

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 534

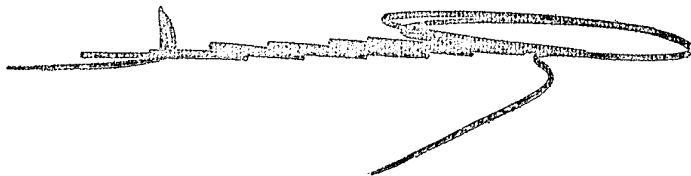
REQUERENTE: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED,
norte-americana, estabelecida em Route 202-
-206 North, Somerville, NJ 08876, Estados
Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A SÍNTESE COM ENANTIO-SELECÇÃO DE
OXINDOIS ALQUILADOS UTILIZADOS COMO INTERMEDIÁ-
RIOS NA PREPARAÇÃO DE FISOSTIGMINA"

INVENTORES: Dr. Thomas Bing Kim Lee e George S. K.Wong

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América, 22 de Janeiro de 1990, sob o
N.º. 469.882.

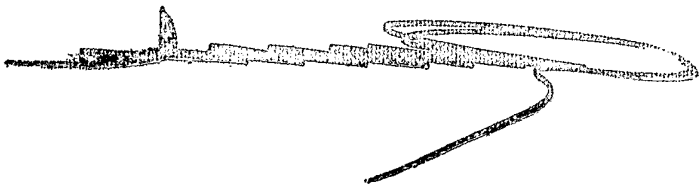


Descrição da patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Dr. Thomas Bing Kim Lee e George S. K. Wong, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A SÍNTESE COM ENANTIO-SELECÇÃO DE OXINDOIS ALQUILADOS UTILIZADOS COMO INTERMEDIÁRIOS NA PREPARAÇÃO DE FISOSTIGMINA"

Descrição

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo para a síntese selectiva da estereoisómeros. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a um processo para a síntese estereo-selectiva de enantiómeros de nitrilos e aminas primárias que são adequadas na síntese de (+)-fisostigmina e (-)-fisostigmina.



O sistema neural colinérgico pode encontrar-se no sistema nervoso central (CNS), no sistema nervoso autónomo e no sistema motor do esqueleto. A acetilcolina (ACh) é o neuro-transmissor em todos os gânglios, junção neuro-muscular, e nas sinapses pós-ganglionares do sistema nervoso colinérgico. A acetil-colina é normalmente um neuro-transmissor excitador que se liga a receptores nicotínicos e muscarínicos.

A acetil-colinesterase (AChE) é uma enzima que hidrolisa e assim desactiva a ACh depois de se ligar a um receptor, Esta enzima está presente em todos os locais de junção periféricos e centrais e em determinadas células do corpo.

Nalgumas circunstâncias, é desejável estimular os receptores de acetil-colina. O método envolve a utilização de agonistas indirectos, tais como, fármacos anti-colinesterase que inibem a hidrólise de ACh por AChE. Quando um fármaco anti-colinesterase bloqueia AChE e inibe a destruição de ACh libertada origina-se um nível neuro transmissor mais elevado e uma resposta biológica mais elevada. Verifica-se que o alcoólóide, fisostigmina, que se pode isolar das sementes da vagem de Calabar é particularmente eficaz, como fármaco anti-colinesterase. A fisostigmina possui uma afinidade elevada para a AChE e é susceptível de inibir a AChE durante períodos de tempo prolongados.

Acredita-se que a degeneração dos percursos colinérgicos no CNS e o desenvolvimento resultante de irregularidades aparentes nos arranjos dos neuronios pode ser uma causa principal de demência senil do tipo Alzheimer. Esta doença leva à regressão progressiva da memória e das funções de aprendizagem. Uma vez que a idade média da população está a aumentar, a frequência da doença de Alzheimer exige uma atenção urgente.

Tem sido sugerido que agonistas colinérgicos, tais como, fármacos anti-colinesterase. são adequados no tratamento da doença de Alzheimer. No entanto, o tratamento com fármacos anti-colinesterase não se mostrou completamente satisfatório. Há assim, uma necessidade na especialidade de encontrar novas fórmulas de fármacos para o tratamento desta doença.

Os enantiómeros de fisostigmina e compostos semelhantes a fisostigmina, tais como os compostos descritos na patente norte americana 4 791 107, estão sob investigação para o tratamento da doença de Alzheimer. Para satisfazer a necessidade de compostos possuindo uma actividade farmaceutica mais elevada, existe uma necessidade, na especialidade, de um processo para a síntese estereoselectiva dos enantiómeros. Especificamente, o enantiómero (-)fisostigmina é de interesse comum, e embora os métodos para a preparação de fisostigmina e compostos semelhantes a fisostigmina tenham sido propostos, existe uma necessidade, na especialidade, para um processo estereoselectivo para a produção de formas S- ou (-)-.

Verificou-se que o composto 1,3-dimetil-5-metóxi-oxindoliletilamino, também referido como 3-(2-amino-étil)-1,3-di-hidro-1,3-di-metil-5-metóxi-2H-indol-2-ona, é um intermediário importante de um método recentemente descoberto de síntese da fisostigmina, Embora esta amina se possa preparar utilizando técnicas convenientes convencionais, forma-se normalmente uma mistura racémica R e S torna possível a síntese de (+)-fisostigmina e (-)-fisostigmina.

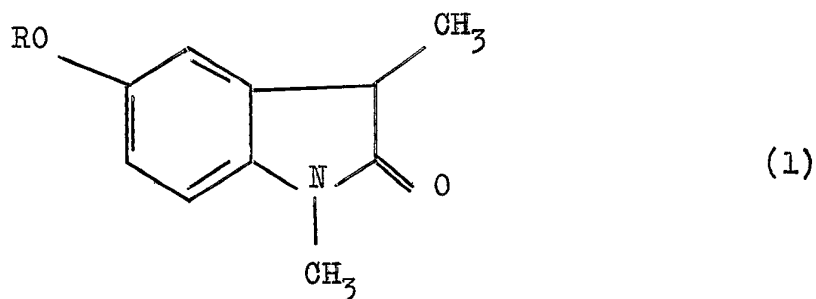
Um processo para a síntese estereoselectiva das aminas e seus precursores podem proporcionar determinadas vantagens. Um tal processo pode reduzir ou eliminar a necessidade de resolver as misturas de enantiómeros. Embora as sínteses estereoselectivas que são catalisada por

enzimas sejam altamente selectivas enantiomericamente, os processos não enzimáticos possuem uma vasta gama de selectividade. Assim, os resultados obtidos nos processos com base nas técnicas químicas sintéticas são geralmente não praticáveis, e resultados bem sucedidos nas sínteses estereoselectivas tem sido difíceis de obter.

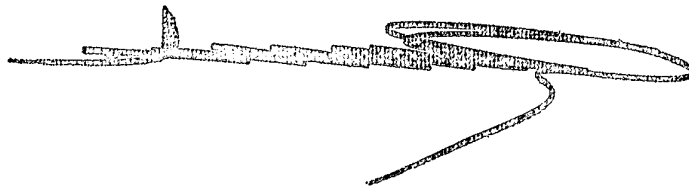
Existe assim uma necessidade, na especialidade, de métodos baseados nas técnicas químicas para a produção de enantiómeros de fisostigmina e de compostos semelhantes e fisostigmina, Existe também uma necessidade, na especialidade, de métodos para a síntese assimétrica de intermediários para utilização no processo. O método deve tornar possível a obtenção de intermediários num estado de pureza optica elevada, Além disso, o processo deve ser fácil de efectuar e deve utilizar agentes que estejam facilmente disponíveis.

Resumo da invenção

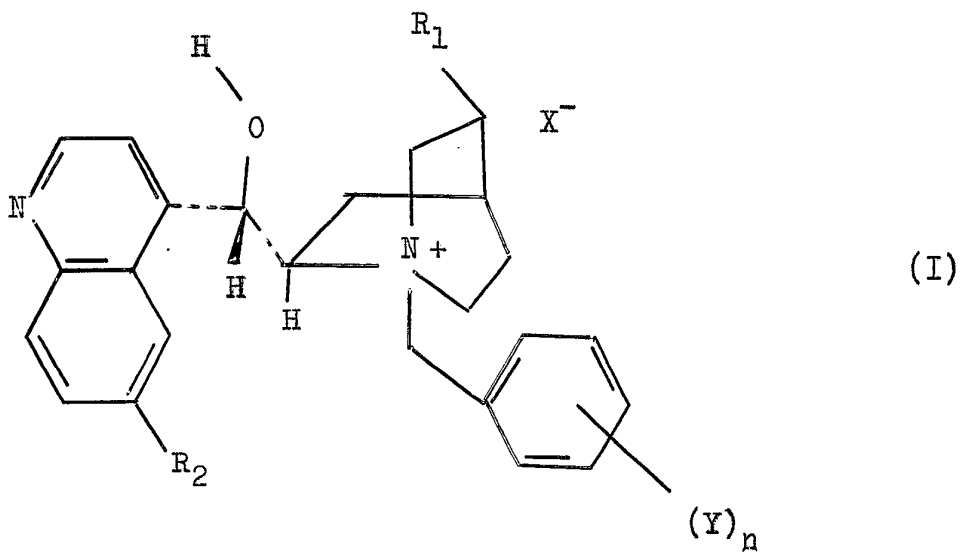
Esta invenção ajuda assim na satisfação destas necessidades de proporcionar um processo de síntese estereo-selectiva de um oxindol, em que o processo é constituído pela reacção de um oxindol racémico de fórmula



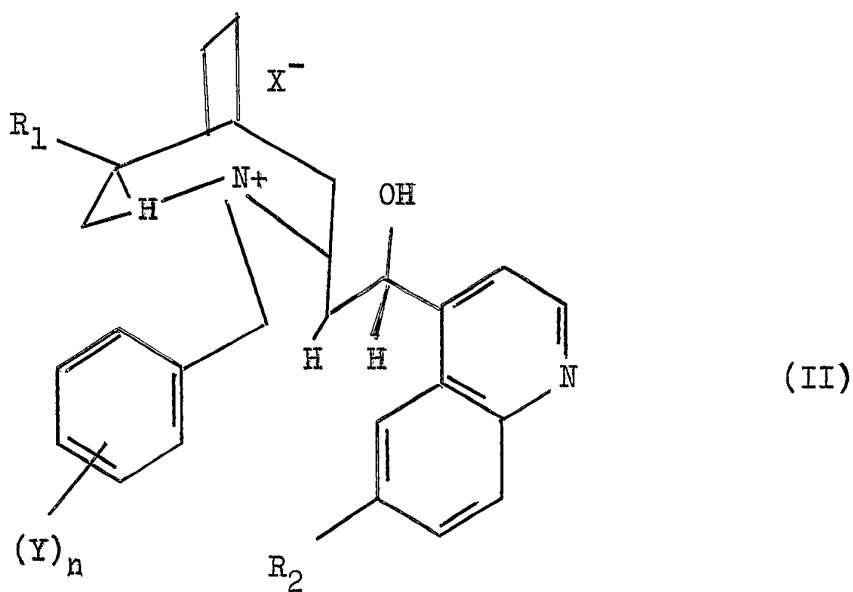
em que R é seleccionado do grupo constituido por metilo, etilo, e benzilo, com pelo menos o equivalente de um aceto nitrilo halogenado seleccionado do grupo constituido por cloro-aceto-nitrilo bromo-acetonitrilo, e iodo-acetonitrilo. A reacção efectua-se numa mistura de reacção bifásica possuindo

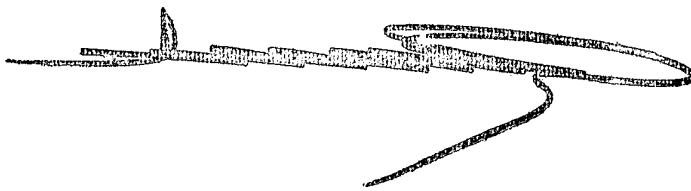


do uma fase aquosa constituída por uma base inorgânica forte como um agente de remoção de protões, e uma fase solvente constituída por um solvente orgânico para o oxindol. A mistura de reacção bifásica inclui uma quantidade catalítica de um composto N-benzil-cinconínio ou quinidínio de fórmula



ou um composto N-benzil-cinconínio ou quinidínio substituído da fórmula





Em que R1 representa um grupo vinilo
ou um grupo etilo,

R2 representa hidrogénio ou um grupo
metóxi,

X representa cloro ou bromo,

Y é independentemente seleccionado
do grupo constituido por hidrogénio, cloro, bromo, fluor,
tri-fluoro-metilo e grupos nitrilo; e

N representa 1, 2, 3, 4 ou 5.


Os 5-alcóxi-2,3-di-hidro-1,3-di-metil-
-2-oxo-1H-indol-3-acetonitrilos que se formam no processo
desta invenção podem ainda reduzir-se às suas aminas corres-
pondentes que se podem utilizar na síntese de formas estereo-
-específicas de fisostigmina e compostos semelhantes a
fisostigmina, Em particular, a forma S- de 1,3-di-metil-5-
-metoxi-oxindolil-etilamina é adequada para a preparação
de (-)-fisostigmina.

Descrição resumida do esquema de reacção

Esta invenção é ainda melhor com-
preendida com referência ao esquema de reacção para a sín-
tese assimétrica de oxindois alquilados 2a e 2b e conversão
destes compostos nas aminas primárias 3a e 3b. As aminas
primárias são adequadas na preparação de enantiómeros de
(-)-fisostigmina e de compostos de (-)-fisostigmina pos-
suindo actividade farmaceutica.

Descrição pormenorizada de formas de realização preferidas

A síntese assimétrica da presente in-
venção envolve a conversão de um substrato quirral utilizan-
do um reagente quirral. Uma função pro-quiral serve como o



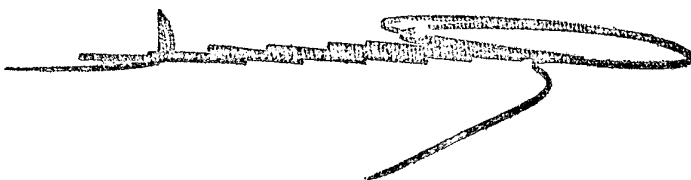
precursor para um produto quiral durante a reacção. Na descrição desta invenção utiliza-se a nomenclatura e conversões seguintes.

Como aqui utilizado, a expressão "síntese assimétrica" significa uma síntese em que um átomo assimétrico, em vez de estar numa molécula antes do início da síntese, é introduzido na molécula no decurso da reacção química. Assim, por exemplo, a síntese assimétrica da presente invenção é uma reacção que se converte uma unidade aquiral numa molécula substrato por intermédio de um reagente quiral numa unidade quiral de tal forma que os produtos estereo-isoméricos são produzidos em quantidades desiguais.



A expressão síntese enantiomericamente selectiva significa uma síntese que produz um enantiómero com uma dada estrutura em predominancia considerável relativamente ao outro enantiómero possível. A síntese enantiomericamente selectiva da presente invenção produz, normalmente, o enantiómero predominante numa quantidade, compreendida entre aproximadamente 70 por cento e aproximadamente 90 por cento, normalmente entre aproximadamente 85 por cento e aproximadamente 88 por cento, dos enantiómeros totais formados com produtos da síntese.

Como aqui utilizada, as expressões "misturas enantioméricas" e "mistura de enantiómeros" são utilizadas invariavelmente para se referirem a modificações racémicas dos enantiómeros. As expressões incluem também soluções contendo os enantiómeros, em que as soluções apresentam rotação óptica (+) ou (-) como observada e medida com um polarímetro.

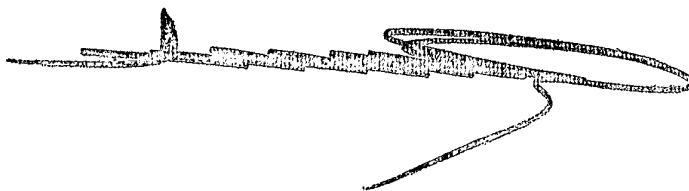
Os termos "resolver" e "resolução" como aqui utilizados pretendem abranger a separação completa ou parcial de dois enantiómeros de 1,3-metil-indolil-



-etil-aminas substituídas com 5-alcoxi também referido com 3-(2-amino-etil)-1,3-di-hidro-1,3-di-metil-2H-indol-2-ona substituída com 5-alcoxi. A separação é descrita com mais pormenor adiante. Considera-se que estes dois termos cobrem as separações em que apenas se obtém um dos enantiómeros num estado puro. Os termos são também considerados para abrangerem algum grau de separação dos enantiómeros, em que não se obtém qualquer um dos enantiómeros completamente livre do outro. A separação dos enantiómeros pode ser ou não quantitativa.

As linhas a cheio na forma de uma cunha  nas fórmulas significam que os substituintes estão acima do plano médio do sistema de anel em ligação com o qual a cunha aparece. As linhas a tracejado na forma de uma cunha  significam que os substituintes estão abaixo do plano médio do sistema de anel. Por exemplo, na fórmula para uma das aminas primárias produzidas de acordo com esta invenção, o grupo metilo na posição 3 está acima do plano médio do anel oxidol, enquanto que o grupo amino-etilo está abaixo do plano médio do anel. Assim, o grupo metilo e o grupo amino-etilo são trans um em relação ao outro relativamente ao plano médio do anel.

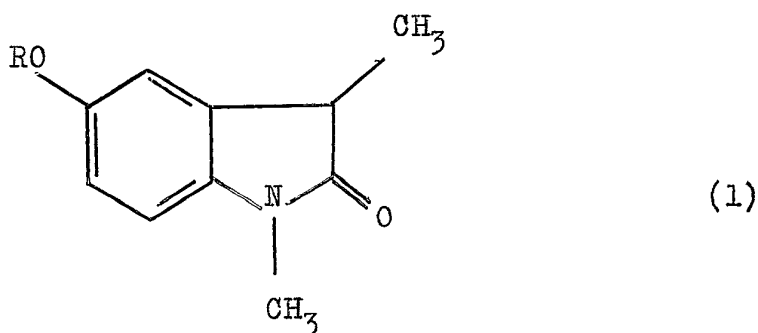
A síntese estereo-selectiva desta invenção pode efectuar-se como apresentado no Esquema de Reacção. Relativamente ao Esquema um oxindol 1 pode ser alquilado com um aceto-nitrilo halogenado na presença de um catalisador quiral para proporcionar uma mistura enantiómerica constituída por oxindoís alquilados 2a e 2b, que são denominados [R]- e [S]- 5-alcóxi-2,3-di-hidro-1,3-di-metil-2-oxo-1H-indol-3-aceto-nitrilos. Descobriu-se, surpreendentemente, que um dos oxindóís alquilados predomina no produto de reacção. Além disso, verificou-se, inesperadamente, que os oxindóís alquilados 2a e 2b se obtém em produções químicas relativamente elevadas.



A mistura enantiomérica bruta constituída pelos oxindoís alquilados 2a e 2b pode hidrogenar-se, na presença de um catalisador, para formar uma mistura constituída por amins primárias 3a e 3b, que são denominadas $[\text{R}]$ - e $[\text{S}]$ -5-alcóxi-3-(2-amino-etil)-1,3-di-hidro-1,3-di-xetil-2H-indol-2-onas. A amina primária 3a em que R representa um grupo metilo é um intermediário importante na preparação de (-)-fisostigmina.

A amina primária deve estar disponível numa forma de isómero óptico tão pura quanto possível para se obterem rendimentos e purezas ópticas elevadas de (-)-fisostigmina e compostos semelhantes a (-)-fisostigmina. Isto pode obter-se por precipitação selectiva do enantiómero 3a ou 3b com um ácido tartárico quiral para formar um sal de ácido tartárico 4a e 4b. Descreve-se em seguida um método para a preparação da mistura enantiomérica 3a e 3b, com mais pormenor.

A síntese assimétrica da presente invenção efectua-se por alquilação estéreo-selectiva de um oxindol da fórmula

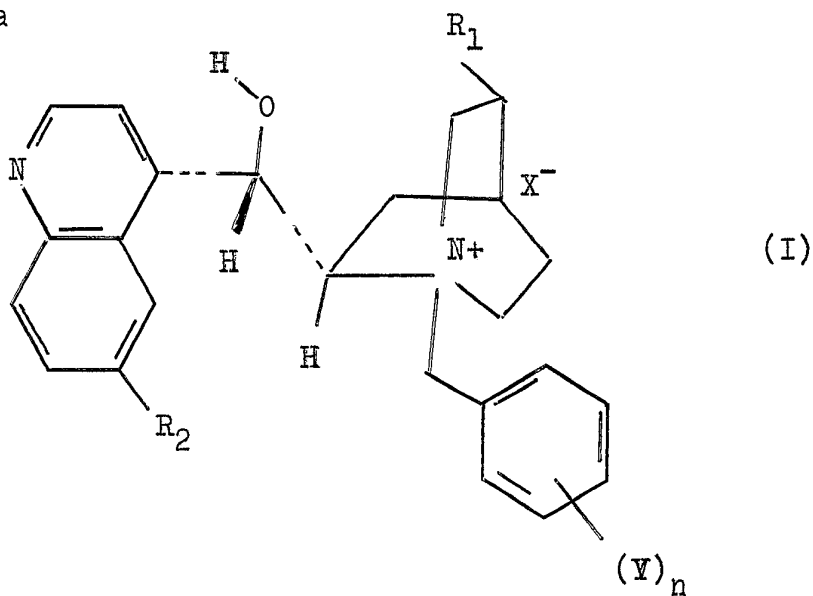


em que o substituinte R é seleccionado do grupo constituído por metilo (composto 1a), etilo (composto 1b), e benzilo (composto 1c). O oxindol 1 é uma mistura racémica. Utiliza-se o oxindol 1 no processo desta invenção como uma mistura racémica que se pode preparar pelos métodos sintéticos descritos em Julian et al., J. Chem. Soc. 57: .563-566 E 755-757 (1935) e na patente norte americana

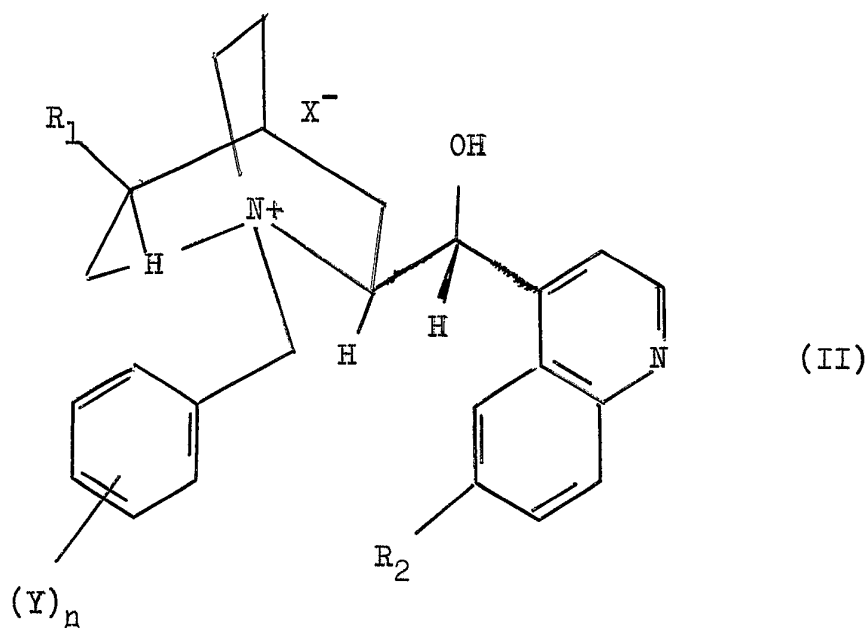
4.791.107.

O oxindol 1 pode converter-se selectivamente numa mistura enantiomérica constituída por oxindóis alquilados 2a e 2b utilizando um catalisador de transferência de fase quiral. Os exemplos de catalisadores adequados são derivados de N-benzil-cinconínio ou quinidínio ou halogenetos de N-benzil-cinconidínio ou quinidínio. A reacção é caracterizada pela selectividade enantiomérica elevada. Mais particularmente, a conversão estéreo-selectiva de oxindol 1, a uma mistura enantiomérica incluindo os oxindóis alquilados 2a e 2b pode efectuar-se por agitação de uma mistura racémica do oxindol 1 e de um catalisador quiral num sistema de duas fases constituído por uma base inorgânica forte e por um solvente orgânico, sob uma atmosfera de gás inerte até a reacção se completar. A conversão química pode controlar-se analisando a mistura de reacção por GLC para a formação dos oxindóis alquilados 2a e 2b. O enantiómero 2a ou 2b que predomina depende da natureza do catalisador quiral que se utiliza.

O catalisador quiral para a conversão selectiva de oxindol 1 no oxindol alquilado 2a ou 2b é um composto N-benzilo cinconínio ou quinidínio substituído da fórmula



ou um composto N-benzil-cinconidinio
ou quininio da fórmula



em que R₁ representa um grupo vinilo
ou um grupo etilo,

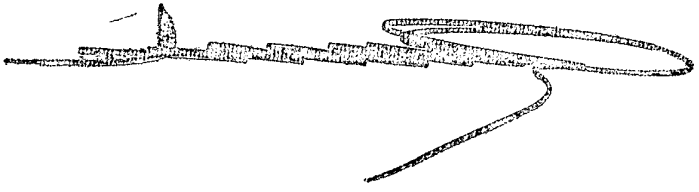
R₂ representa hidrogénio ou um grupo
metoxi,

X representa cloro ou bromo,

Y é independentemente seleccionado de
hidrogénio, cloro, bromo, fluor,
grupos tri-fluoro-metil, e grupos
nitrilo; e

n representa 1, 2, 3, 4, ou 5.

Os compostos de N-benzil-cinconinio
substituído e de N-benzilquinidinio substituído possuem a
fórmula (I) na qual R₂ representa hidrogénio ou metoxi, res-
pectivamente. Os compostos N-benzil-cinconinio substituído

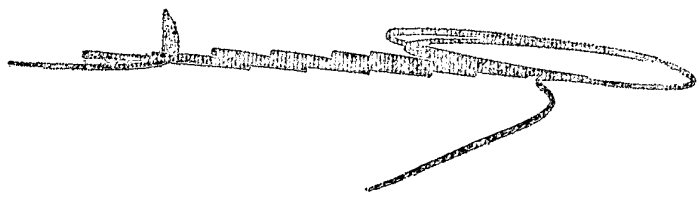


e de N-benzil-quinidino substituído possuem a fórmula (II) em que R2 representa hidrogénio e metóxi, respectivamente. Os catalisadores preferidos são compostos em que Y representa 3,4-di-cloro ou 4-tri-fluoro-metilo. Estes catalisadores podem preparar-se utilizando os procedimentos descritos em J.Ong. Chem. 1987, 52, 4745-4752 e estão comercialmente disponíveis de Fluka Chemical Co., Hanppauge, N.Y. 11788, ou Chemical Dynamics Corporation of South Plainfield, N.J.

Os compostos N-benzil-ciconínio e quinidínio substituídos e os compostos N-benzil-ciconínio e quinidínio substituídos utilizam-se nas sínteses assimétricas desta invenção, numa quantidade suficiente para catalisarem a reacção do oxindol e do aceto-nitrilo halogenado para produzir um dos enantiómeros dos oxindois alquilados numa quantidade predominante relativamente ao outro enantiómero. Por exemplo. podem utilizar-se os catalisadores numa quantidade compreendida entre aproximadamente 5 e aproximadamente 50%, em moles, com base na quantidade de oxindol 1. Numa forma de realização preferida desta invenção, os compostos utilizam-se como catalisadores numa quantidade compreendida entre aproximadamente 10 e aproximadamente 15% em moles com base no oxindol 1.

Os compostos N-benzil-ciconínio e quinidínio substituídos proporcionam o oxindol alquilado 2a em excesso, enquanto que os compostos N-benzil-cinconínio e quinidínio substituídos proporcionam o oxindol alquilado 2b em excesso, quando se utilizam os compostos numa quantidade cataliticamente eficaz. É de notar que a síntese assimétrica desta invenção pode também efectuar-se na presença de um agente tensio-activo tal como Triton X-400. Ver patentes norte-americanas números 4578509 e 4605761.

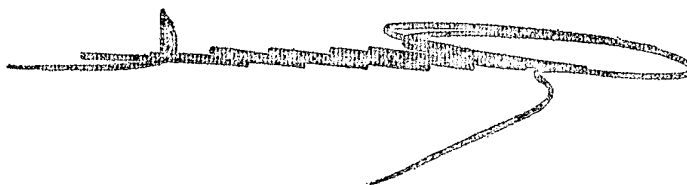
A oxidação do oxindol processa-se por mecanismos convencionais. Por esta razão foi antecipado que se pode obter uma mistura racémica dos oxindois alquilados.



Descobriu-se, contudo, quase inesperadamente, que a reacção de alquilação era estereo-selectiva e que se poderia obter um dos enantiómeros dos oxindóis alquilados em excesso dependendo da escolha do catalisador. Além disso, obtem-se o enantiómero predominante com um rendimento químico elevado. O rendimento químico é de, pelo menos, aproximadamente 60% com base no oxindol 1, e, em geral, está compreendido entre aproximadamente 65% e aproximadamente 85% com base no oxindol 1.

A síntese estereo-selectiva desta invenção efectua-se numa mistura de reacção bifásica constituída por uma fase de solvente orgânico contendo a mistura racémica de oxindol 1 e o catalisador e uma fase aquosa contendo uma base inorgânica forte. O oxindol 1 e o catalisador são dissolvidos num solvente hidrocarboneto aromático. Podem também utilizar-se solventes aromáticos halogenados e solventes alifáticos halogenados. Os solventes normais que se podem utilizar são o benzeno, tolueno, xileno, clorobenzeno e cloreto de metileno. Podem também utilizar-se misturas de solventes de hexano e ciclo-hexano. Verificou-se que solventes de categoria técnica produzem resultados aceitáveis. O solvente preferido é o tolueno, uma vez que as misturas de reacção que contém este solvente proporcionam a selectividade mais elevada do oxindol alquilado 2a ou 2b nos exemplos adiante. A selectividade produzida com outros solventes pode ser optimizada com um mínimo de experimentação. A fase aquosa da mistura de reacção contém uma base inorgânica forte, tal como, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, ou hidróxido de lítio. Verificou-se que as bases com uma classificação técnica proporcionavam resultados aceitáveis. A base preferida é o hidróxido de sódio, devido ao seu baixo custo, sua disponibilidade e eficácia no processo desta invenção.

A base inorgânica utiliza-se numa quantidade suficiente para suportar catalisadores de reacção.

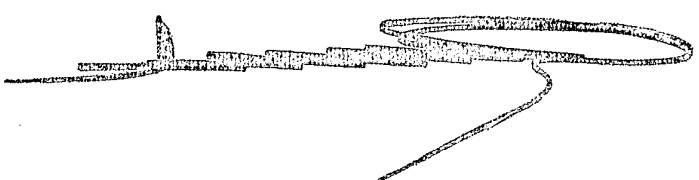


A base funciona como um agente de remoção de protões. Verificou-se que a concentração da base na fase aquosa afecta a selectividade. A concentração de base na fase está normalmente compreendida entre aproximadamente 25% e aproximadamente 50% em peso. Quando a concentração da base diminui, diminui a selectividade para um dos oxindois alquilados. A fase aquosa contendo a base inorgânica deve possuir uma solubilidade mínima na fase solvente orgânico contendo o oxindol racémico 1 e o catalisador, para manter uma mistura de reacção bifásica. A razão em volume entre a fase orgânica e a mistura de reacção da fase aquosa está normalmente compreendida entre aproximadamente 20:1 e aproximadamente 10:1. Verificou-se que uma mistura de reacção contendo a fase orgânica e a fase aquosa numa proporção em volume de aproximadamente 5:1 proporciona resultados favoráveis.

A fase solvente orgânico e o oxindol 1 na mistura de reacção estão geralmente numa proporção compreendida entre aproximadamente 20:1 e aproximadamente 80:1, de preferência, entre aproximadamente 30:1 e aproximadamente 45:1. A proporção particularmente preferida é de aproximadamente 40:1. Estas proporções são expressas como razão entre o volume da fase solvente orgânica e o peso do oxindol 1.

O agente de alquilação para a mistura racémica de oxindol 1 pode ser um aceto-nitrilo halogenado seleccionado do grupo constituído por cloro-aceto-nitrilo, bromo-aceto-nitrilo, e iodo-acetonitrilo. O cloro-nitrilo é o agente de alquilação preferido uma vez que ele proporciona a selectividade mais elevada dos oxindois alquilados 2a e 2b. Os agentes de alquilação de grau técnico proporcionam resultados satisfatórios.

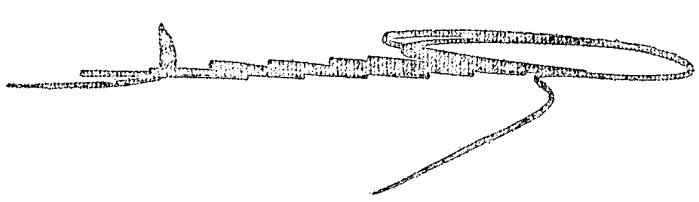
O aceto-nitrilo halogenado utiliza-se numa quantidade de, pelo menos, aproximadamente um equivalente, e, de preferência, compreendida entre aproximadamente



1,1 e aproximadamente 1,5 equivalentes da mistura racémica de oxindol 1. O aumento da quantidade do agente de alquilação relativamente ao oxindol aumenta em geral o rendimento químico, embora não haja vantagem evidente na utilização do agente de alquilação em grande excesso. O síntese estereo-selectiva desta invenção efectua-se, em geral, a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 5°C e aproximadamente 30°C. Temperaturas inferiores proporcionam em geral selectividade mais elevada do oxindol alquilado 2a e 2b, embora se deva ter cuidado para se evitar a separação da base inorgânica da solução aquosa a temperaturas baixas. A temperatura preferida para efectuar a síntese está compreendida entre aproximadamente 15°C e aproximadamente 25°C, especialmente aproximadamente 20°C. A síntese estereo-selectiva do oxindol alquilado 2a e 2b é uma reacção exotérmica. A mistura de reacção pode arrefecer-se por meios internos ou externos para manter a temperatura de reacção. Pode minimizar-se a necessidade de arrefecimento e mesmo evitar-se por adição gradual de acetone-nitrilo halogenado à mistura de reacção bifásica.

E desejável proporcionar uma atmosfera de gás inerte sobre a mistura de reacção bifásica na qual se efectua a síntese assimétrica para excluir o oxigénio da reacção. Os exemplos de gases inertes adequados incluem azoto, argón, e hélio. O azoto é o preferido, por razões económicas.

A síntese estereo-selectiva desta invenção pode efectuar-se à pressão atmosférica. Deve evitar-se pressões sub-atmosféricas. Verificou-se que a alquilação da mistura racémica de oxindol 1 se processa muito rapidamente. Com adição gradual do agente de alquilação à mistura de reacção bifásica, a reacção completa-se, em geral, dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas. Podem utilizar-se tempos de reacção mais curtos, embora possa ser necessário o arrefecimento da mistura de



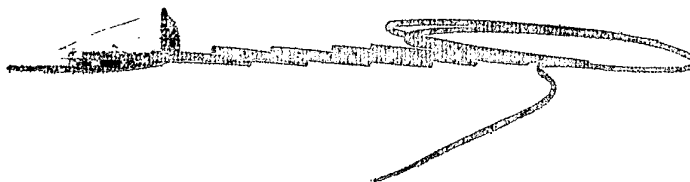
reacção. Da mesma forma, podem utilizar-se períodos de reacção mais longos, embora não se veja qualquer vantagem aparente em prolongar o tempo de reacção. Em qualquer caso, a reacção de alquilação efectua-se até se completar, o que pode controlado por cromatografia em fase gasosa ou outros meios adequados. Para otimizar a selectividade para o oxindol alquilado 2a e 2b, deve agitar-se a mistura de reacção.

A mistura de reacção bifásica pode preparar-se como se segue. Dissolve-se a mistura racémica de oxindol 1 num solvente orgânico e pode adicionar-se o catalisador à solução resultante. A solução aquosa da base inorgânica pode depois adicionar-se à solução orgânica e agitar-se durante um período de tempo suficiente para se formar a mistura de reacção bifásica. Verificou-se uma agitação suave durante aproximadamente 10 minutos era suficiente para formar a mistura bifásica. O aceto-nitrilo halogenado utilizado como agente de alquilação pode depois adicionar-se à mistura de reacção bifásica. A adição lenta do agente de alquilação melhora a selectividade para o oxindol alquilado predominante 2a e 2b.

A pureza óptica dos enantiómeros formados no processo desta invenção pode ser expressa como o excesso do enantiómero no produto de reacção, como uma percentagem dos enantiómeros totais na solução original. A quantidade de um enantiómero é convenientemente expressa como o excesso enantiomérico, em percentagem, cuja abreviatura é "% ee". O excesso enantiomérico, em percentagem pode calcular-se como se segue:

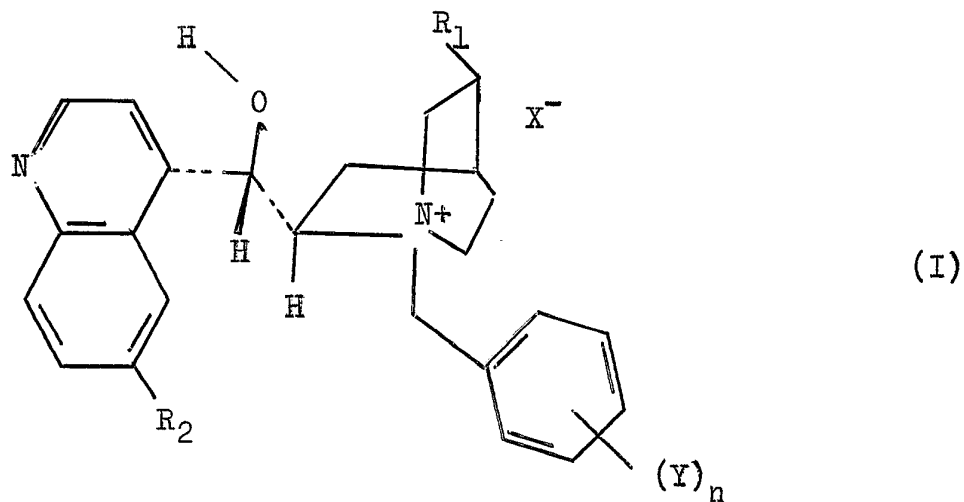
$$\% \text{ ee} = \frac{([\text{A}] - [\text{B}])}{([\text{A}] + [\text{B}])} \times 100$$

em que $[\text{A}]$ representa a concentração de um dos enantiómeros, e $[\text{B}]$ representa a concentração de outro enantiómero.

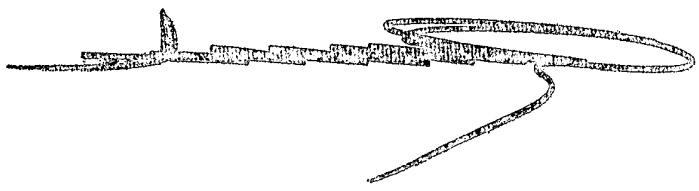


Num material completamente resolvido, o excesso enantiomérico é igual, em peso, ao material total, de tal forma que % ee, e, assim, a pureza óptica, é de 100%. A concentração de cada um dos enantiómeros, é, naturalmente, expressa na mesma base, e pode expressar-se numa base em peso ou molar, uma vez que os enantiómeros possuem o mesmo peso molecular.

Foram seleccionados vários sais N-benzil-cinconinilo substituídos para a conversão selectiva de oxindol 1 e oxindol alquilado 2a. Todas as reacções se efectuam por agitação de uma mistura de oxindol 1 (2,5 mmol e de catalisador apropriado (0,25 mmoles) num sistema de duas fases constituídas por 8 ml de NaOH e 20 ml de tolueno, sob agitação durante 10 minutos. Adicionou-se depois uma solução de cloro-aceto-nitrilo (2,75 mmoles) em 20 ml de tolueno, por intermédio de uma bomba de seringa durante um período de uma hora. Depois de se completar a adição, analisou-se a mistura de reacção por GLC para conversão química. Determinou-se o excesso enantiomérico de oxindol alquilado 2a por HPLC numa coluna Chiralcel OD ou numa coluna Chiralcel OJ (Daicel Chemical Industries Ltd.) e por espectroscopia de RMN utilizando tris [3-(hepta-flúoro-propil-hidróxi-metileno)-d-canforato]europio (III) como um reagente de deslocamento quiral. Os resultados estão resumidos no quadro 1.



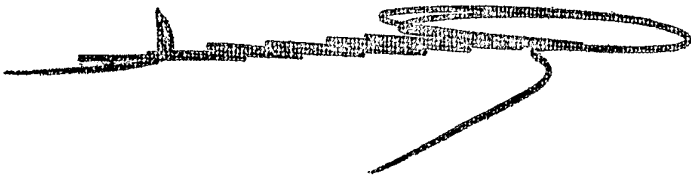
Expe- riências	Catalisadores				% ee 2a
	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Y</u>	<u>X</u>	
1	vinilo	H	H	Cl	>3
2	vinilo	H	H	Br	10
3	vinilo	H	2-F	Br	5
4	vinilo	H	2-CF ₃	Br	4
5	vinilo	H	2,6-Cl ₂	Br	>3
6	vinilo	H	3-F	Br	8
7	vinilo	H	3-Br	Br	48
8	vinilo	H	4-Br	Br	68
9	vinilo	H	4-CF ₃ *	Br	72
10	vinilo	H	4-CN	Br	2
11	vinilo	H	3,4-Cl ₂	Cl	78
12	vinilo	H	3,4-Cl ₂	Br	77
13**	vinilo	H	3,4-Cl ₂ ***	Cl	17
14****	vinilo	H	4-CF ₃	Br	61
15	Et	H	4-CF ₃	Br	69
16	vinilo	OCH ₃	H	Br	39
17	vinilo	OCH ₃	3,4-Cl ₂	Br	77



- * - CF_3BCNB
- ** - 1:1 de tolueno/hexanos
- *** - 3,4- Cl_2 -BCNC
- **** - NaOH a 25%

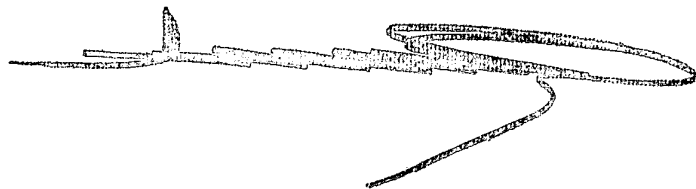
A substituição na posição 3 e/ou 4 do radical benzilo do catalisador com grupos removedores de electrões, tais como, Br, Cl, ou CF_3 , aumentaram significativamente a %ee de oxindol 2a alquilado (exemplos 7, 8, 9 e 12). Isto é devido, provavelmente, à formação de um par ião mais comprimido como um resultado do carácter positivo aumentado do átomo N do catalisador cinconinio. O aumento observado da %ee por grupos de remoção de electrões é especialmente devido ao efeito indutivo e não é sugerido qualquer efeito de ressonância pela baixa %ee observada para o brometo de 4-ciano-benzil-cinconinio (Exemplo 10). Os catalisadores substituídos com flúor proporcionaram, inesperadamente, %ee baixa por razões ainda não identificadas, (experiências 3 e 6). Como esperado, o catalisador di-hidro-cinconinio comportou-se da mesma forma que o sal c inconinio (experiências 9 e 15). Inesperadamente, observou-se uma %ee moderada como o brometo de benzil-quinidinio (experiências 16). Não se observou qualquer melhoramento posterior na %ee quando o grupo benzilo foi substituído por um grupo removedor de electrões (experiência 17). Observou-se um ligeiro efeito de contra-ião para o caso em que a %ee da reacção era inferior (experiências 1 e 2). Quando a %ee da reacção era apreciavelmente elevada não existia qualquer efeito de contra-ião.

Não é, em geral, possível separar o oxindol alquilado predominante do outro oxindol formado na síntese estereo-selectiva desta invenção. Assim, utiliza-se a mistura bruta contendo o oxindol alquilado no passo seguinte da reacção, o qual envolve a conversão dos grupos nitrilo dos oxindóis alquilados nas aminas primárias correspondentes por intermédio de redução catalítica na presença



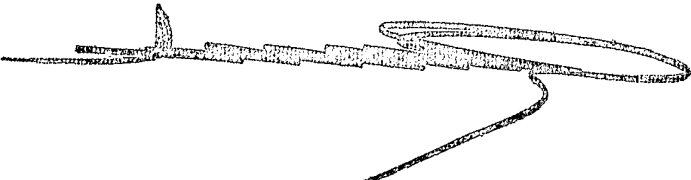
de gás hidrogénio. Este passo da reacção pode efectuar-se utilizando técnicas convencionais. Por exemplo, o produto de reacção bruto da síntese estéreo-selectiva pode absorver-se num solvente adequado, tal como, metanol, etanol, ou 2-propanol. A solução resultante pode hidrogenar-se na presença de uma quantidade catalítica de catalisador metálico, tal como, PtO_2 ou platina em carvão, num meio aquoso, alcoólico, de HCl concentrado para formar uma mistura constituída por aminas primárias 3a e 3b. O catalisador utiliza-se, normalmente, numa quantidade compreendida entre aproximadamente 5% e aproximadamente 50% em peso. A reacção efectua-se a uma temperatura compreendida entre aproximadamente $15^{\circ}C$ e aproximadamente $30^{\circ}C$ durante aproximadamente uma hora a aproximadamente duas horas até a reacção se completar. Podem utilizar-se ácidos, tais como, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácido bromídrico em vez de HCl. O %e das aminas primárias é formado numa proporção relativa aproximadamente semelhante à dos óxidois no início da redução catalítica do nitrilo.

O %e das aminas primárias 3a e 3b na mistura enantiomérica da reacção de redução pode ainda ser aumentada por resolução com um derivado opticamente activo de ácido tartárico. Características de solubidade diferentes dos sais deastereo-isoméricos tornam possível isolar, de preferência, um dos sais. Mais preferivelmente, permite-se que a mistura de reacção contendo os enantiómeros da amina primária em solução, reaja com um derivado opticamente activo de ácido tartárico para formar um sal, que rapidamente forma um precipitado na mistura de reacção. Pode recuperar-se o enantiómero num estado opticamente purificado a partir do precipitado, por tratamento com uma base mineral. Mais particularmente, podem resolver-se os enantiómeros das aminas primárias com um ácido quirál seleccionado de um grupo constituído por ácido di-benzóil-D-tartárico, ácido di-benzóil-L-tartárico, ácido di-toluoíl-D-tartárico, ou ácido di-toluoíl-L-tartárico. O ácido quirál preferido é o



ácido di-benzoil-D-tartárico, uma vez que o enantiómero S de 1,3-di-metil-5-metóxi-oxindol-etil-amina pode ser selectivamente precipitado, a partir de uma mistura enantiomérica com este ácido numa pureza óptica relativamente elevada. É preferível que o ácido quiral esteja num estado essencialmente puro opticamente. A forma D do ácido quiral pode utilizar-se para precipitar preferencialmente o enantiómero 3a, enquanto que a fórmula L do ácido quiral se pode utilizar para precipitar preferencialmente o enantiómero 3b. A quantidade do ácido quiral utilizado no processo de enriquecimento está, em geral, compreendida entre aproximadamente 0,5 e aproximadamente um equivalente de ácido por um equivalente de amina primária e, de preferência, entre aproximadamente 0,6 e aproximadamente 0,9 equivalentes. Verifica-se que a quantidade de ácido quiral utilizada como agente de resolução, pode afectar a identidade do enantiómero da amina primária que é preferivelmente precipitada. Por exemplo, quando se trata a amina racémica 3a e 3b com um ou mais equivalentes de ácido di-benzoil-D-tartárico num solvente apropriado, tal como, o acetonitrilo, o sal diastereo-isomérico correspondente ao enantiómero R 3b é preferencialmente precipitado. Por outro lado, quando se utiliza menos de um equivalente de ácido di-benzoil-D-tartárico, precipita, de preferência, o sal diastereo-isomérico correspondente ao enantiómero S 3a. No método preferido para efectuar o processo de enriquecimento desta invenção precipita, de preferência, o enantiómero 3a, a partir de uma mistura racémica de 3a e 3b com o ácido di-benzoil-D-tartárico, numa quantidade compreendida entre aproximadamente 0,6 e aproximadamente 0,9 equivalentes do ácido por equivalente da amina primária.

O processo de enriquecimento efectua-se numa solução constituída por enantiómeros e pelo ácido quiral. Prepara-se a solução com um solvente orgânico no qual os enantiómeros e o ácido quiral são solúveis, mas no qual um dos sais do ácido tartárico dos enantiómeros é menos solúvel, de tal forma que, um dos sais dos enantiómeros precipita de

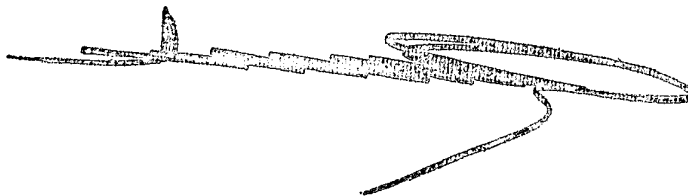


preferência. O solvente é normalmente, um composto orgânico líquido, tal como, um hidrocarboneto substituído cíclico ou acíclico. Podem utilizar-se éteres, tais como, éter dietílico, dioxano e tetra-hidrofurano. Os exemplos de solventes halogenados adequados são cloreto de metileno e clorofórmio. O composto orgânico pode ser um composto aromático, tal como, tolueno ou xileno. Podem também utilizar-se nitrilos aromáticos, tais como, aceto-nitrilo e propionitrilo. O solvente preferido é aceto-nitrilo.

A proporção entre o volume do solvente e a quantidade de enantiómeros na mistura a ser resolvido pode variar dentro de um intervalo relativamente largo. A proporção entre a quantidade do solvente e a quantidade de enantiómeros pode, normalmente, estar compreendida entre aproximadamente 5:1 e 15:1, em que a proporção é expressa com a razão entre o volume do solvente e o peso dos enantiómeros no solvente. De preferência a proporção está compreendida entre aproximadamente 8:1 e aproximadamente 12:1. Num processo preferido para efectuar esta invenção, a proporção entre o volume do solvente e o peso dos enantiómeros é de aproximadamente 10:1.

A solução contendo os enantiómeros pode preparar-se por dissolução da mistura enantiomérica no solvente. A dissolução pode efectuar-se, normalmente, a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 0°C e aproximadamente 60°C, mas, em geral, efectua-se à temperatura ambiente entre aproximadamente 18°C e aproximadamente 22°C. Da mesma forma, pode dissolver-se o ácido quiral do solvente, o qual é, em geral, o mesmo solvente do solvente utilizado para a mistura enantiomérica.

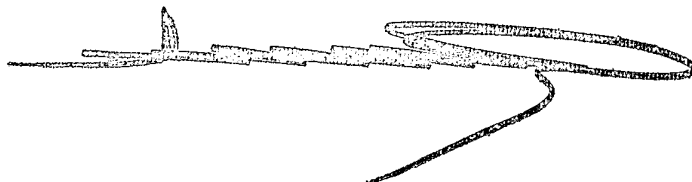
Depois de se adicionar o agente de resolução à solução dos enantiómeros, envelhece-se a solução resultante sob condições para formar um precipitado que inclui um sal do ácido quiral e um enantiómero que precipita selectivamente. O envelhecimento efectua-se normalmente a uma



temperatura compreendida entre aproximadamente 0°C e aproximadamente 30°C. A utilização de temperaturas próximas do limite inferior deste intervalo facilita, em geral, a formação de precipitados e aumenta o rendimento, uma vez que, os sais são geralmente menos solúveis no solvente a temperaturas mais baixas. Por outro lado, a utilização de temperaturas próximas do limite superior deste intervalo proporciona em geral selectividade mais elevada; isto é, a formação de um dos sais dos enantiómeros é favorecida relativamente ao outro sal.

A resolução da mistura enantiomérica das aminas primárias de acordo com esta invenção proporciona um precipitado de um dos enantiómeros na forma de um sal de um ácido tartárico. O sal de ácido tartárico pode converter-se na base livre correspondente, por técnicas convencionais. Por exemplo, pode dissolver-se o sal de ácido tartárico em água, e pode tratar-se a solução resultante com uma solução aquosa constituída por uma base inorgânica não tóxica, numa quantidade suficiente para proporcionar uma mistura essencialmente alcalina. Os exemplos de bases adequadas incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e carbonato de potássio. Extrai-se a amina com um solvente orgânico a partir da solução aquosa. Para isto pode utilizar-se um solvente orgânico tal como cloreto de metileno, acetato de etilo, éter di-etílico, ou tolueno. Pode separar-se a fase orgânica da fase aquosa. A evaporação do solvente da fase orgânica proporciona a amina na forma de uma base livre, que se pode utilizar, geralmente, sem purificação posterior. A conversão de um sal de ácido tartárico na base livre correspondente pode efectuar-se à temperatura ambiente.

A pureza óptica da amina primária 3a ou 3b expressa como %ee obtida pela síntese assimétrica desta invenção e resolução com um derivado opticamente activo de ácido tartárico é de, pelo menos, aproximadamente 70% de ee. Pode obter-se uma pureza óptica entre aproximadamente 70% ee



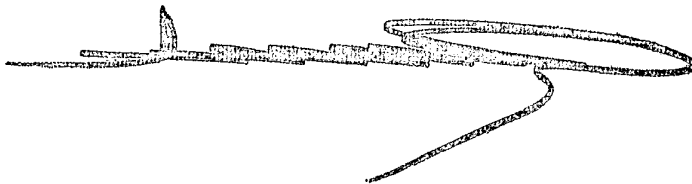
e aproximadamente 80% ee sem purificação posterior por recristalização. Pode aumentar-se o nível de pureza óptica até aproximadamente 96-99% ee por intermédio de um ou dois passos de recristalização. Podem obter-se níveis de enriquecimento óptimo com um mínimo de experimentação.

A síntese estereo-selectiva dos oxindóis alquilados 2a e 2b de acordo com a presente invenção, tornam possível aumentar substancialmente o rendimento químico do enantiómero da amina primária 3a ou 3b que interessa para o passo de enriquecimento.

Especificamente, o enriquecimento de uma mistura enantiomérica dos óxindóis alquilados em que um dos oxindóis alquilados predomina (como no processo desta invenção) proporciona um rendimento químico mais elevado da amina primária que interessa do que o enriquecimento de uma mistura racémica dos óxindóis alquilados, devido à concentração mais elevada do enantiómero desejado na mistura de partida.

As concentrações de enantiómeros na mistura de reacção obtida nesta invenção podem determinar-se por (1) tratamento da amina primária com cloroformiato de (-)-metilo, seguido de análise de HPLC dos carbamatos diastereo-isoméricos correspondentes; ou (2) por tratamento da amina com cloreto de (+)-canforsulfonilo seguido de análise de HPLC da sulfonamida correspondente. A composição relativa de uma mistura de enantiómeros é dada pela área sob o pico correspondente ao diastereo-isómero no cromatograma de HPLC.

A configuração absoluta do enantiómero é atribuída por conversão das aminas em compostos conhecidos cujas configurações absolutas foram já estabelecidas. Por exemplo, a configuração absoluta de um átomo de carbono na posição 10 da amina primária pode determinar-se por conversão dos sais de ácido tartárico de aminas 3a ou 3b nas corres-



pondentes amins primárias opticamente puras 3a ou 3b por neutralização com NaOH diluído. A amina primária opticamente pura resultante pode ser ciclizada redutivamente, com rendimento elevado, por refluxo da amina em n-butanol na presença de excesso de metal sódio, O produto pode depois ser derivado com isocianato de (S)-(-)- α -metil-benzilo. A pureza óptica e a configuração absoluta do produto resultante podem ser confirmados por análise de HPLC, de acordo com o método de Schonenberger e Brossi, *Helv. Chim. Acta.*, 69:1486 (1986).

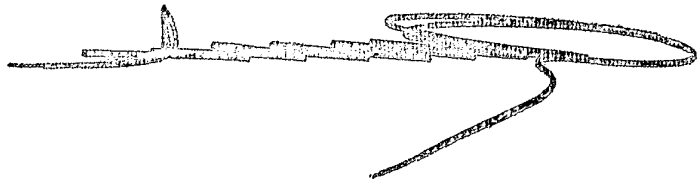
Esta invenção será completamente compreendida por referência aos exemplos seguintes nos quais todas as partes, proporções, razões e percentagens são em peso, excepto se indicado de outro modo.

Aquiliação de transferência de fase quiral

Exemplo 1

Brometo de N-[4-(tri-fluoro-metil)benzil]cinconínio como catalisador

A uma solução contendo 0,48 g de (+)-5-metoxi-1,3-di-metil-oxindol em 20 ml de tolueno adicionou-se, sob atmosfera de azoto, 0,13 g (10% em moles) de brometo de N-[4-(tri-fluoro-metil)benzil]cinconínio (4-CF₃-BCNB) seguida de 8 ml de NaOH a 50%. Depois da agitação da mistura durante 10 minutos, adicionou-se, gota a gota, uma solução contendo 0,21 g, de cloro-acetonitrilo em 20 ml de tolueno, durante uma hora. Depois de se completar a reacção, adicionaram-se 25 ml de água gelada. Filtrou-se a mistura através de um pequeno enchimento de celite lavada com 10 ml de tolueno. Transferiu-se o filtrado para um funil separador, e separaram-se as duas camadas. Concentrou-se o extracto de tolueno, sob pressão reduzida e analisou-se o resíduo numa coluna Daicel Chiralcel OD diluída com uma mistura a 10% de isopropanol/hexano. Determinou-se o excesso enantiomérico



de um composto 2a no qual R representa metilo, como sendo de 72%.

Exemplo 2

Cloreto de N-[3,4(di-cloro)benzil]cinconinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,21 g de cloreto de N-[3,4(di-cloro)benzil]cinconinio, como catalisador (3,4-Cl₂-BCNC), Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa metilo era de 78%, como determinado pelo ensaio de HPLC da mistura de reacção.

Exemplo 3

Brometo de N-[4-bromo-benzil]cinconinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,14 g de brometo de N-[4-bromo-benzil]cinconinio (4-Br-BCNC) de uma forma identica.

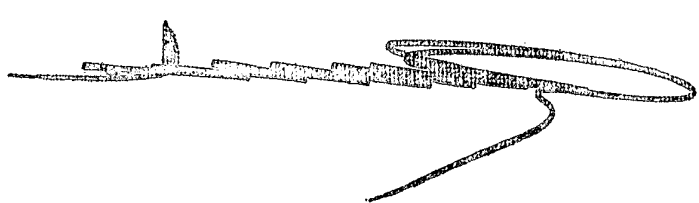
Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa metilo era de 68% como determinado pelo ensaio de HPLC da mistura de reacção.

Exemplo 4

Brometo de N-[3-bromo-benzil]cinconinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,14 g de brometo de N-[3-bromo-benzil]cinconinio (3-Br-BCNC) de uma forma identica.

Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa metilo era de 48%, como



determinado pelo ensaio de HPLC da mistura de reacção.

Exemplo 5

Brometo de N-benzil-guanidinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,13 g de brometo de N-benzilguanidinio (BQNC) de uma forma identica. Determinou-se o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa metilo como sendo de 39% por ensaio de HPLC da mistura de reacção.

Exemplo 6

Cloreto de N- $\sqrt{3,4}$ -di-cloro-benzil $\sqrt{7}$ -guanidinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,20 g de cloreto de N- $\sqrt{3,4}$ -di-cloro-benzil $\sqrt{7}$ -quinidinio (3,4-Cl₂-BQNC) de uma forma identica.

Determinou-se o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa metilo como sendo de 77% por ensaio de HPLC da mistura de reacção.

Exemplo 7

Brometo de N- $\sqrt{4}$ -(tri-fluoro-metil)benzil $\sqrt{7}$ di-hidro-cinconinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,13 g de brometo de N- $\sqrt{4}$ -(tri-fluoro-metil)benzil $\sqrt{7}$ di-hidro-cinconinio (4-CF₃-H₂-BCNC) de uma forma identica.

Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a na qual R representa metilo era de 69%, por ensaio de HPLC.



Exemplo 8

Brometo de N-(4-cloro-benzil)-cinconinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,13 g de brometo de N-(4-cloro-benzil)-cinconinio (4-Cl-BCNB) de uma forma idêntica.

Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa metilo era de 70%, por ensaio de HPLC da mistura de reação.

Exemplo 9

Brometo de N-(3,4-(di-cloro)-benzil)-cinconinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,12 g de 3,4-Cl₂-BCNB de uma forma idêntica.

Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa metilo era de 77%, por ensaio de HPLC da mistura de reação.

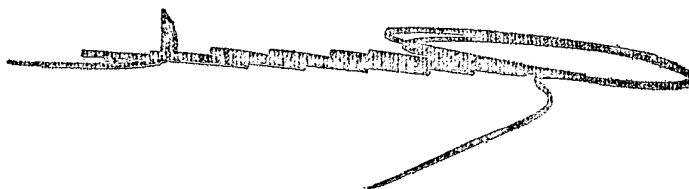
Exemplo 10

Passo (A):

Cloreto de N-(3,4-(di-cloro)-benzil)-cinconinio como catalisador

A uma mistura contendo 5,0 g de (+)-5-metoxi-1,3-di-metil-oxindol e 1,92 g de 3,4-Cl₂-BCNC (15% moles) em 200 ml de tolueno, adicionou-se, sob uma purga eficiente de N₂, 40 ml de NaOH a 50%.

Depois da agitação desta mistura durante 10 minutos, adicionou-se uma solução de 2,17 g de cloro-aceto-



-nitrilo em 20 ml de tolueno, durante uma hora. Depois de se completar a reacção, arrefeceu-se a mistura a 10-15°C e adicionaram-se 160 ml de água gelada. Filtrou-se a mistura de reacção através de um enchimento de celite lavado com 40 ml de tolueno. Transferiu-se o filtrado combinado para um funil separador e separaram-se as duas camadas. Extraíu-se a solução de tolueno com 100 ml de HCl 3N e 100 ml de água fria. Depois da evaporação do solvente isolaram-se 5,02 g (83%) do composto 2a no qual R representa metilo, como um óleo ligeiramente castanho.

Determinou-se o excesso enantiomérico do composto por HPLC, como sendo 73%.

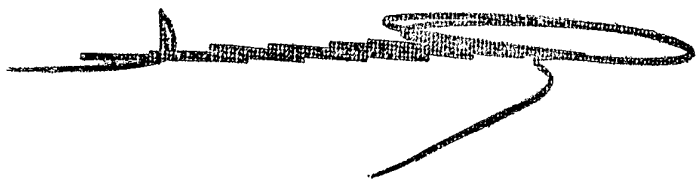
Passo (B):

Redução catalítica de nitrilos e aminas primárias

Absorveu-se o nitrilo 2a, obtido do passo A, em 50 ml de metanol e 7,25 ml de ácido clorídrico concentrado. Adicionou-se uma amostra de 0,5 g de PfO_2 . Submeteu-se a mistura a hidrogenação durante três horas a 45 psi. Removeu-se o catalisador por filtração através de papel de filtro lavado com 15 ml de metanol. Concentrou-se o filtrado concentrado sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em 100 ml de água gelada. Extraíu-se, primeiro, a solução aquosa ácida com 50 ml de cloreto de metileno e depois alcalinizou-se com 5 ml de NaOH a 50%. Extraíu-se a solução aquosa alcalina com cloreto de metileno (3 x 50 ml). Secou-se o extracto orgânico combinado (Na_2SO_4) e concentrou-se, sob pressão reduzida, proporcionando 4,70 g (92%) da amina correspondente, 3a.

Passo (C):

Enriquecimento da amina por precipitação selectiva com ácido tartárico quiral



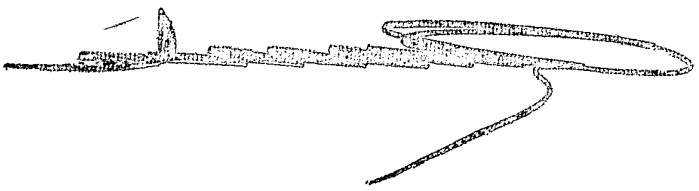
Dissolveu-se a amina 3a, do passo (B) em 25 ml de aceto-nitrilo. Adicionou-se, rapidamente, uma solução contendo 6,42 g de ácido di-benzoil-D-tartárico em 25 ml de acetonitrilo, sob atmosfera de azoto. Depois de agitação durante 30 minutos, filtrou-se o precipitado formado para proporcionar 10,38 g de um sólido branco. Recriсталizou-se este sólido a partir de 60 ml de uma mistura a 10% de água-acetonitrilo proporcionando 7,86 g (47,4%) do sal tritarato da amina, p.f. 136-137°C. Determinou-se a pureza óptica como sendo de 99%, por intermédio de derivação com cloreto de (+)-canforsulfonilo seguida de análise de HPLC da sulfonamida correspondente.

Exemplo 11

Obtenção de N-4-(tri-fluoro-metil)benzil 7-cinconínio como catalisador.

A utilização deste catalisador proporciona predominantemente o isómero que origina a (+)fisostigmina.

A uma solução agitada contendo 1,19 g de 1,3-di-metil-5-metoxi-oxindol e 0,83 g de cloro-aceto-nitrilo, em 50 ml de tolueno e 10 ml de NaOH a 50% adicionaram-se sob atmosfera de azoto 0,53 g do catalisador anterior, numa porção. Depois de 30 minutos separaram-se as camadas. Lavou-se a solução de tolueno com água, e, depois, concentrou-se, sob pressão reduzida, para proporcionar o produto desejado numa porção quantitativa. Determinou-se o excesso enantiomérico do enantiómero 2b como sendo de 41%, da forma seguinte. Reduziu-se o nitrilo à amina correspondente como descrito no passo B do exemplo 10, e, em seguida, fez-se a derivação da amina com (-)-cloroforiniato de metilo com análise de HPLC do carbamato resultante numa coluna Whatmann Partisil FXS 10/25 eluída com 10% de aceto-nitrilo/cloreto de metileno (2 ml/min; detecção a 254 nm).



Exemplo 12

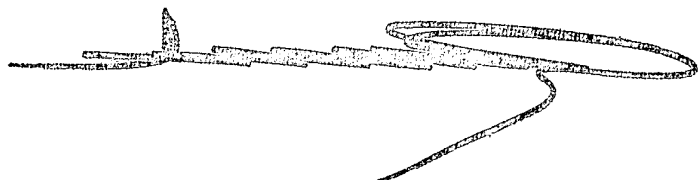
Brometo de N- γ -3-(tris-fluoro-metil)benzil γ cinconinio como catalisador

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 1 com 0,13 g de brometo de N- γ -3-(tri-fluoro-metil)benzil γ cinconinio (3-CF₃-BCNB), de uma forma idêntica. Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a era de 68%, como determinado por ensaio de HPLC da mistura de reacção.

Exemplo 13

Cloreto de N- γ -3,4-(di-cloro)benzil γ cinconinio como catalisador e (+)-5-etoxi-1,3-di-metil-oxindol como substrato

A uma mistura contendo 2,15 g de (+)-5-etoxi-1,3-di-metil-oxindol também referido como 1,3-dihidro-1,3-di-metil-5-etoxi-2H-indol-2-ona e 0,77 g de 3,4-dicloro-BCNC (15% em moles) em 80 ml de tolueno, adicionou-se, sob uma purga eficiente de N₂, 16 ml de NaOH a 50%. Depois da agitação desta mistura durante 10 minutos, adicionou-se uma solução contendo 0,87 g. de cloro-aceto-nitrilo em 8 ml de tolueno durante 1 hora. Depois de se completar a reacção adicionou-se 48 ml de água gelada. Filtrou-se a mistura de reacção através de um enchimento de celite lavado com 20 ml de tolueno. Transferiu-se o filtrado combinado para um funil separador, e separaram-se as duas camadas. Extraiu-se a solução de tolueno com 20 ml de HCl 2N e duas vezes com 20 ml de água. Depois da evaporação do solvente, ensaiou-se um óleo ligeiramente castanho numa coluna Daicel Chiralcel OD eluída com uma mistura a 10% com isopropanol-hexano. Verificou-se que o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa etilo era de 71%.



Exemplo 14

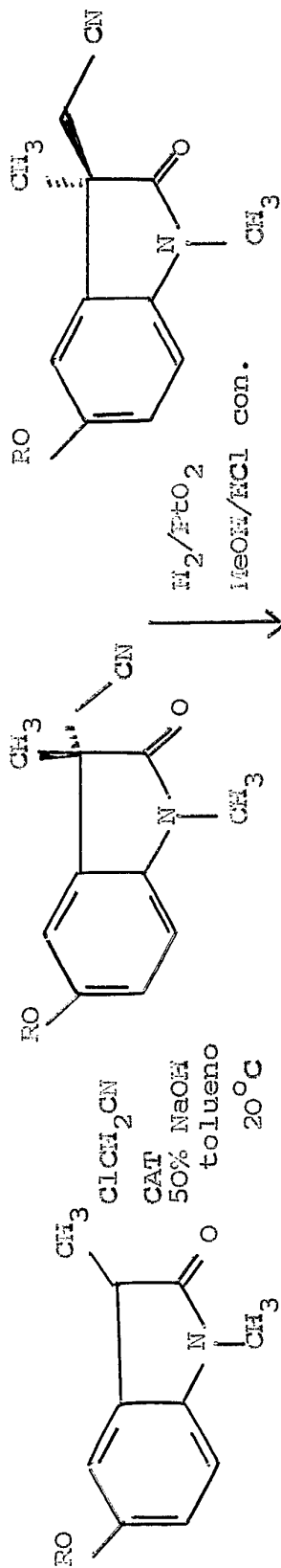
Cloreto de N-3,4-(di-cloro)benzil 7-cinconinio como catalisador e (+)-5-benziloxi-1,3-di-metil-oxindol como substrato

Repetiu-se o procedimento descrito no exemplo 13 com 2,80 g de (+)-5-benzil-oxi-1,3-di-metil-oxindol referido também como 5-benzil-oxi-1,3-di-hidro-1,3-di-metil-2H-indol-2-ona, de uma forma idêntica. Determinou-se o excesso enantiomérico do composto 2a no qual R representa benzilóxi como sendo 73%, por meio de um ensaio de HPLC numa coluna Daicel Chiralcer eluída com 40% de isopropanol-hexano.

O composto (+)-5-metoxi-1,3-di-metil-oxindol utilizado nos exemplos é também referido como 1,3-di-hidro-1,3-di-metil-5-metoxi-2H-indol-2-ona.

O processo desta invenção tem várias vantagens.

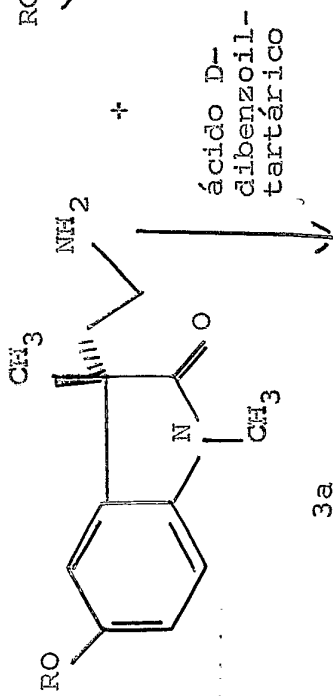
O processo para a síntese estereoselectiva de enantiómeros proporciona precursores de fisostigmina e compostos semelhantes a fisostigmina com rendimento químico e pureza elevados. A disponibilidade de um enantiómero de uma dada estrutura com predominância considerável sobre outros enantiómeros torna possível melhorar os resultados obtidos quando os enantiómeros são resolvidos subsequentemente. As técnicas para efectuar a síntese estereoselectiva não apresentam qualquer dificuldades anormal. Os reagentes necessários para o processo estão facilmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados utilizando técnicas convencionais. Esta invenção proporciona um processo prático e económico para a síntese total de enantiómeros seleccionados de fisostigmina e compostos relacionados.



1

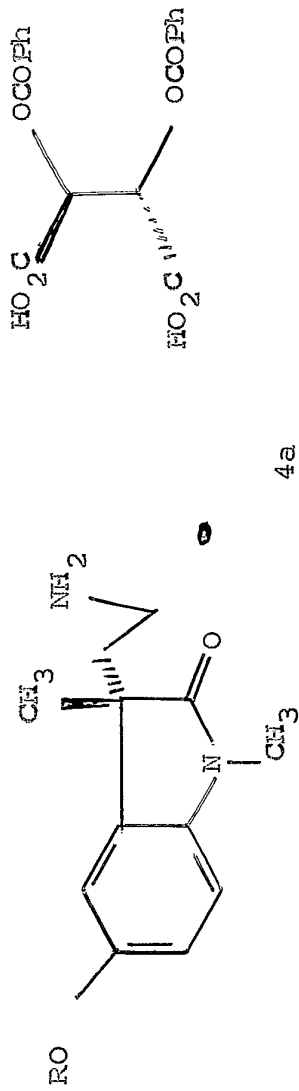
2a

2b

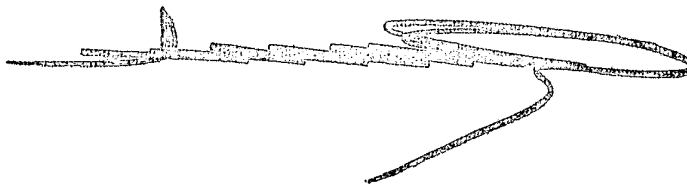


3a

3b



4a

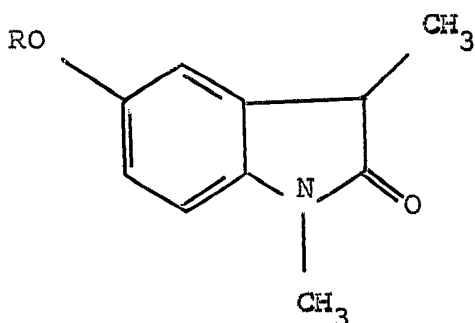


REIVINDICAÇÕES

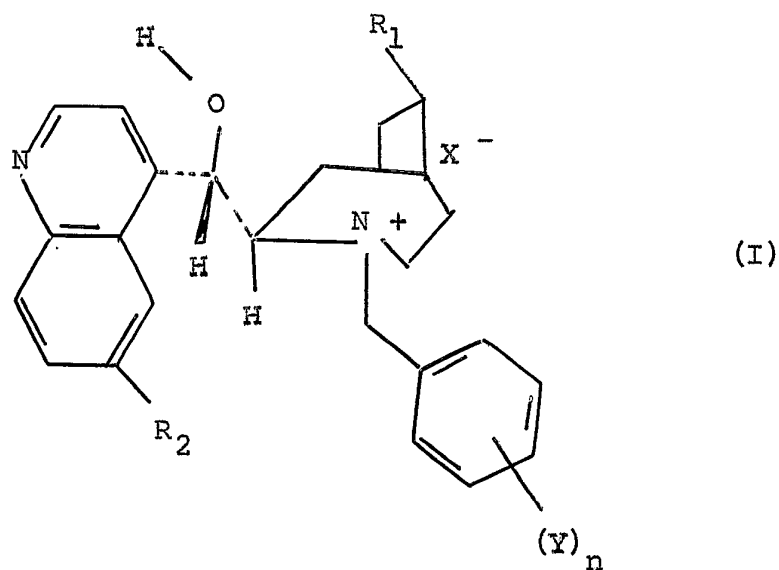
- 1ª -

Processo para a síntese estereo-selec-
tiva de um oxindol alquilado, caracterizado por;

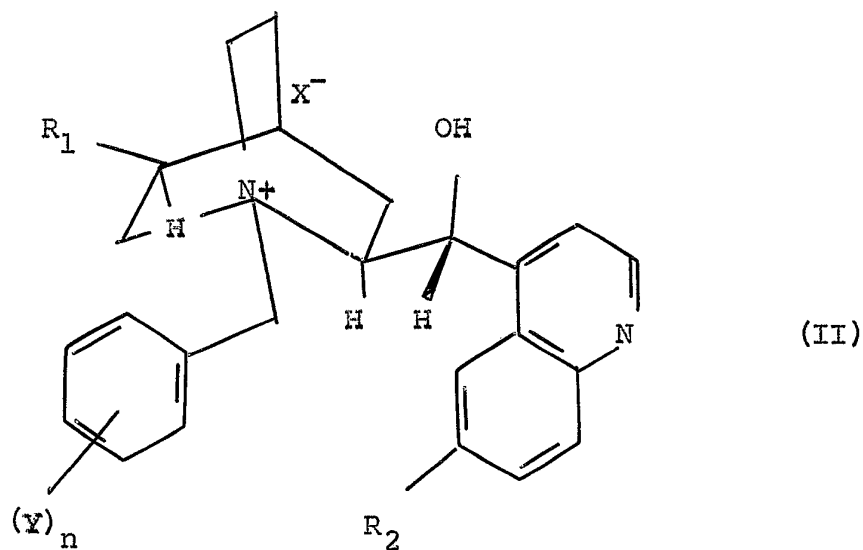
a) se fazer reagir um oxindol racémico da fórmula



em que R é seleccionado entre o grupo constituido por metilo, etilo e benzilo, com pelo menos um equivalente de um acetonitrilo halogenado seleccionado entre o grupo constituido por cloro-aceto nitrilo, bromo-acetonitrilo e iodo-acetonitrilo, numa mistura de reacção bifásica possuindo uma fase aquosa compreendendo uma base inorgânica forte como um agente de desprotonação e uma fase solvente constituida por um solvente orgânico para o oxindol e uma quantidade catalítica de um composto N-benzil-cinconinio substituido ou quinidinio da fórmula geral (I)



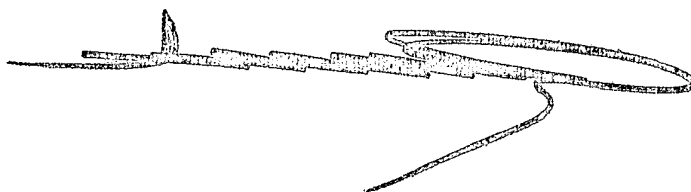
ou um composto N-benzil-cinconidinio ou quininio substituído da fórmula II



em que R_1 é um grupo vinilo ou etilo,

R_2 é hidrogénio ou um grupo metoxi, X é cloro ou bromo, Y é independentemente seleccionado entre o grupo constituído por hidrogénio, cloro, bromo, fluor, trifluor-metilo, e grupos nitrilo, e n é 1, 2, 3, 4 ou 5

b) converter-se opcionalmente os grupos nitrilo do oxindol alquilado resultantes nas aminas primárias corres-



pendentes por redução catalítica na presença de hidrogénio gasoso para formar uma mistura de enantiómeros de aminas primárias, e

- c) fazer-se contactar a mistura de enantiómeros das aminas primárias com um ácido quirál seleccionado entre o grupo constituído por ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido di-toluoil-D-tartárico e ácido ditoluoil-L-tartárico, numa quantidade suficiente para precipitar preferencialmente um sal do ácido quirál e um dos enantiómeros, e se recuperar o precipitado resultante, e
- d) alcalinizar-se o sal do ácido tartárico resultante para formar a base livre correspondente.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o acetonitrilo halogenado ser cerca de 1,1 a 1,5 equivalentes baseado no oxindol.

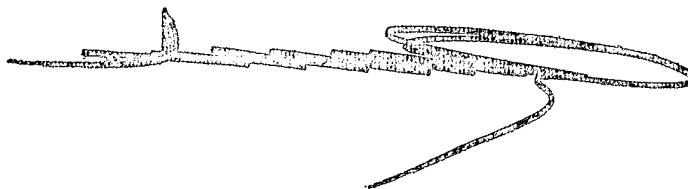
- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o acetonitrilo halogenado ser cloro-acetonitrilo.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a síntese estereo-selectiva ser efectuada a uma temperatura de cerca de 5°C a 30°C.

- 36 -



- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a síntese estereo-selectiva ser efectuada numa atmosfera de gás inerte.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir substancialmente todo o oxindol com acetonitrilo halogenado.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se agitar a mistura da reacção bifásica.

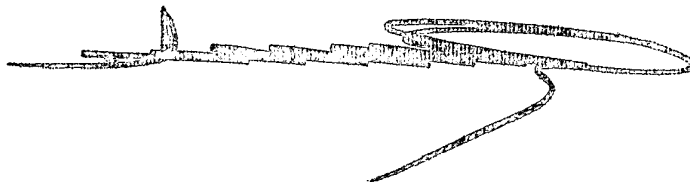
- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser metilo e Y ser 3,4-dicloro ou 4-trifluoro-metilo.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente ser seleccionado entre o grupo constituído por benzeno, tolueno, xileno, cloro-benzeno, cloreto de metileno, e uma mistura de um dos solventes anteriores com hexano ou ciclo-hexano.

- 37 -



- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fase aquosa conter cerca de 25% a 50% em peso da base inorgânica.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fase de solvente orgânico e a fase aquosa na mistura de reação bifásica estarem numa proporção volumétrica de 5:1.

- 12ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fase de solvente e o oxindol racémico estarem numa proporção de cerca de 20:1 a 80:1 (V/W).

- 13ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fase de solvente e o oxindol racémico estarem numa proporção de cerca de 30:1 a 45:1 (V/W).

- 14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1c) caracterizado por a proporção entre o volume de solvente e o peso total de enantiómeros das aminas primárias ser de cerca de 8:1 a 12:1.

- 38 -

- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a proporção entre o volume de solvente e o peso total de enantiómeros das aminas primárias ser de cerca de 10:1.

- - 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o solvente ser acetonitrilo.

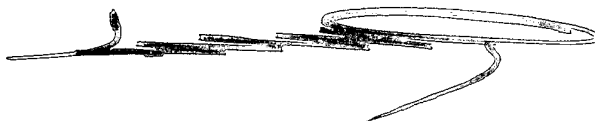
- 17ª -

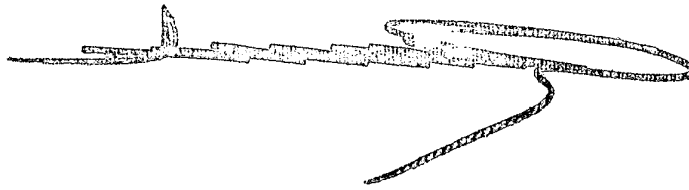
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ácido quiral ser utilizado numa quantidade de cerca de 0,5 a 1 equivalentes de ácido por equivalente de enantiómeros das aminas primárias.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente norte-americano apresentado em 22 de Janeiro de 1990, sob o Nº. 469.882.

Lisboa, 21 de Janeiro de 1991

o AGENTE ESPECIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

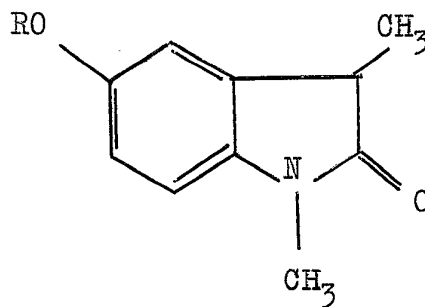




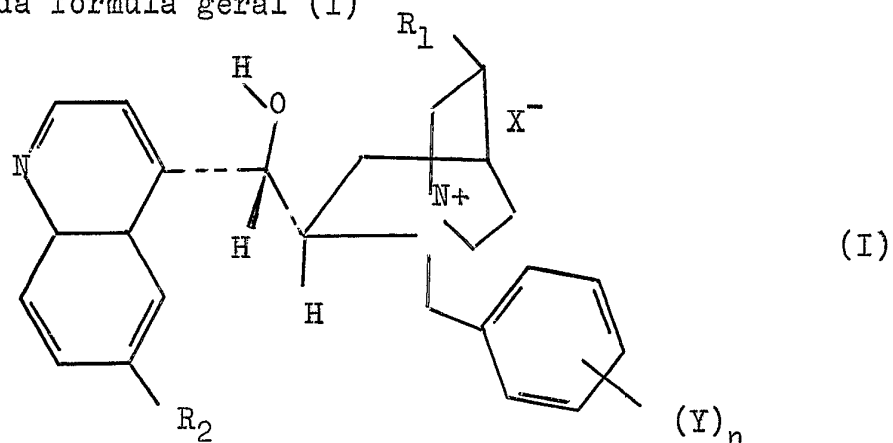
RESUMO

"PROCESSO PARA A SÍNTESE COM ENANTIO-SELECÇÃO DE OXINDOIS ALQUILADOS UTILIZADOS COMO INTERMEDIÁRIOS NA PREPARAÇÃO DE FISOSTIGMINA"

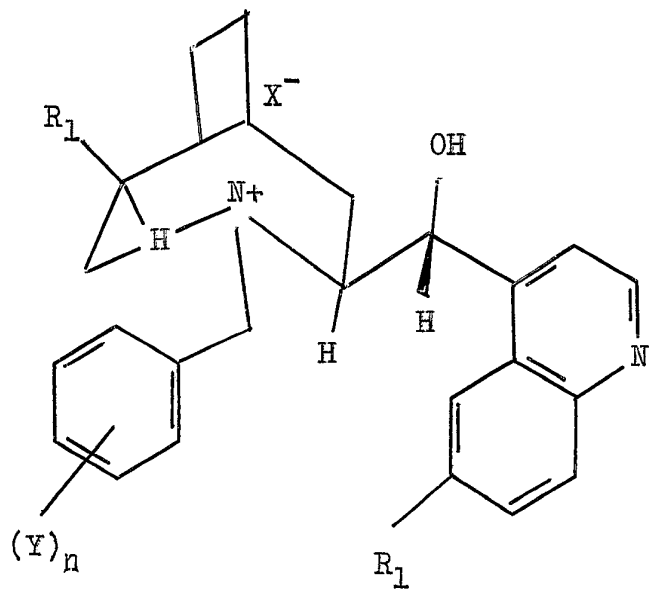
A invenção refere-se a um processo para a síntese estereo-selectiva de um oxindol alquilado, que compreende nomeadamente fazer-se reagir um oxindol racémico da fórmula



com pelo menos um equivalente de um acetonitrilo halogenado numa mistura de reacção bifásica possuindo uma fase aquosa compreendendo uma base inorgânica forte como um agente de desprotonação e uma fase solvente constituída por um solvente orgânico para o oxindol e uma quantidade catalítica de um composto N-benzil-cinconínio substituído ou quinidínio da fórmula geral (I)



ou um composto N-benzil-cincodínio ou quinínio substituído da fórmula



(II)