sraženina byla odfiltrována horká a promyta 116 ml ethylacetátu při teplotě místnosti. Sraženina byla smísena s 200 ml vody o teplotě místnosti a pomalu bylo přidáváno 44 g hydrogenuhličitanu draselného v 90 ml vody. Bylo pozorováno, že pH je nad 9,0. Směs byla ochlazená na 0 ± 3 °C a míchána po 2 h. Sraženina byla odfiltrována, promyta třikrát 120 ml studené vody, sušena ve vakuu při 50 ± 5 °C. Výtěžek 17,87 g. Poměr (-(+ enantiomerů byl 90,7/8,6 %.

PŘÍKLAD 3

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

50 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu bylo přidáno do 1500 ml ethylacetátu, 45 ml vody, 37,3 g kyseliny L-vinné. Směs byl ohřáta na 60 °C a míchána po 2 h. Sraženina byla filtrována a filtrát byl ochlazen na -10 °C a udržován při této teplotě po 2 h. Sraženina, která krystalizovala z filtrátu, byla filtrována a sušena ve vakuu při 50 °C. Sraženina byla smísená s 200 ml vody při teplotě místnosti a pomalu bylo přidáváno 43 g hydrogenuhličitanu draselného v 90 ml vody. Bylo pozorováno, že pH je nad 9,0. Směs byla ochlazená na 0 °C a míchána po 2 h. Sraženina byla odfiltrována, promyta třikrát 120 ml studené vody, sušena ve vakuu při 50 ± 5 °C. Výtěžek 20,61 g. Poměr (-/+) enantiomerů byl 78,7/21,2 %.

PŘÍKLAD 4

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 30 ml isopropanolu a 0,6 g kyseliny benzoové. Směs byla uvedena do varu až do rozpuštění a ochlazená na teplotu místnosti, kdy produkt krystalizoval. Krystalický produkt byl filtrován a byl stanoven poměr solí enantiomerů kyseliny benzoové. Poměr (+/-) enantiomerů byl 74,1 / 25,5 %.

PŘÍKLAD 5

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 30 ml isopropanolu a 0,48 g koncentrované kyseliny sírové. Směs byla uvedena do varu a ochlazená na teplotu místnosti. Krystalický produkt byl filtrován a byl stanoven poměr enantiomerů síranových solí.

Poměr (-/+) enantiomerů byl 65,1 / 34,9 %.

PŘÍKLAD 6

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

5 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu bylo přidáno do 75 ml ethylacetátu, 3,1 ml vody a 3,73 g kyseliny vinné. Směs byla ponechána ve varu po 3,5 h, sraženina byla filtrována a filtrát byl ochlazen na -10 °C. Sraženina, která krystalizovala z filtrátu, byla filtrována a sušena ve vakuu při 50 °C. Výtěžek 2,86 g. Poměr enantiomerů solí kyseliny vinné (-/+) 72/27 %.

PŘÍKLAD 7

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 20 ml isobutanolu a 0,75 g kyseliny L-vinné. Směs byla uvedena do varu a ochlazená. Vzorek byl odebrán ihned, jak začala krystalizace (při 64 °C). Poměr enantiomerů solí kyseliny L-vinné (-/+) 53/46 %. Do směsi bylo přidáno 0,6 ml vody, směs byla uvedena do varu, ochlazená a vzorek byl odebrán při začátku krystalizace (při 64 °C). Poměr enantiomerů L-vinanových solí (-/+) 60/40 %. Opět bylo přidáno do směsi 0,6 ml vody a předchozí postup byl opakován. Produkt začal krystalizovat při 46 °C. Poměr enantiomerů L-vinanových solí (-/+) 56/44 %.

PŘÍKLAD 8

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 60 ml isopropylacetátu a 0,75 g kyseliny L-vinné. Směs byla uvedena do varu a vzorek

byl odebrán z nerozpuštěné sraženiny . Poměr enantiomerů solí kyseliny L-vinné (-/+) 44/56 % . Do směsi byly přidány 1,2 ml vody, načež se sraženina rozpustila. Směs byla ochlazená a vzorek byl odebrán při začátku krystalizace (při 68 °C). Poměr enantiomerů L-vinanových solí (-/+) 24/76 % .

PŘÍKLAD 9

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 50 ml ethylacetátu, 0,75 g kyseliny L-vinné a A) 0,5, B) 1,0 nebo C) 1,5 ml vody. Směs byla uvedena do varu a ochlazená. Směs byla filtrována a vzorek byl odebrán ze sraženiny a z filtrátu na začátku krystalizace. Poměr enantiomerů solí kyseliny L-vinné (-/+) :

	Sraženina	Filtrát	Teplota krystalizace, °C
A)	29/71	66/30	52
B)	22/77	65/32	54
C)	20/80	85/13	50

PŘÍKLAD 10

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 50 ml butylacetátu a 0,75 g kyseliny L-vinné. Směs byla uvedena do varu a ochlazená. Směs byla filtrována a vzorek byl odebrán ze sraženiny a z filtrátu na začátku krystalizace (64 °C). Poměr enantiomerů solí kyseliny L-vinné (-/+) 44/55 % .

PŘÍKLAD 11

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 10 ml acetonu a 0,75 g kyseliny L-vinné. Směs byla zahřívána až do rozpuštění (54 °C) a ochlazena na 0 °C. Vzorek byl odebrán ze sraženiny. Poměr enantiomerů solí kyseliny L-vinné (-/+) 49/42 %.

PŘÍKLAD 12

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

1 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu byl přidán do 44 ml acetonitrilu a 0,75 g kyseliny L-vinné. Směs byla uvedena do varu a ochlazena. Vzorek byl odebrán ze sraženiny na začátku krystalizace. Poměr enantiomerů solí kyseliny L-vinné (-/+) 43/50 %.

PŘÍKLAD 13

(-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitril

(-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon, získaný v příkladu 2, s (-/+) štěpením na enantiomery v % 96/4, byl zpracován s dusitanem sodným a malononitrilem, jak je popsáno v evropském patentu EP - 383 449. 10 g získaného (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitrilu s (-/+) štěpením v % 69/4 bylo přidáno do 150 ml acetonu, 0,9 ml vody, 0,2 g aktivního uhlíku a 0,4 g celitu. Směs byla refluxována po 1 h a horká filtrována. Sraženina byla promyta 10 ml horkého acetonu, který byl přidán do filtrátu. Filtrát byl refluxován po 30 min. 61 ml acetonu bylo destilováno z filtrátu a zbývající směs byla ochlazena na 0-(-5) °C. Směs byla filtrována

a promyta 10 ml chladného acetonu. Krystalický produkt byl sušen ve vakuu při 50 °C. Produkt obsahoval přes 99 % požadovaného (-) enantiomeru a výtěžek byl 6,8 mg. Produktem byla v podstatě čistá krystalická polymorfní forma I.

PŘÍKLAD 14

(-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitril

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena jako v příkladu 13 s tím rozdílem, že sušení probíhalo při 100 °C po 5 h. Produktem byla čistá krystalická polymorfní forma I.

PŘÍKLAD 15

(-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitril

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena jako v příkladu 13 s tím rozdílem, že sušení probíhalo při 120 °C po 18 h. Produktem byla čistá krystalická polymorfní forma I.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy opticky v podstatě čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitrilu v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kroky:

a) štěpení racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu vysrážením se štěpicí kyselinou za přítomnosti rozpouštědla,

b) zpracování získaného 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu, který je obohacený v (-) enantiomeru, s dusitanem sodným a malononitrilem,

c) uvedení získaného [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-fenyl]hydrazon]propandinitrilu, který je obohacený v (-) enantiomeru, do kontaktu s acetonem,

d) odstranění sraženiny,

e) odebrání z matečné kapaliny ze stupně d) opticky v podstatě čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu krystalizací.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlem je ethylacetát, isopropanol, isobutanol, isopropylacetát, butylacetát, aceton nebo acetonitril.

3. Způsob podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlem je ethylacetát.

4. Způsob podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo obsahuje do 6 % hmotn., výhodně 2 až 4 % hmotn., výhodněji kolem 3 % hmotn. vody.

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že štěpící kyselinou je kyselina D- nebo L-vinná.

6. Způsob přípravy opticky v podstatě čistého

(-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridaziny]fenyl]-hydrazon]propandinitrilu v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje kroky:

a) suspendování [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridaziny]fenyl]-hydrazon]propandinitrilu, který je obohacený (-) enantiomerem, v acetonovém rozpouštědle,

b) odstranění sraženiny,

c) odebrání z matečné kapaliny ze stupně b) opticky v podstatě čistého (-) [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridaziny]fenyl]-hydrazon]propandinitrilu krystalizací.

7. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že acetonové rozpouštědlo obsahuje do 2 % hmotn. vody.

8. Způsob optického štěpení na enantiomery racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu v y z n a č u j í c í s e t í m , že postup zahrnuje kroky:

a) uvedení do kontaktu racemické směsi s D- nebo L-vinnou kyselinou v ethylacetátovém rozpouštědle,

b) odebrání krystalické soli, a

c) popřípadě bazifikaci soli za vzniku odpovídající volné báze.

9. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlo obsahuje do 6 % hmotn., výhodně 2 až 4 % hmotn., výhodněji kolem 3 % hmotn. vody.

10. Krystalická polymorfni forma I (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu vyznačující se rentgenovým difrakčním obrazcem s následujícími pozicemi píků:

2θ úhel (°)
8,7
9,5
12,2
15,4
15,9
17,7
18,4
19,2
20,3
21,4
21,8
23,1
24,6
25,7
27,4

11. Způsob přípravy krystalické polymorfni formy I podle nároku 10 vyznačující se tím, že zahrnuje přípravu opticky v podstatě čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu podle některého z nároků 1 až 7, a, pokud je to nutné, zahřívání produktu při teplotě alespoň 70 °C.

12. Způsob přípravy krystalické polymorfni formy I podle nároku 10 vyznačující se tím, že zahrnuje zahřívání opticky v podstatě čistého (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazon]propandinitrilu, který je směsí polymorfni formy I a jiné další polymorfni formy, při teplotě alespoň 70 °C po časovou periodu nezbytnou k vytvoření čisté polymorfni formy I.

180199

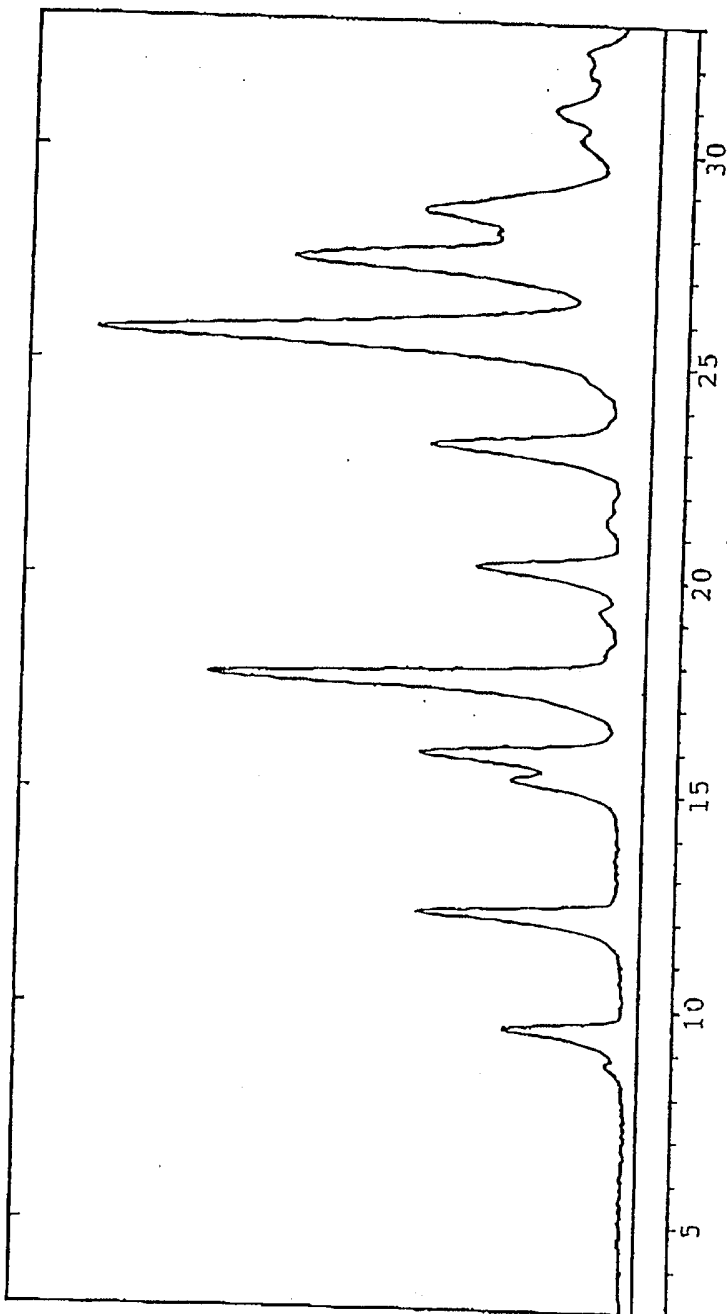


FIG. 1