

(11) *Número de Publicação:* PT 93145 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07B057/00 A

C07D405/04 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) *Data de depósito:* 1990.02.14

(30) *Prioridade:* 1989.02.15 DE 3904496

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.08.31

(45) *Data e BPI da concessão:*
01/96 1996.01.15

(73) *Titular(es):*

MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250 6100 DARMSTADT 1
DE

(72) *Inventor(es):*

RALF M. DEVANT DE

(74) *Mandatário(s):*

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DOS ENANTIÓMEROS DE UM DERIVADO DE BENZOPIRANO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Wifama

P.I. Nº 93 145

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

PARA

"PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DOS ENANTIÓMEROS DE UM DERIVADO
DE BENZOPIRANO"

que apresenta

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, alemã,
industrial, com sede em D-6100 Darmstadt, República Federal
da Alemanha

R e s u m o

A presente invenção refere-se a um processo para a separação dos enantiómeros de um derivados de benzopirano, o trans-3-hidroxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-1-il)-2H-1-benzopirano-6-carbonitrilo (1), o qual compreende os passos que consistem em se dissolver o composto racémico I, conjuntamente com uma reduzida quantidade do composto (-)-I [ou (-)-I] num dissolvente ou numa mistura de dissolventes inertes, se inocular a solução com cristais gérmen de (-)-I [ou (+)-I], se isolar o composto (-)-I [ou (+)-I] precipitado, se dissolver no filtrado mais compostos racémico I, se inocular com (+)-I [ou (-)-I], se isolar o composto (+)-I [ou (-)-I] precipitado e, se desejado, se repetir este ciclo de cristalização uma ou várias vezes.

A presente invenção refere-se a um processo para a separação de enantiómeros de trans-3-hidroxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-

Wifama²

-4-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-1-il)-2'-l-benzopirano-5-carbonitrilo [trans-2,2-dimetil-4-(2-piridon-1-il)-6-ciano-cromano-3-ol; "I"⁷].

A substância racêmica I, uma mistura de ambos os enantiômeros, é conhecida por intermédio da memória descritiva da Patente Alemã DE-A-3 644 094. Encontram-se aí também indicações de acordo com as quais se podem separar nos seus enantiômeros compostos de uma determinada fórmula geral que abrange também o composto de fórmula I segundo métodos em si conhecidos. Todavia, não são ali referidos dados experimentais mais pormenorizados para a preparação dos enantiômeros (+)-I e (-)-I a partir do composto I.

É possível separar o composto I por formação de derivados com reagentes quirais e, em seguida, realizar uma cristalização fraccionada. Em particular, pode-se fazer reagir o composto I com isocianatos quirais, obtendo-se os correspondentes uretanos, por exemplo, com (+)-isocianatos de l-feniletilo ou (-)-isocianato de l-feniletilo com obtenção dos correspondentes l-feniletiluretanos; estes podem em seguida ser submetidos a cristalização fraccionada e cada um dos dois diastereómeros assim obtidos pode depois ser hidrolisado.

Estes processos de separação química dos enantiômeros têm contudo na prática grandes inconvenientes. Assim, são necessários reagentes auxiliares caros; a separação exige duas reações químicas adicionais.

A invenção tem como objectivo proporcionar um processo para a separação dos enantiômeros do composto I que não possui os inconvenientes do referido processo, ou que os possui apenas de forma muito atenuada. Este problema foi solucionado pela descoberta do presente processo de "Crystallization by Entrainment" (cristalização por arrastamento).

Wifano³

Por conseguinte, constitui o objecto da presente invenção um processo para a separação dos enantiómeros do composto I, o qual é caracterizado pelo facto de se dissolver o composto racémico I conjuntamente com uma pequena quantidade de $(-)-I$ [ou $(+)-I$] num dissolvente ou numa mistura de dissolventes inertes, se semear a solução com um cristal gérmen de $(-)-I$ [ou $(+)-I$], se isolar o composto $(-)-I$ /ou $(+)-I$ / precipitado, se dissolver no filtrado mais composto racémico I, se inocular com $(+)-I$ [ou $(-)-I$], se isolar o composto $(+)-I$ /ou $(-)-I$ / precipitado e, se assim se desejar, se repetir este ciclo de cristalização uma ou mais vezes.

É surpreendente que este processo de arrastamento possa ser empregue com êxito no caso do composto I. De facto, a separação de enantiómeros de compostos aparentados, por exemplo, do derivado de 3-metilo de I, não se consegue realizar.

Como dissolventes são apropriados de preferência misturas de hidrocarbonetos halogenados, especialmente, diclorometano, com álcoois inferiores que contêm 1 a 4 átomos de carbono, especialmente, metanol, etanol ou isopropanol. São preferidas misturas que contem diclorometano e etanol numa proporção volumétrica de 10 : 1 até 30 : 1, especialmente, 20 : 1.

Concretamente, dissolve-se o composto racémico I conjuntamente com cerca de 1,5 a 2,5 % em peso de $(-)-I$ ou de $(+)-I$, preferivelmente mediante aquecimento, numa mistura de cerca de 30 a 50 partes em volume (por exemplo, ml, referidos a 1 g de I) de diclorometano e 1,5 a 2,5 partes em volume de etanol, arrefece-se e inocula-se com cerca de 0,1 a 0,3 % em peso do composto puro $(-)-I$ /ou $(+)-I$ /. O composto $(-)-I$ /ou $(+)-I$ / separado por cristalização é isolado, preferivelmente isolado por filtração. O filtrado é de preferência misturado com uma outra quantidade de racemato que corresponde à quantidade do enantiómero previamente removido por filtração e o produto adicionado é dissolvido por aquecimento. Um novo arre

4
W. F. Lima

— fecimento e inoculação com (+)-I $\overline{\text{ou}}$ (-)-I, por conseguinte, o outro enantiômero, provoca uma separação em forma cristalina de (+)-I $\overline{\text{ou}}$ (-)-I, o qual é igualmente isolado, preferivelmente, por filtração. Este ciclo de cristalização pode ser repetido uma ou várias vezes, dissolvendo-se no filtrado obtido em último lugar mais composto racémico I, promovendo a cristalização de mais (-)-I $\overline{\text{ou}}$ (+)-I por arrefecimento e inoculação de um cristal gérmen, dissolvendo-se de novo no filtrado daquele composto racémico I, obtendo-se mais composto (+)-I $\overline{\text{ou}}$ (-)-I por arrefecimento e inoculação de um cristal gérmen, etc.

EXEMPLO

Numa mistura aquecida à ebulição de 2 l de diclorometano e 100 ml de etanol dissolvem-se 49 g do composto racémico I e 1 g do composto puro (-)-I. Sob agitação arrefece-se até 20°C e inocula-se com 100 mg do composto puro (-)-I. Passadas 2 h, recuperam-se por filtração 7 g do composto (-)-I; pureza óptica 95 %.

Adicionam-se às águas-mães 7 g do composto racémico I e dissolvem-se mediante aquecimento à ebulição. Depois de arrefecimento até 20°C inocula-se com 100 mg do composto puro (+)-I. Depois de 2 h, recuperam-se por filtração 6 g do composto (+)-I; pureza óptica 93 %.

O ciclo de cristalização é repetido várias vezes.

Por nova recristalização dos enantiômeros assim obtidos, em etanol ou em misturas de diclorometano/etanol, obtêm-se produtos com uma pureza enantiomérica ≥ 99 %.

5
Wifama

Enantiómero, (-); p.f. 262-263°; $[\alpha]_D^{20}$ -88,5° (c = 1 em Metanol)

Enantiómero, (+); p.f. 262-263°; $[\alpha]_D^{20}$ +87,8° (c = 1 em Metanol)

A pureza óptica é determinada do seguinte modo:

Dissolvem-se 2,5 mg do composto 1 em 2 ml de tetra-hidrofurano anidro. Depois da adição de 30 μ l de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-(7) e de 10 μ l de (R)-(+)-isocianato de 1-feniletilo, agita-se durante 2 h a 20°C; seguidamente toma-se em acetato de etilo e lava-se com solução de hidrogenocarbonato de sódio e água. Depois da secagem e eliminação do dissolvente, analisam-se os diastereómeros por cromatografia HPLC (coluna: Merck RP-18; eluente : água/acetonitrilo 65:35).

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a separação dos enantiómeros de um derivado de benzopirano, o trans-3-hidroxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1,2-di-hidropiridin-1-il)-2,1-benzopirano-6-carbonitrilo (I), caracterizado pelo facto de se dissolver o composto racémico I, em conjunto com uma pequena quantidade de composto (-)-I $\overline{\text{ou}}$ (+)-I7, num dissolvente ou numa mistura de dissolventes inertes, se inocular a solução com cristais germen de (-)-I $\overline{\text{ou}}$ (+)-I7, se isolar o composto (-)-I $\overline{\text{ou}}$ (+)-I7 precipitado, se dissolver no filtrado mais composto racémico I, se inocular com (+)-I $\overline{\text{ou}}$ (-)-I7, se isolar o composto (+)-I $\overline{\text{ou}}$ (-)-I7 precipitado, e eventualmente se repetir este ciclo de cristalizações uma ou várias vezes.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

⁶
Wifama

pelo facto de se utilizar como mistura de dissolventes uma
mistura de diclorometano com um álcool inferior.

Lisboa, 14 de Fevereiro de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. de G. fuma

Américo da Silva Carvalho

Agente Oficial da Propriedade Industrial

R. Castilho, 201-3. E.-1000 LISBOA

Telefs. 65 13 39 - 65 46 13