



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

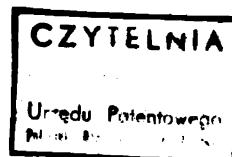
Zgłoszono: 80 11 12 (P. 232711)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82 05 24

Opis patentowy opublikowano: 1986 10 31

Int. Cl.³
C07D 487/10



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych podstawionego indolin-2-onu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych podstawionego indolin-2-onu, a dokładniej nowych 1'-podstawionych spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2'-5-trionów; które posiadają właściwość hamowania enzymatycznej reduktazy aldoz in vivo i są użyteczne w leczeniu lub profilaktyce niektórych powikłań przewlekłej cukrzycy i galaktozemii.

Reduktaza aldoz powoduje katalityczną przemianę aldoz w odpowiednie aldytole (alkohole poliwodortlenowe), np. glukozę zamienia w sorbit a galaktozę w dulcyt. Aldytole słabo przenikają przez błony komórkowe i jeśli dojdzie do ich wytworzenia, ich usunięcie jest możliwe tylko poprzez dalszy metabolizm.

Aldytole wykazują więc skłonność do gromadzenia się w komórkach, w których powstały, powodując wzrost ciśnienia osmotycznego, które z kolei może zniszczyć te komórki lub osłabić ich działanie. Poza tym podwyższony poziom aldytoli może spowodować nienormalnie wysoki poziom metabolitów i te z kolei mogą zniszczyć komórki lub osłabić ich działanie. Reduktaza aldoz posiada stosunkowo małe powinowactwo do substratu, co oznacza, że jest ona skuteczna jedynie w obecności stosunkowo dużego stężenia aldozy. Tak duże stężenie aldozy występuje w warunkach klinicznych cukrzycy (nadmiar glukozy) i galaktozemii (nadmiar galaktozy). Inhibitory reduktazy aldoz są zatem użyteczne w łagodzeniu skutków lub zapobieganiu

2

powikłań, wynikających z przewlekłej cukrzycy lub galaktozemii, spowodowanych częściowo właśnie przez nagromadzenie się, odpowiednio, sorbitolu lub dulcytu. Tymi powikłaniami mogą być, na przykład, obrzęk płamisty, zaćma, retinopatia lub osłabione przewodnictwo nerwowe.

Wiadomo, że niektóre spiro-imidazolidyno-2,5-diony (pochodne bicyklodionów) są inhibitorami reduktazy aldoz, np. związki o wzorze 1, w którym Z oznacza tlen, siarkę sulfinyl, sulfonyl, rodnik metylenowy lub bezpośrednie wiązanie, a Y oznacza różne ewentualne podstawniki. Związki te zostały opisane przez Sargesa w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 117 230.

Obecnie nieoczekiwanie odkryto nowe spiro-hydantoiny o wzorze ogólnym 2, zdefiniowanym niżej, pochodne 1-podstawionych-indolino-2,3-dionów, posiadające własności silnych inhibitorów reduktazy aldoz, co stanowi istotę niniejszego wynalazku. Odkrycie to jest zadziwiające ze względu na wiele występujących różnic w budowie chemicznej, na przykład, obecność amidowej grupy karbonylowej w pozycji α względem spiroatomu węgla, która to pozycja w znanych pochodnych hydantoiny, stanowiących inhibitory reduktazy aldoz, jest zawsze zajęte przez grupę metylenową. Niektóre spiro-hydantoiny pochodne 1-podstawionych indolino-2,3-dionów są znane.

W szczególności 1'-metylo-, 1'-allilo- i 1'-benzylo- spiro-[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2'-5-triony zo-

stały opisane przez Otamasu et al. w Chem. Pharm. Bull., 1975, 23, 1431—1435, lecz nie podano tam żadnych własności farmakologicznych tych związków.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku objęte są wzorem ogólnym 2, w którym R¹ oznacza rodnik (1-12C)alkilowy, albo rodnik fenyłowy, naftylometyłowy lub cynamylowy, każdy ewentualnie podstawiony w pierścieniu aromatycznym jednym lub dwoma atomami chlorowców, albo R¹ oznacza rodnik benzyłowy ewentualnie podstawiony jednym, dwoma lub trzema podstawnikami, które niezależnie oznaczają atom chlorowca, rodnik trójfluorometyłowy, (1-4C)alkilowy lub (1-4C)alkoksy, grupę nitrową, cyjanową lub hydroksy i pierścień benzenu A ewentualnie posiada jeden podstawnik, taki jak atom chlorowca, rodnik (1-4C)alkilowy lub (1-4C)alkoksy, grupę nitrową lub hydroksy, albo posiada dwa podstawniki, które niezależnie oznaczają atom chlorowca, rodnik (1-4C)alkilowy lub grupę nitrową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli tych związków, lecz z wyłączeniem związków o powyższym wzorze, w którym R¹ oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy lub niepodstawiony rodnik benzyłowy i pierścień benzyłowy A jest niepodstawiony.

Związki o wzorze 2 są pochodnymi spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino], w której numerację poszczególnych pozycji zaznaczono we wzorze 3. Ten sposób numeracji będzie stosowany w całym niniejszym opisie i przykładach.

Związki o wzorze 2 posiadają co najmniej jeden niesymetryczny atom węgla, a mianowicie spiroatom węgla. Zatem związki te istnieją i mogą być wyodrębniane w postaciach racemicznych i optycznie czynnych.

Wynalazek obejmuje wytwarzanie racemicznych i optycznie czynnych związków o wzorze 2, które posiadają właściwości hamowania reduktazy aldol. Znany jest sposób otrzymywania optycznie czynnych postaci związków przez rozdzielanie odpowiedniego racematu lub na drodze syntezy wychodząc z optycznie czynnych substratów oraz jak się określa w typowych testach wspomniane właściwości hamowania reduktazy aldol. Zostaną one omówione dalej.

Przykładami konkretnych znaczeń dla R¹, gdy oznacza (1-4C)alkil, są rodniki: metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, pentylowy, heksylowy, nonylowy lub decylowy.

Przykładami konkretnych podstawników w pierścieniu benzenowym A lub w pierścieniu aryłowym podstawnika oznaczonego symbolem R¹ są: jako chlorowiec — fluor, chlor, brom lub jod, jako rodnik (1-4C)alkilowy — metyl lub etyl, a jako rodnik (1-4C)alkoksy — metoksy lub etoksy.

Z konkretnych znaczeń pierścienia benzenowego A wymienia się pierścień niepodstawiony lub posiadający podstawniki takie jak: 4'-chloro, 5'-fluoro, 5'-chloro, 5'-bromo, 5'-metylo, 5'-metoksy, 5'-hydroksy, 5'-nitro, 6'-chloro, 7'-fluoro, 7'-chloro, 7'-metylo, 7'-etylo, 5',6'-difluoro, 5',6'-dichloro, 4',5'-dichloro, 5',6'-dimetylo, 5'-bromo, 7'-nitro lub 5'-chloro-7'-metylo.

Z konkretnych znaczeń R¹ wymienia się następujące rodniki: metyl, n-propyl, n-heksyl, n-nonyl, n-decyl, fenyl, cynamyl, 3-4-dichlorocynamyl, naft-1-ylometyl, naft-2-ylometyl, benzyl, 3,4-dichlorobenzyl, 2-fluoro-4-bromobenzyl, 4-metylobenzyl, 2-fluoro-4-jodobenzyl, 3-chloro-4-bromobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, 3-(trifluorometylo)benzyl, 2-cyjanobenzyl, 4-cyjanobenzyl, 2-fluoro-4-bromo-5-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 3,5-dichloro-4-bromobenzyl, 2,3-dichlorobenzyl, 4-hydroksybenzyl lub 3,5-dichlorobenzyl.

Korzystnie jest gdy pierścień benzyłowy A jest niepodstawiony lub posiada podstawnik chlorowcowy, np. chlor, zwłaszcza gdy podstawnik taki zajmuje pozycję 5',6'- lub 7'.

Gdy R¹ oznacza rodnik benzyłowy podstawiony jednym lub dwoma chlorowcami, korzystnie jest to np. rodnik 4-chlorowco-2,4-dichlorowco-, 3,4-dichlorowco-, lub 3,5-dichlorowco-benzyłowy, taki jak 4-bromo-, 2-fluoro-4-bromo-, 2-fluoro-4-jodo-, 3,4-dichloro-, 3-chloro-4-bromo- lub 3,5-dichlorobenzyłowy.

Szczególnie grupy związków wytwarzanych sposobem według wynalazku stanowią związek o wzorze 2, w którym:

a) R¹ oznacza rodnik (1-12C)alkilowy lub niepodstawiony rodnik benzyłowy oraz pierścień benzenowy A posiada co najmniej jeden podstawnik chlorowcowy,

b) R¹ oznacza rodnik fenyłowy, cynamylowy lub naftylometyłowy, przy czym pierścień aromatyczny tych rodników jest ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma chlorowcami oraz pierścień benzenowy A jest niepodstawiony lub posiada co najmniej jeden podstawnik chlorowcowy, i

c) R¹ oznacza rodnik benzyłowy posiadający jeden, dwa lub trzy podstawniki, które niezależnie oznaczają atom chlorowca, grupę trójfluorometyłową, cyjanową, hydroksy, nitrową, metylową lub metoksy oraz pierścień benzenowy A jest niepodstawiony lub posiada jeden lub dwa podstawniki określone wyżej, przy czym każda z tych grup obejmuje także farmaceutycznie dopuszczalne sole wymienionych związków.

Korzystną grupę stanowią związki o wzorze 2, w którym R¹ i pierścień benzenowy A mają wyżej podane korzystne znaczenia, oraz farmaceutycznie dopuszczalne sole tych związków.

Inną korzystną grupę stanowią związki o wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik 3,4-dichlorobenzylowy, 2-fluoro-4-bromobenzylowy, 3-chloro-4-bromobenzylowy lub 2-fluoro-4-jodobenzylowy oraz pierścień benzenowy A jest niepodstawiony lub posiada podstawniki takie jak 5'-fluoro, 5'-chloro, 5'-bromo, 5',6'-dichloro- w tym farmaceutycznie dopuszczalne sole tych związków.

Konkretne związki utworzone sposobem według wynalazku zostały opisane w przytoczonych dalej przykładach, a spośród nich jako szczególnie korzystne wymienia się następujące związki:

1'-(3,4-dichlorobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2'-5-trion,

1'-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2'-5-trion,

1'-(3,4-dichlorobenzyl)-5'-fluorospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2'-5-trion,

1'-(3-chloro-4-bromobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion,

1'-(3,4-dichlorobenzyl)-5'-chlorospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion,

1'-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-5'-chlorospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion,

1'-(3,4-dichlorobenzyl)-5'-bromospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion,

1'-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-5'-fluorospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion,

1'-(3,4-dichlorobenzyl)-5',6'-dichlorospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion,

1'-(3,4-dichlorobenzyl)-5',6'-difluorospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion oraz

1'-(2-fluoro-4-jodobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Przykładami farmaceutycznie dopuszczalnych soli związków o wzorze 2 są sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, takie jak sole sodowe, potasowe, wapniowe lub magnezowe, sole glinowe lub amoniowe, albo sole z zasadami organicznymi, takimi jak np. trójetanolamina, które tworzą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

Według wynalazku, sposób wytwarzania związków o wyżej zdefiniowanym wzorze 2, polega na tym, że poddaje się reakcji związek o wzorze 4, w którym R³ oznacza grupę acylową lub tri-[(1-4C)-alkilo]silylową, a R¹ i A mają wyżej podane znaczenia, z węglanem lub karbaminianem amonu.

Gdy R³ we wzorze 4 oznacza grupę acylową, korzystnie jest to np. grupa (1-6C)alkanoliowa, taka jak acetylowa lub propionylowa, a także fenylosulfonylowa, tolueno-p-sulfonylowa lub benzoilowa. Gdy R³ oznacza grupę tri-[(1-4C)alkilo]silylową, korzystnie jest to np. grupa trimetylosilylowa.

Sposób według wynalazku jest modyfikacją syntezy imidazolidyno-2,4-dionów (hydantion) Bucherera-Bergsa, która jest dobrze znana (p.np. E. Ware, Chemical Reviews, 1950, 46, 422—425) i wobec tego można stosować podobne warunki reakcji. Tak więc sposób według wynalazku można dogodnie prowadzić w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, np. w (1-4C)alkanolu, takim jak metanol lub etanol, albo w glikolu etylenowym lub dietylenowym, korzystnie w obecności wody, w temperaturze w zakresie np. 20—100°C. Wymagany węglan lub karbaminian amonu można w razie potrzeby wytworzyć in situ w zwykły sposób.

Związki wyjściowe o wzorze 4 wytwarza się w konwencjonalny sposób. Tak więc można je otrzymać poddając reakcji hydroksynitryl o wzorze 5 (dogodnie wytworzony in situ w reakcji indolino-2,3-dionu o wzorze 6 z cyjanowodorem lub cyjankiem sodu lub potasu) z odpowiednim halo-genkiem acylu lub tri-[(1-4C)alkilo]silylu, np. z chlorkiem acetylu, propionylu, fenylosulfonylu, tolueno-p-sulfonylu, benzoilu, benzyloksykarbonylu lub trimetylosilylu, w konwencjonalny sposób.

Związki o wzorze 4, w którym R³ oznacza grupę tri-[(1-4C)alkilo]silylową, można także otrzymać w reakcji odpowiedniego indolino-2,3-dionu o wzo-

rze 6 z cyjankiem tri-[(1-4C)alkilo]silylu, np. z cyjankiem tri-metylosilylu, w temperaturze w zakresie np. 15—40°C, w rozpuszczalniku niewodnym, np. w 1,2-dimetoksyetanie.

Związki o wzorze 6 można otrzymać w typowy sposób dla indoli. Na przykład związki o wzorze 6, w którym R¹ ma inne znaczenie niż fenyl, można otrzymać przez zastąpienie atomu wodoru w indolino-2,3-dionie odpowiednim podstawnikiem alkilowym lub aryloalkilowym, poddając go reakcji z chlorkiem, bromkiem lub jodkiem alkilu lub aryloalkilu w obecności zasady takiej jak np. wodorotlenek sodu lub potasu w dimetylosulfotlenku, w temperaturze 20—40°C.

Związki o wzorze 6, w którym R¹ oznacza rodnik fenyłowy, można np. otrzymać poddając reakcji odpowiednią difenylaminę z chlorkiem oksalilu i chlorkiem glinu, jak podano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych AP nr 3 509 149.

Następnie gdy związek o wzorze 2 wymagany jest w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli, związek ten poddaje się reakcji w konwencjonalny sposób z odpowiednią zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation.

Poza tym, gdy wymagany jest izomer optycznie czynny związku o wzorze 2, recemiczną postać tego związku poddaje się reakcji z optycznie czynną zasadą organiczną, np. z brucyną, koniinę, lub 2-pipekolina, rozdziela tak otrzymaną mieszaninę soli diastereoizomerycznych w zwykły sposób, np. metodą krystalizacji frakcjonowanej z odpowiedniego rozpuszczalnika, np. z (1-4C)alkanolu, i uwalnia z tej soli żądany izomer przez potraktowanie kwasem w zwykły sposób, np. stosując wodny roztwór kwasu mineralnego, np. rozcieńczony kwas solny.

Właściwość hamowania enzymatycznej reduktazy aldoz można wykazać przeprowadzając następujący test laboratoryjny:

U szczurów wywołuje się cukrzycę (co stwierdza się na podstawie silnego cukromoczu) przez podanie streptozotocyny. Następnie zwierzętom tym przez 5 dni podaje się testowany związek, po czym uśmierca się je i usuwa soczewki oczne oraz nerwy kulszowe. Po typowej obróbce, w każdej z tych tkanek oznacza się resztkowy poziom sorbitu, który uprzednio przeprowadza się w pochodną politrójmetylosilylową, metodą chromatografii gazowej.

Hamowanie reduktazy aldoz in vivo oznacza się przez porównanie resztkowych poziomów sorbitu w tkankach pochodzących od grupy szczurów z cukrzycą dawkowanych testowanym związkiem, od nie dawkowanej grupy z cukrzycą i od nie dawkowanej normalnej grupy szczurów.

Można także przeprowadzić zmodyfikowany test, polegający na tym, że szczurom, u których wywołano cukrzycę streptozotocyną, podaje się testowany związek przez dwa dni, po 2—4 godzinach od ostatniej dawki zwierzęta uśmierca się, usuwa nerwy kulszowe i oznacza resztkowy poziom sorbitu jak wyżej.

Korzystne związki o wzorze 2 w obu tych testach obniżają resztkowy poziom sorbitu do poziomu stwierdzonego u niedawkowanych zwierząt normalnych.

Na ogół jednak związki o wzorze 2 wyraźnie hamują reduktazę aldóz przy doustnej dawce 100 mg/kg lub mniejszej. I tak dla ilustracji można podać, że 1'-(3,4-dichlorobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion i 1'-(2-fluoro-4-bromobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion po 5 dniach doustnego dawkowania w ilości 10 mg/kg dziennie wytwarza resztkowy poziom sorbitu w nerwie kulszowym wynoszący około 20% poziomu stwierdzonego u grupy szczurów kontrolnych z cukrzycą, którym nie podawano związku.

W powyższych testach związki o wzorze 2 przy dawce 100 mg/kg nie wykazywały widocznego działania toksycznego i nie dawały innych niepożądanych objawów ubocznych.

Korzystne związki o wzorze 2 na ogół obniżają resztkowy poziom sorbitu w nerwie kulszowym do poziomu stwierdzonego u niedawkowanych szczurów normalnych, gdy związki te podawane są w ilości 5 do 20 mg/kg.

Właściwość hamowania enzymatycznej reduktazy aldóz można także wykazać *in vitro*: z soczewek ocznych woda wyodrębnią się w znany sposób oczyszczoną reduktazę aldóz i oznacza typowymi metodami spektrofotometrycznymi procentowe hamowanie zdolności tego enzymu *in vitro* do redukcji aldóz do alkoholi poliwdorotlenowych, w szczególności do redukcji glukozy do sorbitu, pod wpływem testowanego związku. W badaniu tym związki o wzorze 2 na ogół wykazują wyraźne hamowanie reduktazy aldóz w stężeniu 10^{-6} M lub mniejszym.

Gdy związek o wzorze 2 stosuje się do hamowania reduktazy aldóz u zwierząt ciepłokrwistych, związek ten można stosować doustnie w dawce dziennej 0,5 do 25 mg/kg, co w odniesieniu do ludzi jest równoważne całkowitej dawce dziennej wynoszącej 10 do 750 mg na osobę i dawkę tę można w razie potrzeby dzielić na mniejsze i podawać wielokrotnie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać w postaci środków farmaceutycznych, w których oprócz aktywnego składnika w postaci związku o wzorze 2 lub farmaceutycznie dopuszczalnej soli występuje farmaceutycznie dopuszczalny rozcieńczalnik lub nośnik.

Szczególnie korzystne są także środki farmaceutyczne w postaci nadającej się do podawania doustnego, np. tabletki, kapsułki, zawiesiny lub roztwory i wytwarzane konwencjonalnymi metodami i ewentualnie zawierające inne nośniki i zaróbki.

Korzystne są również postaci do podawania pozajelitowego, np. wyjałowione wodne lub niewodne roztwory lub zawiesiny do wstrzykiwań a także środki do podawania przez odbytnicę, np. czopki. Jednostkowe dawki na ogół mogą zawierać od 10 mg do 250 mg związku o wzorze 2, lub równoważną ilość farmaceutycznie dopuszczalnej soli tego związku.

Środki farmaceutyczne oprócz związku o wzorze 2 mogą zawierać jeden lub więcej innych substancji wykazujących korzystny wpływ w leczeniu cukrzycy lub galaktozemii, np. środek hipoglikemiczny, taki jak tolbutamid, chlorpropamid lub glibenklamid.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady, w których, jeśli nie podano inaczej,

a) odparowywanie przeprowadzano w wirówce próżniowej,

b) wszystkie czynności przeprowadzano w temperaturze pokojowej, czyli w zakresie 18–26°C,

c) stosowany eter naftowy (t. wrz. 60–80°C) nazywano w uproszczeniu jako nafta 60–80, podobnie i inne frakcje eteru naftowego,

d) wszystkie wytworzone związki o wzorze 2 charakteryzowano w pełni na podstawie mikroanalizy i spektroskopii NMR i IR, oraz

e) wydajności (jeśli podano) mają wyłącznie charakter ilustracyjny i niekoniecznie są to wydajności maksymalne jakie można uzyskać.

Przykłady I–V. Do mieszanego roztworu 1,2 g 1-(4-bromo-3,5-dichlorobenzyl)-2,3-indolinodionu w 40 ml suchego 1,2-dimetoksyetanu dodano 0,6 g cyjanku trimetylosililu i całość mieszano przez 5 godzin, otrzymując 1-(4-bromo-3,5-dichlorobenzyl)-3-cyano-3-(trimetylosililoksy)-2-indolinon *in situ*. Następnie dodano roztwór 6,0 g węglanu amonu w 40 ml wody i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę odparowano, a pozostałość rozpuszczono w 100 ml wody i przesączono. Pozostałość przemyto ciepłą wodą (2×50 ml), przesącz i przemywki schłodzono do 0–5°C i zakwaszono do pH 2 m kwasem solnym. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą, wysuszono na powietrzu i przekrystalizowano z wodnego (1:1 obj.) N,N-dimetyloformamidu (DMF).

Otrzymano 0,63 g 1'-(4-bromo-3,5-dichlorobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trionu o temperaturze topnienia 290–292°C (przykład I).

Postępując podobnie, lecz wychodząc z odpowiedniego 1-benzyl-2,3-indolinodionu, otrzymano następujące związki:

(Przykład II). 1'-(3,4-dichlorobenzyl)-6'-chloro-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion, temperatura topnienia 286–287°C przekrystalizowany z EtOAc(naf 60–80), wydajność 57%.

(Przykład III). 1'-(3,4-dichlorobenzyl)-5',6'-dimetylospiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion, temperatura topnienia 262–263°C (przekrystalizowany z EtOAc(naf 60–80), wydajność 10%, oraz

(Przykład IV). 1'-(3,4-dichlorobenzyl)-7'-etylo-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion, temperatura topnienia 232–233°C (przekrystalizowany z EtOAc(naf 60–80), wydajność 7%.

(Przykład V). 1'-(3,4-dichlorobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2', 5-trion, temperatura topnienia 269–271°C (dwukrotnie krystalizowany z EtOAc(naf 60–80, 4:1 obj.), wydajność 58%.

Potrzebne związki wyjściowe otrzymano następująco: do mieszanego roztworu 14,7 g indolino-2,3-dionu (czyli izatyny) w 200 ml dimetylosulfotlenku dodano 100 ml 1m etanolowego roztworu wodorotlenku potasu, a następnie, po 10 minutach, dodano roztwór 21,5 g chlorku 3,4-dichlorobenzylu w 10 ml dimetylosulfotlenku. Całość mieszano przez 72 godziny, po czym wylano do 600 ml wody. Wytworzone ciało stałe oddzielono, przemyto wodą, wysuszono na powietrzu i przekrystalizowano z mieszaniną octan etylu(nafta 60–80 w stosunku 4:2

(obj). Otrzymano 13,8 g 1-(3,4-dichlorobenzyl)-indolino-2,3-dionu o temperaturze topnienia 183—184°C.

Pozostałe związki wyjściowe o wzorze 6, zestawione w tabelicy 1, otrzymano podobnie, wychodząc z odpowiedniego indalino-2,3-dionu i halogenku R¹X jako substratów.

Przykłady VI—X. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiedniego 1-benzyl-2,3-indolinodionu o wzorze 6 z wytworzeniem produktu pośredniego 1-benzyl-3-trimetylosililoksy-3-cyjano-2-indolinonu o wzorze 4 (R³= trimetylosilil), otrzymano związki o wzorze 2 zestawione w tabelicy 2.

Związki wyjściowe o wzorze 4, zestawione w tabelicy 3, na ogół otrzymano podobnie jak związek wyjściowy w przykładzie I, to jest w reakcji odpowiedniego 2,3-indolinodionu z halogenkiem R¹X.

Wymagany związek wyjściowy w przykładzie VII, to jest 1-(4-hydroksybenzyl)-indolino-2,3-dion, otrzymano następująco:

Do mieszanego roztworu 43,6 g 2,3-indolinodionu (izatyny) w 400 ml dimetylosulfotlenku dodano 400 ml etanolowego roztworu zawierającego 16,6 g wodorotlenku potasu. Po 10 minutach dodano roztwór 76,3 g bromku 4-acetoksybenzylu w 40 ml dimetylosulfotlenku. Całość mieszano przez 72 godziny, po czym wylano do około 1000 ml wody z lodem. Żywica, która początkowo się wytworzyła, powoli wykryształizowała. Produkt ten przekryształizowano z 500 ml metanolu otrzymując 1-(4-acetoksybenzyl)-indolino-2,3-dion o temperaturze topnienia 159—161°C. Związek ten i odzyskane dalsze partie z macierzystego roztworu chromatografowano na 500 g krzemionki, stosując do elucji mieszaninę toluenu i octanu etylu o wzrastającej

Tabela 1

Związek nr	X	R ¹	Podstawnik(i) w pierścieniu A	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik(i) do kryształizacji	Wydajność %
1	2	3	4	5	6	7
1	Cl	4-Br-3,5-Cl ₂ -benzyl	—	241—243	MeOH	34
2	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	6-Cl	180—182	i-PrOH	25
3	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	5,6-Me ₂	218—220	EtOAc	31
4	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	7-Et	124—126	nafta 60—80	12

Tabela 2

Przykład	R ¹	Podstawnik(i) w pierścieniu A	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik(i) do kryształizacji	Wydajność ⁺ %
1	2	3	4	5	6
VI	3,4-Cl ₂ -	5'-Cl	295—297	DMF/H ₂ O	16
VII	4-HO-benzyl	—	285—286	MeOH	52
VIII	3,4-Cl ₂ -benzyl	5',6'-F ₂	244—245	EtOAc/nafta 80/100	11
IX	3,4-Cl ₂ -benzyl	5',6'-F ₂	255—256	EtOAc/nafta 60/80	8
X	3,5-Cl ₂ -benzyl	5',6'-Cl ₂	237—238	toluen	54

⁺) Wydajności podano dla związków przekryształizowanych.

Tabela 3

Związek nr	X	R ¹	Podstawnik(i) w pierścieniu A	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik(i) do kryształizacji	Wydajność ⁺ %
1	2	3	4	5	6	7
1	Cl	3,4-Cl ₂ -cynamyl	5-Cl	194—196	EtAOc	55
2	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	5,6-F ₂	170—171	toluen	5
3	Cl	3,4-Cl ₂ -	5,6-Cl ₂	197—200	EtAOc/naf*)	70
4	Cl	3,5-Cl ₂ -benzyl	—	192—193	EtOH	48

⁺) Wydajność związków przekryształizowanych

*) „naf” oznacza eter naftowy 60—80.

zawartości octanu etylu w tej mieszaninie do 25% obj. Otrzymane frakcje zawierające 20–25% obj. octanu etylu połączono razem i odparowano, otrzymując nisko topliwy 1-(4-hydroksybenzyl)-indolino-2,3-dion o temperaturze topnienia 28–35°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny toluenu i octanu etylu. Uwaga: Podczas chromatografowania na krzemionce nastąpiła hydroliza grupy acetoksy do wymaganej grupy hydroksy.

Przykład XI. Przesączony roztwór 3,76 g 1'-(3,4-dichlorobenzyl)spiro[imidazolino-4,3'-indolino]-2,2',5-trionu w 20 ml wody z dodatkiem 0,40 g wodorotlenku sodu odparowano i ślady wody usunięto w destylacji azeotropowej z toluenem. Otrzymano z wydajnością ilościową sól monosodową powyższego trionu jako bezpostaciowego, higroskopijnego ciała stałego, którego mikroanaliza dała zadowalające wyniki.

Przykład XII. Do 61,5 ml 0,19 m roztworu wodorotlenku (1)-N,N,N-trimetylo(1-fenyletylo)amoniowego dodano 4,3 g (dl)-1'-(3,4-dichlorobenzyl)spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2',5-trionu i ogrzewano do rozpuszczenia, po czym odparowano. Pozostałość rozpuszczono w 11 ml ciepłego 2-propanolu i chłodzono w 0°C przez 48 godzin. Wytworzone krystaliczne ciała stałe odsączono, przemyto 5 ml zimnego 2-propanolu, a następnie 20 ml nafty i dwukrotnie krystalizowano z 2-propanolu. Otrzymano sól (d)-diastereoizomeryczną wodorotlenku (1)-N,N,N-trimetylo(1-fenyletylo)amoniowego (d)-1'-(3,4-dichlorobenzyl)spiro[imidazolidyno-

-4,3'-indolino]-2,2',5-trionu, w ilości 1,6 g temperatura topnienia 148–150°C, $[\alpha]_D^{23} + 32,8^\circ$ (c. 1,4, MeOH).

1,6 g otrzymanej soli rozpuszczono w 10 ml wody i 3 ml metanolu, po czym roztwór ten zakwaszono dodając 1 ml stężonego kwasu solnego. Osad, który się wytrącił, odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano (d)-1'-(3,4-dichlorobenzyl)spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2',5-trion, temperatura topnienia 199–200°C, $[\alpha]_D^{23} + 41$ (c. 1,6, MeOH).

Wymagany wyjściowy wodorotlenek amoniowy otrzymano przepuszczając wodny roztwór 27,8 g jodku (1)-N,N,N-trimetylo(1-fenyletylo)amoniowego (I. Angres i H. E. Zieger, J. Org. Chem., 1975, 40, 1457–1460) przez kolumnę wypełnioną żywicą anionitową (Amberlit, IRA 401, 200 g) świeżo przeprowadzoną w postać wodorotlenową.

Podobnie i inne pojedyncze enancjomery optycznie czynnych wodorotlenków amoniowych, np. wodorotlenku N,N,N-trimetylo(1-metylo-2-hydroksy-2-fenyletylo)amoniowego, można stosować do rozdzielania racematów związków o wzorze 2.

Przykłady XIII–LV. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiedniego indolino-2,3-dionu o wzorze 6, z wytworzeniem in situ 1-podstawionego-3-cyano-3-trimetylosililoksyindolin-2-onu o wzorze 4 ($R^3 =$ = trimetylosilil) otrzymano z wydajnościami 10–75% związki o wzorze 2 zestawione w tablicy 4.

Tablica 4

Przykład	R ¹	Podstawnik w pierścieniu A	Temperatura topnienia (°C)	Rozpuszczalniki do krystalizacji (obj.)
1	2	3	4	5
XIII	2-fluoro-4-bromobenzyl	brak	298–300	MeOH/EtOAc (1:3)
XIV	naft-1-ylo-metyl	brak	268–270	i-PrOH/naf*) (1:3)
XV	n-propyl	6'-chloro	261–263	i-PrOH/naf*) (1:3)
XVI	3,4-dichlorobenzyl	5'-fluoro	240–242	EtOAc/naf*) (1:3)
XVII	2,4-Cl ₂ -benzyl	brak	275–277	i-PrOH/naf*)
XVIII	n-nonyl	brak	134–136	i-PrOH/H ₂ O
XIX	4-Me-benzyl	brak	260–262	MeOH
XX	cinamyl	brak	250–252	i-PrOH/naf
XXI	n-pentyl	brak	181–182	EtOAc/naf
XXII	n-heksyl	brak	164–166	EtOAc/naf
XXIII	n-decyl	brak	156–157	EtOAc/naf
XXIV	3,4-Cl ₂ -benzyl	5'-MeO	245–247	EtOAc/naf
XXV	3,4-Cl ₂ -benzyl	5'-Me	270–272	uwaga (a)
XXVI	2F-4I-benzyl	brak	288–289	MeOH
XXVII	3Cl-4Br-benzyl	brak	272–273	MeOH
XXVIII	3,4-Cl ₂ -benzyl	5'-Cl	270–272	EtOAc/naf
XXIX	3,4-Cl ₂ -benzyl	7'-Cl	239–240	EtOAc/naf
XXX	2F-4Br-benzyl	5'-Cl	262–264	EtOAc/naf

1	2	3	4	5
XXXI	3,4-Cl ₂ -benzyl	5'-Br	208—210	EtOAc/naf
XXXII	3,4-Cl ₂ -benzyl	7'-F	243—244	EtOAc/naf
XXXIII	4-Br-benzyl	brak	270—272	DMF/H ₂ O
XXXIV	2F-4Br-benzyl	5'-F	262—264	EtOAc/naf
XXXV	3,4-Cl ₂ -benzyl	7'-Me	237—238	EtOAc/naf
XXXVI	3,4-(MeO) ₂ -benzyl	brak	270—271	DMF/H ₂ O
XXXVII	3-CF ₃ -benzyl	brak	276	AcOH
XXXVIII	3,4-Cl ₂ -benzyl	4'-Cl	264—266	EtOAc
XXXIX	2-CN-Benzyl	brak	248—250	EtOAc/naf
XL	naft-2-ylometyl	brak	250—252	i-PrOH/naf
XLI	benzyl	5-Br	250—252	EtOAc/naf
XLII	4-CN-benzyl	brak	282—283	MeOH
XLIII	3,4-Cl ₂ -cinamyl	brak	232—233	EtOAc/naf
XLIV	fenyl	brak	257—259	EtOAc/naf
XLV	4-Me-benzyl	5'-Cl	257—259	EtOAc/naf*)
XLVI	metyl	5'-Cl	306—308	Acetane/naf*)
XLVII	n-heksyl	5'-Cl	158—160	EtOAc/naf*)
XLVIII	3,4-Cl ₂ -benzyl	4',5'-Cl (decomp) ^a	155—156	EtOAc/naf*)
XLIX	3,4-(MeO) ₂ -benzyl	5'-Cl	285—287	EtOAc/naf*)
L	3,4-Cl ₂ -benzyl	5'-Cl-7'-Me	273—275	EtOH/2-MeO-EtOH
LI	2-F-4Br-benzyl	5'-Cl-7'-Me	247—249	EtOAc/naf*)
LII	3,4-Cl ₂ -benzyl	5'-OH	296—298	EtOAc/naf*)
LIII	3,4-Cl ₂ -benzyl	5'-NO ₂	249—251	EtOAc/naf*)
LIV	2-F ₄ -Br-5-NO ₂ -benzyl	5'-NO ₂	180—181	i-PrOH/naf*)
LV	4-NO ₂ -benzyl	5'-Br-7'-NO ₂	245—246	EtOAc/naf*)

*) nafta 60—80.

Uwaga (a): oczyszczony chromatograficznie w kolumnie z krzemionką, stosując jako eluent aceton/toluen w stosunku obj. 1:3.

Wymagane związki wyjściowe o wzorze 6 otrzymano podobnie jak związki wyjściowe w przykładzie V, wychodząc z odpowiedniego indolino-2,3-

-dionu i halogenku o wzorze R¹X. Reprezentatywne związki tak otrzymane zestawiono w tablicy 5:

Tablica 5

Związek nr	X	R ¹	Podstawnik w pierścieniu A	Temperatura topnienia (°C)	Rozpuszczalniki do krystalizacji (obj.)
1	2	3	4	5	6
1	Br	2-fluoro-4-bromobenzyl	brak	151—153	i-PrOH/naf*) (1:3)
2	Cl	naft-1-ylometyl	brak	172—174	EtOAc/naf*) (1:3)
3	Br	n-propyl	6-chloro	118—120	Petrol 80—100
4	Cl	3,4-dichloro-benzyl	5-fluoro	190—192	EtOAc/naf*) (1:3)
5	Cl	2,3-Cl ₂ -benzyl	brak	189—190	EtOAc
6	Br	n-nonyl	brak	43—45	naf*)
7	Cl	4-Me-benzyl	brak	141—143	EtOAc/naf
8	Br	cinamyl	brak	137—139	i-ProOH

1	2	3	4	5	6
9	Br	n-pentyl	brak	47—49	naf
10	Br	n-heksyl	brak	41—42	naf
11	Br	n-decyl	brak	54—56	naf
12	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	5-MeO	158—159	cykloheksan
13	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	5-Me	199—200	i-PrOH
14	Br	2F-4I-benzyl	brak	159—160	MeOH
15	Br	3Cl-4Br-benzyl	brak	188—189	EtOH
16	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	5-Cl	171—172	CCl
17	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	7-Cl	175—176	naf/toluen
18	Cl	2F-4Br-benzyl	5-Cl	164—165	i-PrOH
19	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	5-Br	164—166	i-PrOH
20	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	7-F	uwaga (a)	—
21	Br	4-Br-benzyl	brak	184—186	EtOAc
22	Br	2F-4Br-benzyl	5-F	167—168	i-PrOH
23	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	7-Me	184—186	i-PrOH
24	Cl	3,4-(MeO) ₂ -benzyl	brak	125—127	i-PrOH
25	Cl	3-CF ₃ -benzyl	brak	160—162	i-PrOH
26	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	4-Cl	221—222	i-PrOH
27	Br	2-CN-benzyl	brak	165—167	MeOH/i-PrOH
28	Br	naft-2-ylometyl	brak	174—176	MeOH/DMF
29	Br	benzyl	5-Br	150—151	MeOH/H ₂ O
30	Br	4-CN-benzyl	brak	222—223	aceton
31	Cl	3,4-Cl ₂ -cinamyl	brak	194—196	EtOAc
32	Br	4-Me-benzyl	5-Cl	156—158	i-PrOH
33	I	metyl	5-Cl	170—172	i-PrOH
34	Br	n-heksyl	5-Cl	86—88	i-PrOH
35	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	4,5-Cl ₂	185—187	EtOAc/naf*)
36	Cl	3,4-(MeO) ₂ -benzyl	5-Cl	162—164	i-PrOH/DMF
37	Cl	3,4-Cl ₂ -benzyl	5-Cl-7-Me	191—194	MeCN/2-MeO-EtOH
38	Cl	2-F-4-Br-benzyl	5-Cl-7-Me	179—182	MeCN/2-MeO-EtOH

*) nafta 60—80.

Uwaga: (a): wydzielony w postaci woskowego ciała stałego, czystego na podstawie chromatografii cienkowsarstwowej (SiO₂: EtOAc/toluen 1:1 obj.

1-Fenyloindolin-2,3-dion dla przykładu XLIV otrzymano w postaci ciała stałego o temperaturze topnienia 138—139°C (po krystalizacji z 2-propolanolu) z wydajnością 56%, postępując według opisu patentowego Stanów Zjednoczonych AP nr 3 509 149.

Przykład LVI. Mieszaninę 1,0 g 3-benzylotymolonyloksy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3-cyjanoindolin-2-onu i 5,0 g karbamianu amonu w 20 ml etanolu i 20 ml wody przez 3 godziny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, następnie odbarwiono przez dodanie 0,5 g sproszkowanego węgla drzewnego, zatężono do małej objętości i przesączono. Przesącz schłodzono, zakwaszono, po czym ekstrahowano

100 ml octanu etylu. Ekstrakt przemyto wodą, następnie roztworem nasyconym chlorku sodu, wysuszono nad MgSO₄ i odparowano. Otrzymane ciało stałe, przekrystalizowano dwukrotnie z mieszaniny octanu etylu i nafty 60—80, otrzymując 0,15 g 1'-(3,4-dichlorobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3'-indolino]-2,2',5'-trionu o temperaturze topnienia 267—269°C.

Związek wyjściowy otrzymano następująco: mieszaninę 24,5 g 1-(3,4-dichlorobenzyl)indolino-2,3-dionu, 5,2 g cyjanku potasu i 0,6 g chlorku benzylotrimetyloamoniowego energicznie mieszano w 40 ml wody i 400 ml chlorku metylenu. Do tej mieszaniny reakcyjnej, podczas mieszania, wkropiono w ciągu dwóch godzin najpierw roztwór 23,0 g chlorku benzylotymolonyloksykarbonilu w 120 ml

chlorku metylenu, a następnie mieszaninę składającą się z 50 ml 2 m wodorotlenku sodu i 90 ml wody. Po zakończeniu dodawania mieszano jeszcze przez 15 godzin, po czym przesączono przez ziemię okrzemkową i rozdzielono fazy. Fazę wodną ekstrahowano 500 ml chlorku metylenu, ekstrakt połączono z fazą organiczną i przemyto wodą (2×300 ml), nasyconym chlorkiem sodu (300 ml) i wysuszono (MgSO₄). Po odparowaniu otrzymano 16,0 g 3-benzyl-ksykarbonyloksy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3-cyanoindolin-2-onu, o temperaturze topnienia 110–112°C po dwukrotnej krystalizacji z etanolu.

Przykład LVII. Postępując podobnie jak opisano w przykładzie LVI, lecz wychodząc z 3-benzoiloksy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3-cyanoindolin-2-onu, otrzymano z wydajnością 40% 1'-(3,4-dichlorobenzyl)-spiro[imidazolidyno-4,3-indolino]-2,2', 5-trionu o temperaturze topnienia 266–268°C.

Wyjściowy 3-benzyl-oksypółprodukt otrzymano podobnie jak związek wyjściowy w przykładzie LVI, lecz jako środek acylujący stosowano chlorek benzoilu zamiast chlorku benzoiloksykarbonilu. Otrzymano z wydajnością 48% 3-benzoiloksy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3-cyanoindolin-2-on o temperaturze topnienia 145–146°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych podstawionego indolin-2-onu o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ oznacza rodnik (1-4C)alkilowy albo rodnik fenyłowy, naftylometyłowy lub cynamylowy, każdy ewentualnie podstawiony w pierścieniu aromatycznym jednym lub dwoma atomami chlorowców, albo R¹ oznacza rodnik benzylowy ewentualnie podstawiony jednym, dwoma lub trzema podstawnikami, które niezależnie oznaczają atom chlorowca, rodnik trójfluorometyłowy, (1-4C)alkilowy, (1-4C)alkoksy, grupę nitrową, cyjanową lub hydroksy, a pierścień benzenowy A jest ewentualnie podstawiony jednym podstawnikiem, takim jak atom chlorowca, rodnik (1-4C)alkilowy lub (1-4C)alkoksy, grupa nitrowa lub hydroksy, albo dwoma

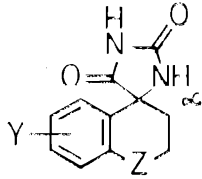
podstawnikami, które niezależnie oznaczają atom chlorowca, rodnik (1-4C)alkilowy lub grupę nitrową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli lecz z wyłączeniem tych związków o wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy lub niepodstawiony benzylowy i pierścień benzenowy A jest niepodstawiony, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 4, w którym R³ oznacza grupę acylową lub tri-[(1-4C)alkilo]silylową, a R¹ i A mają wyżej podane znaczenia, z węglanem lub karbaminianem amonu, po czym gdy wymagany jest związek o wzorze 2 w postaci optycznie czynnej, postać racemiczną tego związku poddaje się reakcji z odpowiednią optycznie czynną zasadą organiczną z wytworzeniem soli diastereoizomerycznej, którą się oddziela i uwalnia z niej żadaną postać optycznie czynną związku o wzorze 2 przez potraktowanie kwasem w zwykły sposób, i gdy wymagana jest farmaceutycznie dopuszczalna sól, związek o wzorze 2 poddaje się reakcji z zasadą dającą farmaceutycznie dopuszczalny kation w zwykły sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku lub roztoczniku takim jak (1-4C)alkanol, glikol etylenowy lub glikol dietylenowy.

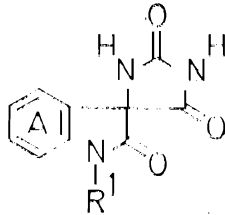
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze w zakresie od 20°C do 100°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze 4, w którym R³ oznacza grupę tri-[(1-4C)alkilo]silylową, wytworzony in situ w reakcji związku o wzorze 6 z cyjankiem tri-[(1-4C)alkilo]silylowym, przy czym we wzorach tych R¹ i A mają wyżej podane znaczenia.

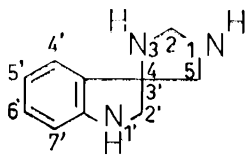
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze 4, w którym R¹ oznacza rodnik 3,4-dichlorobenzylowy, 2-fluoro-4-bromobenzylowy, 3-chloro-4-bromobenzylowy lub 2-fluoro-4-jodobenzylowy a pierścień benzenowy A jest niepodstawiony lub posiada podstawniki takie jak 5'-fluoro, 5'-chloro, 5'-bromo, 5',6'-difluoro lub 5',6'-dichloro.



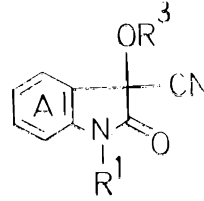
WZOR 1



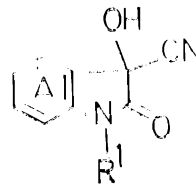
WZOR 2



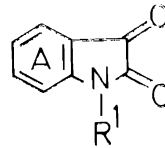
WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5



WZOR 6