ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

266 560

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 491/107
C 07 D 311/04

(21) PV 8271-83
(22) Přihlášeno 09 11 83

(30) Právo přednosti od 10 11 82
US (440 686, 440 641, 440 657)

(40) Zveřejněno 11 04 89
(45) Vydáno 15 10 90

(72) Autor vynálezu
CUE BERKELEY WENDELL JR., GALES FERRY, HAMMEN PHILIP DIETRICH, EAST LYME, MASSETT STEPHEN SARGENT, GROTON, MOORE BERNARD SHIELDS, WATERFORD, SYSKO ROBERT JOHN, NIANTIC, CONNECTICUT (US)

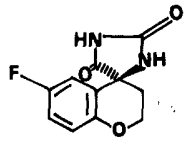
(73) Majitel patentu
PFIZER INC., NEW YORK, New York (US)

(54) **Způsob přípravy sorbinilu**

(57) Sorbinil se připravuje optickou resolucí racemického 2,3-dihydrospiro-6-fluor-[4H-1-benzopyran-4,4´-imidazolidin]-2´,5´--dionu přímou resolucí přes (-)-3-aminomethylpinanovou sůl sorbinilu. Sorbinil je účinným inhibitorem aldos reduktasy a lze ho užít při léčení komplikací u diabetes mellitus.

CS 266 560 B2

S-6-fluorspirol-[chroman-4,4´-imidazolidin]-2´,5´-dion, také nazývaný S-2,3-dihydro-6--fluorspiro-[4H-1-benzopyran-4,4´-imidazolidin]-2´,5´-dion (U.S.A.N.: sorbinil) vzorce I



(I)

je vysoce účinným inhibitorem aldos reduktasy, který má zejména význam při účinné kontrole chronických komplikací diabetes mellitus (Sarges US patent č. 4 130 714). Předložený vynález se týká zlepšeného postupu pro přípravu sorbinilu a meziproduktů používaných při tomto zlepšeném postupu.

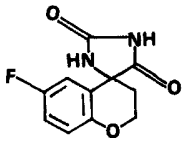
Až dosud se sorbinil připravoval resolucí racemického 2,3-dihydro-6-fluorspiro[4H--1-benzopyran-4,4´-imidazolidin]-2´,5´-dionu použitím vysoce toxického brucinu jako resolučního činidla ve velkém objemu rozpouštědla (US patent 4 130 714).

S překvapením bylo nyní nalezeno, že resoluci racemátu lze provádět přímo přes (-)-3--aminomethylpinanovou sůl sorbinilu. Dobré výtěžky sorbinilu se získají s daleko nižšími objemy rozpouštědla a současně se odstranilo použití vysoce toxického resolučního činidla. Účinnost postupu se dále zvýšila isolací nežádoucího enantiomeru z matečných louhů a recyklisací čerstvého racemátu přes prekursor 6-fluor-6-chromanon.

Sorbinil byl také nedávno připraven alternativní syntézou, ve které požadovaná chiralita je zaváděna během syntetického sledu (Sarges US patent č. 4 286 098).

Předmětem předloženého vynálezu je postup pro přípravu sorbinilu nebo jeho farmaceuticky vhodné kationtové soli, který se vyznačuje tím, že se

a) krystaluje (-)-3-aminomethylpinanová sůl sorbinilu z roztoku racemického hydantoinu vzorce II



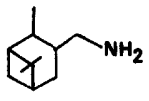
(II)

a

b) tato aminopinanová sůl se převede na sorbinil nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

Předložený vynález dále zahrnuje jako meziprodukty získané chirální soli sorbinilu s aminy, kde uvedený chirální amin je vybraný ze skupiny zahrnující (-)-3-aminomethylpinan, (+)-3-aminomethylpinan, (-)-2-amino-2-norpinan a chinin. Zejména cenné jsou ty soli aminů, které jsou isolovatelné v krystalické formě, jako jsou například (-)-3-aminomethylpinanová sůl a chininová sůl sorbinilu.

3-aminomethylpinan má strukturní vzorec



Postup podle vynálezu se snadno provádí. Pro přípravu sorbinilu přímou resolucí se racemát suspenduje nebo rozpustí v rozpouštědle, s výhodou v nižším alkanolu nebo ve směsi nižších alkanolů, zahřátím na 50 až 90 °C. Výhodným rozpouštědlem je směs methanolu a isopropanolu v poměru asi 1:1 objemově, s výhodou se provede zahřátí k teplotě varu (asi 69 až 71 °C). K horké suspenzi nebo roztoku se přidá v podstatě jeden molární ekvivalent (-)-3-aminomethylpinanu s výhodou rozpuštěný v části rozpouštědla a získá se tak roztok

diastereomerních solí. Amoniová sůl se pomalu ochladí na asi 0 až 5 °C a vzniklé krystalické pevné látky se po určitou dobu před isolací běžným způsobem granulují. Takovéto pomalé chlazení a granulace minimalizují oklusi nežádoucí diastereomerní soli. Objem rozpouštědla se vybírá tak, aby se získala sůl sorbinilu v co možno největším množství a současně se minimalisovalo množství této nežádoucí enantiomerní soli, pak se tato snadno odstraní případnou rekrystalisací ze stejného alkanolu nebo směsi alkanolů. (-)-3-aminomethylpinanová sůl sorbinilu se pak převede na sorbinil nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl standardními metodami známými v oboru. Například amoniová sůl se roztřepe mezi alespoň jeden ekvivalent vodné kyseliny a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, sorbinil se oddělí zahuštěním organické fáze nebo/a přidáním látky, ve které se sorbinil nerozpouští. Jestliže je žádoucí farmaceuticky vhodná sůl s kationtem, sorbinil se extrahuje zpět do vody obsahující v podstatě jeden ekvivalent kationtu ve formě báze (například NaOH, KOH, NH_4OH) a sůl se isoluje z vodné fáze zahuštěním nebo mrazovou sublimací.

Racemický 6-fluorspiro[4H-1-benzopyran-4,4´-imidazolin]-2´,5´-dion požadovaný pro postup podle předloženého vynálezu se připraví z 6-fluor-4-chromanonu postupem podle Sargese, US patent č. 4 130 714. Výtěžek celkového postupu se značně zvýší isolací enantiomeru sorbinilu (obvykle také obsahujícího racemát) z matečných louhů. Tento se recykluje přes 6-fluor-4-chromanon a připraví se další racemát vhodný pro optickou resoluci sorbinilu.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech. Rozumí se však, že vynález není omezen na určité detaily v těchto příkladech.

P ř í k l a d 1

Sorbinil přes (-)-3-aminomethylpinanovou sůl

(-)-3-aminomethylpinan hydrochlorid, 9,5 g (46,6 mmol), ethylacetát (186 ml) a 1N NaOH (93 ml) se intensivně míchá 10 minut. Organická fáze se oddělí, promyje jednou 93 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a stripováním se získá (-)-3-aminomethylpinanová volná báze ve formě oleje 7,75 g (99 %) $[\alpha]_D^{25}$ = -54,85 (c = 1, methanol), která se pak rozpustí v 20 ml methanolu.

Racemický 6-fluorspiro[4H-1-benzopyran-4,4´-imidazolidin]-2´,5´-dion (10,0 g, 42,3 mmol) se rozpustí ve 214 ml 2-propanolu a 194 ml methanolu, zahřívá k varu pod zpětným chladičem a k tomuto roztoku se přidá výše připravený roztok aminu, přičemž vznikne čirý roztok při teplotě varu 71 °C. Roztok se pomalu ochladí (krystalizace započne při 27 °C) a míchá se 6 hodin při teplotě místnosti. Surová (-)-3-aminomethylpinanová sůl sorbinilu se isoluje filtrací. Po vysušení ve vakuu při 40 °C se získá 6,81 g, t.t. 127,5 až 196 °C (rozklad). $[\alpha]_D^{25}$ = 8,2° (c = 1, methanol). Výtěžek 79,6 %. Matečné louhy se odpaří k suchu a získá se surová (-)-3-aminomethylpinanová sůl enantiomeru sorbinilu, přičemž hlavní příměsí je (-)-3-aminomethylpinanová sůl sorbinilu.

Surová sorbinilová sůl (6,7 g) se rozpustí při teplotě varu v 80,4 ml směsi methanolu a isopropanolu 1:1, pomalu se ochladí na teplotu místnosti a vzniklé pevné podíly se granulují 2 hodiny. Vyčištěná sůl se isoluje filtrací, promyje 4 ml směsi methanolu a isopropanolu 1:1 a vysuší ve vakuu při 40 °C. Výtěžek 4,42 g, t.t. 119 až 208 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{25}$ = +3,9° (c = 1, methanol). Výtěžek 66 %.

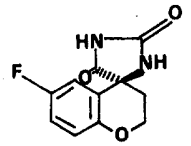
Vyčištěná sůl (4,33 g, 10,7 mmol) se roztřepe ve směsi 107,5 ml ethylacetátu a 53,8 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí, promyje jednou 54 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, jednou 54 ml vody a jednou 54 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje, odpaří ve vakuu na kaši, která se odpaří třikrát s 50 ml ethylacetátu na konečný objem 12 ml, granuluje 3 hodiny, přefiltruje a suší ve vakuu při 40 °C. Výtěžek sorbinilu 2,18 g, t.t. 234 až 242 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +51,2° (c = 1, methanol). Výtěžek 86,2 %. Alternativně suchá organická fáze se extrahuje s ekvivalentem 1N NaOH. Extrakt se oddělí a mrazově sublimuje na sodnou sůl sorbinilu.

Výše připravené vodné vrstvy z isolace sorbinilu (226 ml) se spojí se 113 ml dichlormethanu a 25 % NaOH se upraví pH na 10,0. Vodná fáze se oddělí a extrahuje 55 ml čerstvého dichlormethanu. Dichlormethanová fáze se spojí, odpaří ve vakuu na 60 ml, promyje jednou 30 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se (-)-3-aminomethylpinan ve formě oleje, 1,58 g, $[\alpha]_D^{25}$ = -55,5° (c = 1, methanol).

Sorbinil se dále čistí rozpuštěním ve 20 ml horkého ethanolu, zahuštěním na 1/2 objemu a 4hodinovou granulací při teplotě místnosti. Vyčištěný sorbinil se odfiltruje a suší ve vakuu při 40 °C. Získá se 1,82 g, t.t. 234 až 241,5 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = +53,1. Výtěžek 91 %, celkový výtěžek 41,2 %.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

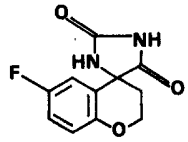
Způsob přípravy sorbinilu vzorce I



(I)

nebo jeho farmaceuticky vhodné kationtové soli, vyznačený tím, že se

a) krystaluje (-)-3-aminomethylpinanová sůl sorbinilu z roztoku racemického hydantoinu vzorce II



(II)

b) tato aminopinanová sůl se převede na sorbinil nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

Severografia, n. p., MOST Cena 2,40 Kčs