



POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

240986

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 403/04

/22/ Přihlášeno 19 12 83
/21/ PV 9612-83
/32/ /31//33/ Právo přednosti od 20 12 82
/82 36969/ Velká Británie

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 14 08 87

(72) Autor vynálezu : BEDFORD GEOFFREY ROBERT; BRITAIN DAVID ROBERT; PLATT RONALD;
MACCLESFIELD, /Velká Británie/
(73) Majitel patentu : IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES, PLC LONDÝN /Velká Británie/

(54) Způsob přípravy 1'-substituovaných spiro[imidazolidin-4,3'-indolin]-2,2',5-trionů a spiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trionů

1

Předložený vynález se týká chemického způsobu přípravy a přesněji se týká chemického způsobu přípravy různých spirocyklických tricyklických heterocyklických sloučenin v racemické formě z jejich odpovídajících opticky aktivních forem.

Z předcházejících publikací je známo, že určité 1'-substituované spiro[imidazolidin-4,3'-indolin]-2,2',5-triony /Evropská patentní přihláška č. 28 906/ a 1'-substituované spiro[pyrrolidin-3,3'-indolin-2,2',5-triony /Evropská patentní přihláška č. 65 407/ jsou účinnými inhibitory enzymu aldol reduktasy a jsou použitelné pro redukci nebo prevenci vývoje určitých komplikací dlouhodobé diabetes nebo galaktosemie.

Spirocyklické tricyklické heterocyklické sloučeniny obsahují asymetrický atom uhlíku /spirocyklický atom/ a existují /a mohou se izolovat/ ve formě dvou individuálních opticky aktivních forem /individuálních enantiomerů/ nebo jejich směsí.

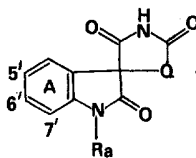
Směsi obsahující stejné množství obou enantiomerů jsou opticky inaktivní a jsou známe v racemické formě nebo jako racemáty. Posledně jmenovaná forma se normálně získá chemickou syntesou, při které se nepoužívají opticky aktivní výchozí materiály.

V mnoha případech je možné zvýšit účinek racemické formy oddělením individuálních opticky aktivních forem /individuálních enantiomerů/ tj. jeden enantiomer může vykazovat signifikantně vyšší účinek jako inhibitor enzymu aldol reduktasy než jaké vykazuje druhý enantiomer.

Takovéto oddělování racemické formy je dobře známe v chemické literatuře jako resoluce a dovoluje přípravu obou enantiomerů. Avšak jak bylo uvedeno výše, v praxi pouze jeden enantiomer může vykazovat signifikantní inhibiční vlastnosti aldol reduktasy.

Je proto žádoucí v kterémkoli výrobním postupu resoluce ve velkém, aby bylo možné převádět nežádoucí enantiomer znovu na racemickou formu. Nyní bylo nalezeno, a v tom spočívá základ předloženého vynálezu, že individuální enantiomery výše uvedených spirocyklických tricyklických heterocyklických sloučenin se mohou neočekávaně převést na odpovídající racemickou formu pouze působením tepla.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I



/I/

ve formě racemátu, kde Ra je alkyl s 2 až 12 atomy uhlíku nebo naftylmethyl nebo cinnamyl, případně nesoucí jeden nebo dva atomy halogenu nebo benzyl případně nesoucí jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, nitroskupinu a trifluormethyl umístěný v polohách 2, 3, 4 nebo 5 fenylové části molekuly, kde benzenový kruh A případně nese jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethyl a nitroskupinu a Q je methylen nebo iminoskupina, přičemž Ra má jiný význam než ethyl, n-propyl nebo nesubstituovaný benzyl, jestliže benzenový kruh A je nesubstituovaný a Q je iminoskupina, který se vyznačuje tím, že se zahřívá enantiomerní forma sloučeniny vzorce I nebo směs obou enantiomerních forem těchto sloučenin obsahující přebytek jedné enantiomerní formy při teplotě 80 až 280 °C.

Určitý význam Ra jestliže je alkylem s 2 až 12 atomy uhlíku je například ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, nonyl nebo decyl.

Určitý význam Ra, jestliže A je naftylmethyl nebo cinnamyl nesoucí jeden nebo dva atomy halogenu jako substituenty, je například 5-chlor-1-naftylmethyl, 6-chlor-2-naftylmethyl nebo 3,4-dichlorcinnamyl.

Určité významy případných substituentů na benzenovém kruhu A nebo jako část Ra jsou například pro alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku methyl nebo ethyl, pro alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku methoxy nebo ethoxy a pro atom halogenu atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Sloučenina vzorce I se může připravit v racemické formě postupem podle vynálezu zahříváním enantiomerní formy sloučeniny vzorce I, kde Ra je propyl, butyl, pentyl, heptyl, 1-naftylmethyl, 2-naftylmethyl, cinnamyl, halogencinnamyl /zejména 4-chlorcinnamyl/, dihalogen-cinnamyl /zejména 3,4-dichlorcinnamyl/, benzyl, alkylbenzyl s 1 až 4 atomy uhlíku /zejména 4-methylbenzyl/, trifluormethyl/ nebo halogenbenzyl /zejména 3-/trifluormethyl/benzyl, 4-/trifluormethyl/benzyl, 4-chlorbenzyl nebo 4-brombenzyl/, nebo dihalogenbenzyl /zejména 2,4-dichlorbenzyl, 4-chlor-2-fluorbenzyl, 4-brom-2-fluorbenzyl, 2-fluor-4-jodbenzyl, 3,4-dichlorbenzyl, 3-brom-4-chlorbenzyl nebo 4-brom-3-chlorbenzyl/, benzenový kruh A je nesubstituovaný nebo nese atomy fluoru, chloru, bromu, methyl nebo trifluormethyl jako substituenty umístěné v polohách 5', 6' nebo 7' a Q je iminoskupina nebo methylen, přičemž Ra má jiný význam než ethyl, n-propyl nebo nesubstituovaný benzyl, jestliže benzenový kruh A je nesubstituovaný a Q je iminoskupina.

Jednou skupinou racemických forem sloučenin vzorce I, pro kterou je postup podle vynálezu zejména vhodný, jsou sloučeniny, kde Ra je dihalogenbenzyl, /zejména 2,4-dichlorbenzyl, 4-chlor-2-fluorbenzyl, 4-brom-2-fluorbenzyl, 2-fluor-4-jodbenzyl, 3,4-dichlorbenzyl, 3-brom-4-chlorbenzyl/ nebo 4-brom-3-chlorbenzyl/ a benzenový kruh A případně nese 1 nebo 2 substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenu a alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku /zejména atomy fluoru, chloru, bromu, methyl a ethyl/ umístěné v polohách 5', 6' nebo 7'.

Příprava požadovaných enantiomerních forem sloučenin vzorce I ze syntetických vzorků odpovídajících racemických forem je popsána v Evropské patentní přihlášce č. 28 906 a v příkladech tam popsanych.

Postup podle vynálezu se může provádět zahříváním jednoho enantiomeru /nebo směsi obou enantiomerů, ve které jeden převažuje nad druhým/ buď samotného nebo s výhodou v přítomnosti jednoho nebo více inertních ředidel nebo rozpouštědel relativně vysoké teploty varu.

Příklady vhodných ředidel nebo rozpouštědel jsou 2-ethoxyethanol, 2-/2-methoxyethoxy/-ethanol, xylen, toluen, kapalný parafin, dichlorbenzen, N-methyl-2-pyrrolidon a N,N-dimethylformamid. Výhodným rozpouštědlem je například N,N-dimethylformamid, který se s výhodou může používat spolu s vhodným ředidlem jako je xylen nebo toluen.

Jestliže se používá rozpouštědlo nebo ředidlo, zejména vhodnou teplotou je například rozmezí od 90 do 160 °C, zejména 90 až 130 °C. Jestliže se nepoužívá rozpouštědlo nebo ředidlo, musí se obecně používat vyšší teploty, například od 150 do 260 °C.

Požadovaná racemická forma se může oddělit z reakční směsi buď chlazením nebo odpařením inertního ředidla nebo rozpouštědla nebo jinými běžnými způsoby. Stupeň převedení na racemickou formu se může sledovat měřením poklesu optické rotace, změnou teploty tání nebo jinými běžnými způsoby.

Postup podle vynálezu je zejména vhodný pro zpracování směsi obsahujících přebytek nežádoucího isomeru nad požadovaným isomerem tak, aby se získal další požadovaný isomer. Takovéto směsi se získávají například během resoluce racemické formy sloučeniny vzorce I.

Tak po částečném oddělení jedné enantiomerní formy sloučeniny vzorce I frakční krystalizací její soli s jednou enantiomerní formou opticky aktivní kvarterní amoniovou basí se matečné louhy obohatí o jinou enantiomerní formu sloučeniny vzorce I.

Tato směs inantiomerů po běžném zpracování, například okyselením a filtrací vysráženého materiálu nebo odpaření matečných louhů se může racemisovat postupem podle vynálezu a racemická forma recyklovat do resolučního postupu.

Předložený vynález se tedy také týká zlepšeného postupu pro přípravu enantiomerní formy sloučeniny vzorce I, který se vyznačuje tím, že se

a/ vytvoří diastereomerní směs solí racemické formy uvedené sloučeniny a opticky aktivní formy vhodné kvarterní amoniové base,

b/ oddělí se směs solí získaných při stupni a/ frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla za vzniku krystalické soli a matečného louhu,

c/ okyselením se uvolní požadované enantiomerní formy sloučeniny vzorce I, získané z krystalické soli ve stupni b/

d/ okyselením solí v matečném louhu ze stupně b/ se uvolní směs enantiomerních forem sloučeniny vzorce I,

e/ zahříváním směsi enantiomerních forem sloučeniny vzorce I, získané ve stupni d/, na teplotu v rozmezí od 80 do 280 °C se získá racemická forma uvedené sloučeniny a

f/ recykluje racemická forma získaná ve stupni e/ do stupně a/ pro tvorbu soli.

Vhodnou metodou pro tvorbu soli ve stupni a/ je například reakce vhodné kvarterní amoniové base /jako je například opticky aktivní forma N,N,N-trimethyl/1-fenylethyl/amoniumhydroxidu nebo methoxidu, nebo N,N,N-trimethyl/2-hydroxy-1-methyl-2-fenylethyl/amoniumhydroxidu nebo methoxidu/ s racemickou formou sloučeniny vzorce I.

Alternativně se sůl alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy /jako je sodná sůl, draselná sůl nebo vápenatá sůl/ s racemickou formou sloučeniny vzorce I může nechat reagovat s vhodným kvarterním amoniumhalogenidem /jako je chloridová, bromidová nebo jodidová sůl odpovídající kterémukoli výše uvedenému kvarternímu amoniumhydroxidu/.

Postup podle vynálezu je objasněn v následujících příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji a kde pokud není jinak uvedeno i/ veškeré odpařování se provádí na rotačním odpařovači za sníženého tlaku, ii/ veškeré operace se provádí při teplotě místnosti, tj. při teplotě v rozmezí od 18 do 26 °C a iii/ výtěžky jsou uvedeny pouze pro objasnění.

V dále uvedených příkladech znamenají zkratky MeOH methanol, EtOH ethanol a c znamená koncentrace látky v g na 100 ml při stanovování úhlu optické otáčivosti /zkráceně označováno jako optická rotace/.

P ř í k l a d 1

Roztok $1^{-}/-1^{-}/-3,4$ -dichlorbenzyl/ 7^{-} -fluorspiro[imidazolidin-4,3 $^{-}$ -indolin]-2,2 $^{-}$,5-trionu /2,0 g/ v N,N-dimethylformamidu /100 ml/ se zahřívá na 95 - 100 °C. Původní roztok má optickou rotaci + 0,896° při 589 nm a + 4,865 při 365 nm /v 10 cm kyvetě/ při 23 °C.

Tato rotace se sníží na +0,536° při 589 nm a +2,909° při 365 nm po zahřívání po dobu 6 hodin. Po dalším 24hodinovém zahřívání rotace se sníží na nulu jak při 589, tak 365 nm. (Ve všech případech rotace byly měřeny při 23 °C). Ochlazený roztok se pak zředí vodou (200 ml), 2M kyselinou chlorovodíkovou se pH upraví na hodnotu 4 a ochladí se na 0-5 °C. Vzniklá krystalická sraženina se oddělí a překrystaluje z vodného ethanolu. Získá se (\pm) -1 $^{-}$ -(3,4-dichlorbenzyl)- 7^{-} -fluorspiro[imidazolidin-4,3 $^{-}$ -indolin]-2,2 $^{-}$,5-trion (0,9 g), t.t. 248 až 250 °C; $[\alpha]_D^{23}$ 0° (c = 0,874, MeOH).

Poznámka: Sodíková D spektrální linie = 589 nm.

Výchozí $+/+$ enantiomer se získá jako pevný produkt [t.t. 160 - 162 °C /krystalizace z ethanolu/ $[\alpha]_D^{23}$ = +33,80 /c = 1,0, EtOH/] použitím postupu popsaného v Evropské patentové přihlášce č. 28 906, to je resolucí racemické formy tvorbou diastereomerní směsi solí s $-/-$ -N,N,N-trimethyl/1-fenylethyl/amoniumhydroxidem následované frakční krystalizací jedné diastereomerní soli a uvolněním enantiomerní formy okyselením kyselinou chlorovodíkovou. Diastereomerní sůl má t.t. 171 - 173 °C /krystalizací z acetonitrilu/ a $[\alpha]_D^{23}$ +25,3° /c=1,0 EtOH/.

P ř í k l a d 2

Postup podle příkladu 1 se opakuje za použití $-/-$ enantiomeru $1^{-}/-3,4$ -dichlorbenzyl/ 7^{-} -fluorspiro[imidazolidin-4,3 $^{-}$ -indolin]-2,2 $^{-}$,5-trionu / $[\alpha]_D^{23}$ = -32° [EtOH]; t.t. 165 °C/, /rekrytalizovaného ze směsi ethylacetátu a petroletheru t.v. 60 - 80 °C/ získaného postupem popsaným v příkladu 1 ale z diastereomerní soli s $+/+$ -N,N,N-trimethyl/1-fenylethyl/amoniumhydroxidem, [t.t. 170 °C /rekrytalované z 2-propanolu/ a $[\alpha]_D^{23}$ - 24° /EtOH/] za vzniku odpovídajícího racemátu t.t. 247 - 250°, $[\alpha]_D^{23}$ 0° /MeOH/.

P ř í k l a d 3

Postup popsaný v příkladu 1 se opakuje za použití $+/+$ enantiomeru $1^{-}/-3,4$ -dichlorbenzyl/spiro/imidazolidin-4,3 $^{-}$ -indolin]-2,2 $^{-}$,5-trionu $[\alpha]_D^{23}$ +41° /c = 1,6, MeOH/; t.t. 199 - 200 °C, získaného postupem popsaným v Evropské patentní přihlášce č. 28 906 za vzniku racemické formy $1^{-}/-3,4$ -dichlorbenzyl/-spiro/imidazolidin-4,3 $^{-}$ -indolin]-2,2 $^{-}$,5-trionu t.t. 269 - 271 °C $[\alpha]_D^{23}$ 0° /MeOH/.

P ř í k l a d 4

Postup popsany v příkladu 1 se opakuje za použití /-/-enantiomeru 1⁻-/3,4-dichlorbenzyl/-spiro/imidazolidin-4,3⁻-indolin/-2,2⁻,5-trionu $[\alpha]_D^{23} = -39,8^\circ$, /aceton/, t.t. 201 - 202 °C] získaného postupem podle příkladu 1 z diastereomerní soli s /+/-N,N,N-trimethyl/1-fenylethyl/-amoniumhydroxidem, t.t. soli 147 - 149 °C; se získá racemická forma 1⁻-/3,4-dichlorbenzyl/-spiro/imidazolidin 4,3⁻-indolin/-2,2⁻,5-trionu t.t. 269 - 271 °C $[\alpha]_D^{23} = 0^\circ$ /MeOH/.

/Poznámka: koncentrace použité pro $[\alpha]_D$ stanovení jsou přibližně 1,0 g na 100 ml rozpouštědla, t.j. c = 1,0./.

P ř í k l a d 5

Směs pevného /+/-1⁻-/3,4-dichlorbenzyl/spiro/imidazolidin-4,3⁻-indolin/-2,2⁻,5-trionu /5 g/ s kapalným parafinem /40 ml/ se zahřívá na 200 - 210 °C. Pevná fáze nejprve taje a pak znovu ztuhne.

Směs se pak zahřívá na 210 - 220 °C 30 minut, ochladí na 20 - 25 °C, zředí toluenem a pevný materiál se oddělí filtrací, promyje toluenem a překrystaluje ze směsi ethylacetátu a petroletheru t.v. 60 - 80 °C. Získá se tak racemická forma 1⁻-/3,4-dichlorbenzyl/spiro/imidazolidin-4,3⁻-indolin/-2,2⁻,5-trionu, $[\alpha]_D^{24} = 0^\circ$, MeOH /c = 1,0/.

P ř í k l a d 6

Roztok /+/-1⁻-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7⁻-chlorspiro/imidazolidin-4,3⁻-indolin/-2,2⁻,5-trionu /103 mg, t.t. 260 - 262 °C, $[\alpha]_D^{24} = +17,9$, c = 1,01 MeOH/ v N,N-dimethylformamidu /1 ml/ se zahřívá 20 hodin na 110 °C.

Roztok se zředí vodou /20 ml/ a okyseli se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se oddělí a překrystaluje z methanolu. Získá se racemická forma 1⁻-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7⁻-chlorspiro[imidazolidin-4,3⁻-indolin]-2,2⁻,5-trionu /60 mg/, t.t. 240 - 241 °C; $[\alpha]_D^{23} = 0,02^\circ$ /c = 0,92 MeOH/.

P ř í k l a d 7.

Postup popsany v příkladu 6 se opakuje použitím /-/-enantiomeru 1⁻-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7⁻-chlorspiro[imidazolidin-4,3⁻-indolin]-2,2⁻,5-trionu $[\alpha]_D^{23} = -18,4$, c = 1,06, MeOH/ a získá se odpovídající racemická forma t.t. 240 - 241 °C. $[\alpha]_D^{24} = 0,01^\circ$ /c = 1,01, MeOH/.

Enantiomery použité v příkladech 6 a 7 se získají následujícím způsobem:

Racemický 1⁻-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7⁻-chlorspiro[imidazolidin-4,3⁻-indolin]-2,2⁻,5-trion /64,4 g/ se rozpustí v 9,253M roztoku /-/-N,N,N-trimethyl/1-fenylethyl/amoniumhydroxidů v methanolu /581 ml/.

Roztok se přefiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí v 2-methoxyethanolu /132 ml/. Roztok se ohřeje na 70 °C a pak zředí 1,2-dimethoxyethanem /440 ml/ předem zahřátým na 70 °C. Čirý roztok se skladuje při 0 °C 48 hodin a krystaly kvarterní amoniové soli /A/ se odfiltrují /27 g, $[\alpha]_D^{23} = +21,1^\circ$, c = 0,93, MeOH/.

Tento produkt se překrystaluje z 2-methoxyethanolu /55,3 ml/ a 1,2-dimethoxyethanu /184 ml/ a získají se krystaly /20 g, $[\alpha]_D^{23} = +22^\circ$, c = 1,11, MeOH/.

Třetí krystalizace poskytla krystaly /15,8 g, $[\alpha]_D^{24} = +21,9^\circ$, c = 1,12 MeOH/.

Krystalická sůl /15,8 g/ získaná tímto způsobem se rozpustí v methanolu /50 ml/ a zpracuje se s 0,25M vodnou kyselinou chlorovodíkovou /105 ml/. Roztok se přes noc ochladí na 0 °C, pevný podíl se odfiltruje, promyje vodou a vysuší se ve vakuu nad kyslíčkem fosforečným. Získá se +/-enantiomer 1'-[4-brom-2-fluorbenzyl]-7'-chlorospiro/imidazolidin-4,3'-indolin/-2,2',5-trion /9,1 g/, t.t. 260 - 262 °C, $[\alpha]_D^{23} + 17,9 / c = 0,89$, MeOH/.

Matečné louhy, které se získají po izolaci soli A, se zředí etherem /600 ml/. Sraženina se odfiltruje, promyje etherem a vysuší. Získaný pevný podíl /31,5 g, $[\alpha]_D^{23} = -25,3^{\circ}$, c = 1,0, MeOH/ se rozpustí v methanolu /100 ml/.

Roztok se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou /200 ml/. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší na vzduchu. Získá se pevná látka B* /21,8 g; $[\alpha]_D^{23} = -12,3$, c = 0,95, MeOH/ obsahující v podstatě +/-enantiomer 1'-/4-brom-2-fluorbenzyl-7'-chlorospiro/imidazolidin-4,3'-indolin/-2,2',5-trion.

Pevný podíl B /21,5 g/ se rozpustí v 0,412M roztoku +/-N,N,N-trimethyl/1-fenylethyl/-amoniumhydroxidu v methanolu /116 ml/. Roztok se odpaří a odparek se rozpustí v 2-methoxyethanolu /43 ml/ při 70 °C. K horkému roztoku se přidá 1,2-dimethoxyethan /152 ml/ a pak se roztok ochladí.

Vzniklá krystalická sůl se odfiltruje /výtěžek 17,0 g $[\alpha]_D^{23} = -23,5^{\circ}$, c = 0,68 MeOH/, překrystaluje ze směsi 1:3 obj/obj (65 ml) 2-methoxyethanolu a 1,2-dimethoxyethanu. Získá se krystalická sůl (C) 14,6 g $[\alpha]_D^{23} = -22,9^{\circ}$, c = 1,06 MeOH/. Sůl C se rozpustí v methanolu (50 ml) a roztok se okyselí 0,25M kyselinou chlorovodíkovou (105 ml). Směs se pak chladí na 0-5 °C 16 hodin a vyloučené pevné podíly se odfiltrují, promyjí vodou, vysuší a krystalizací z ethanolu se získá (-)enantiomer 1'-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7'-chlorospiro(imidazolidin-4,3'-indolin)-2,2',5-trionu ve formě pevné látky (8,0 g); $[\alpha]_D^{23} -18,4^{\circ}$ (c = 1,06 MeOH).

Racemický výchozí materiál se získá následujícím způsobem:

Suspence 7-chlorindolin-2,3-dionu /15 g/ a uhličitany draselného /15 g/ v N,N-dimethylformamidu /100 ml/ se míchá a přidá se roztok 4-brom-2-fluorbenzylbromidu /24,7 g/ v chlorbenzenu /100 ml/.

Směs se míchá při 90 °C pět hodin, ochladí se na teplotu místnosti a zředí směsí vody /500 ml/ a petroletheru b.v. 60-80 °C /500 ml/. Přidáním 10M kyseliny chlorovodíkové se pH vodné fáze upraví na hodnotu 3.

Získaná směs se odfiltruje. Získaný pevný podíl se promyje dalším petroletherem, pak vodou a překrystaluje z ethanolu. Získá se 1-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7'-chlorindolin-2,3-dion /15,5 g/, t.t. 164-166 °C.

Míchaná suspence 1-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7'-chlorindolin-2,3-dionu /96 g/ v ethanolu /1 500 ml/ se nechá reagovat s roztokem kyanidu draselného /21,0 g/ a uhličitany amonného /300 g/ ve vodě /1 500 ml/.

Směs se míchá 4 hodiny při 45-50 °C. Přidá se aktivní uhlí /50 g/ a směs se míchá další 4 hodiny při 45-50 °C. Horká směs se odfiltruje přes diatomickou hlinku a filtrační koláč se promyje vodným ethanolem /2x 200 ml, 1:1 obj/obj/ při 60 °C.

Ochlazený filtrát se okyselí na pH 4 při 0-5 °C 10M kyselinou chlorovodíkovou a pevná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Dvojnásobnou krystalizací ze směsi 1:1 obj/o ethylacetátu a petroletheru t.v. 60-80 °C se získá +/-1'-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7'-chlorospiro/imidazolidin-4,3'-indolin/-2,2',5-trion /60 g/, t.t. 240 - 242 °C.

Poznámka:

* Pevný podíl B se může převést na odpovídající racemát zahříváním v dimethylformamidu

při 110 a 120 °C po dobu 24 hodin a zpracováním postupem popsaným pro racemát v příkladu 6.

P ř í k l a d 8

Postup popsaný v příkladu 4 se opakuje s tou výjimkou, že reakční roztok se zahřívá 30 hodin na 135 - 140 °C. Získá se racemická forma 1'-/3,4-dichlorbenzyl/spiro[imidazolidin-4,3'-indolin]-2,2',5-trionu /0,58 g/, t.t. 270-271 °C, $[\alpha]_D^{24} = 0^\circ$ /c = 1,01, MeOH/ z výchozího /-/-enantiomeru /1,05 g/. Po šestnáctihodinovém zahřívání dojde k částečné racemisaci jak je patrné z optické rotace / $[\alpha]_D^{24} = -4^\circ$, c = 1,2, MeOH/ vzorku zpracovaného izolovaného po 16 hodinách.

P ř í k l a d 9

Roztok /+/-1'-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7-methylspiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trionu [1,42 g, t.t. 230 - 231 °C, $[\alpha]_D^{24} + 18,4^\circ$ /c = 0,95 dimethylformamidu/ v dimethylformamidu /10 ml/ se zahřívá 16 hodin na 110 °C.

Roztok se zředí vodou /50 ml/, okyselit zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem /3 x 50 ml/. Spojené extrakty se odpaří. Odpařený gumovitý podíl se překrystaluje z ethylacetátu a získá se /+/-1'-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7-methylspiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trion /426 mg/, t.t. 215 - 216 °; $[\alpha]_D^{23} 0,0$ /c = 1,12, dimethylformamid/.

Stejně výsledky se získají, jestliže se vychází z /-/-enantiomeru /t.t. 230-232 °C, $[\alpha]_D^{24} = -18,3^\circ$, c = 1,06, dimethylformamid/.

Výchozí enantiomery se získají z racemátu, například analogicky resolučním postupem popsaným v příkladu 7, použitím N-methyl-cinchonidinium hydroxidu místo N,N-trimethyl/1-fenylethyl/amoniumhydroxidu pro přípravu /+/-enantiomeru a použitím N-methyl-chinidiniumhydroxidu místo N,N-trimethyl-/1-fenylethyl/amoniumhydroxidu pro přípravu /-/-enantiomeru.

V obou případech směs enantiomerů zbývá v matečných loužích po oddělení krystalické soli vzniklé s kvarterním amoniumhydroxidem se může izolovat okyselením a převedením na další racemát zahříváním v dimethylformamidu, jak je popsáno výše.

Nutné kvarterní amoniové hydroxidy se mohou připravit reakcí cinchonidinu nebo chinidinu v acetonu s přebytkem methyljodidu a uhličitane draselného v acetonu. Po zpracování běžným způsobem se získají odpovídající kvarterní amoniumjodidy.

Tyto jodidy se pak převedou na odpovídající hydroxidy rozpuštěním pevného jodidu ve vodě a prolitím roztoku přes kolonu aniontové iontoměničové pryskyřice /jako je Amberlit IRA401/ předem převedené na hydroxidovou formu použitím methanolu jako elučního činidla.

P ř í k l a d 10

Použitím postupu popsaného v příkladu 6 se z výchozího /+/-enantiomeru 1'-/3,4-dichlorbenzyl/spiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trionu [100 mg; t.t. 240-242 °C, $[\alpha]_D^{23} = +26,6^\circ$ /c = 0,96, dimethylformamid/], připraví racemická forma 1'-/3,4-dichlorbenzyl/spiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trionu /64 mg/, t.t. 210 - 212 °C /krystalizace z methanolu/ $[\alpha]_D^{22} 0^\circ$ /c = 1,0, dimethylformamid.

Nutný /+/-enantiomer se připraví resolucí odpovídajícího racemátu použitím /-/-enantiomeru N,N,N-trimethyl-/2-hydroxy-1-methyl-2-fenylethyl/amoniumhydroxidu jako base pro resoluční. Tento materiál se může získat reakcí /-/-efedrinu s methyljodidem a uhličitane draselným v acetonu.

Získaná odpovídající kvarterní amoniumjodidová sůl /t.t. 210 - 212 °C, krystalizací

ze směsi methanolu a etheru/ se pak převede na odpovídající hydroxid zpracováním s iontoměničovou pryskyřicí v hydroxidové formě, postupem popsáným v příkladu 9.

Směs enantiomerů /obohacená /-/-enantiomerem/ zbylá po oddělení krystalické soli s kvarterním amoniumhydroxidem se může izolovat okyselením a převede se pak na další racemát zahříváním v dimethylformamidu, postupem popsáným výše.

P ř í k l a d 11

Použitím postupu popsáno v příkladu 6, ale z výchozího /+/-enantiomeru 1'-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7'-fluorspiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trionu [t.t. 193-194 °C, $[\alpha]_D^{24} + 7,5^\circ / c = 1,0$, tetrahydrofuran/] se připraví odpovídající racemát, t.t. 240-242 °C, $[\alpha]_D^{23} 0^\circ$ (c = 0,95 MeOH/).

Požadovaný /+/-enantiomer se může připravit resolucí racemátu použitím /-/-N-/methyl-cinchonidiniumhydroxidu jako resoluční base.

Stejně tak jako v předcházejících příkladech směs enantiomerů /obohacená o /-/-enantiomer/ získaná po oddělení krystalické soli s resoluční basí se může izolovat okyselením a převedením na další racemát zahřátím v dimethylformamidu, postupem popsáným výše.

P ř í k l a d 12

Směs /+/- a /-/-enantiomeru 1'-/3,4-dichlorbenzyl/-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,3'-indolin]-2,2',5-trionu [1,0 g, $[\alpha]_D^{24} - 11,7^\circ / c = 1,0$, MeOH/] se suspenduje v 1,2-dichlorbenzenu /10 ml/ a směs se zahřívá na 135 - 140 °C 16 hodin.

Nevznikne úplný roztok. Směs se ochladí na teplotu místnosti. Pevný podíl se odfiltruje a promyje etherem. Získá se /±/-1'-/3,4-dichlorbenzyl/-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,3'-indolin]-2,2',5-trion /676 mg/, t.t. 246 °C, $[\alpha]_D^{24} - 0,01^\circ / c = 1,2$ MeOH/.

Obdobné výsledky se mohou získat použitím N-methyl-2-pyrrolidonu jako rozpouštědla s tou výjimkou, že vznikne úplný roztok a racemát se izoluje přidáním roztoku k přebytku vody.

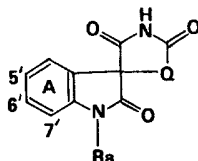
P ř í k l a d 13

Jemně rozpráškový /+/-1'-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7'-fluorspiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trion /0,5 g/, [t.t. 193 až 194 °C, $[\alpha]_D^{24} + 7,5^\circ$, c = 1,0 tetrahydrofuran] se zahřívá za míchání 15 minut na olejové lázni při 260 až 270 °C. Získaná čirá tavenina se nechá vychladnout na teplotu místnosti bez míchání.

Získaná pevná krystalická látka se odstraní z reakční nádoby a rozemletím na prášek se získá /±/ racemická forma 1'-/4-brom-2-fluorbenzyl/-7'-fluorspiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trionu [t.t. 240 až 242 °C, $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$, /c = 1,0, MeOH/] v podstatě kvantitativním výtěžku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 1'-substituovaných spiro[imidazolidin-4,3'-indolin]-2,2',5-trionů a spiro[pyrrolidin-3,3'-indolin]-2,2',5-trionů obecného vzorce I



/I/

v racemické formě,

kde

Ra je alkyl s 2 až 12 atomy uhlíku nebo naftylmethyl nebo cinnamyl, případně substituované jedním nebo dvěma atomy halogenu, nebo benzyl případně nesoucí jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, nitroskupinu a trifluormethyl umístěné v poloze 2, 3, 4 nebo 5 fenylové části molekuly, přičemž benzenový kruh A případně obsahuje jeden nebo dva substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethyl a nitroskupinu a

Q je methylen nebo iminoskupina, přičemž Ra má jiný význam než ethyl, n-propyl nebo nesubstituovaný benzyl, jestliže benzenový kruh A je nesubstituovaný a Q je iminoskupina,

vyznačený tím, že se enantiomerní forma sloučeniny obecného vzorce I nebo směs obou enantiomerních forem těchto sloučenin obsahující přebytek jedné enantiomerní formy zahřívá na teplotu 80 až 280 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce I, kde Ra je propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 1-naftylmethyl, 2-naftylmethyl, cinnamyl, halogencinnamyl, dihalogencinnamyl, benzyl, alkybenzyl s 1 - 4 atomy uhlíku, trifluormethyl, halogenbenzyl nebo dihalogenbenzyl, benzenový kruh A je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním atomem fluoru, chloru, bromu, methylen, nebo trifluormethylem umístěným v poloze 5', 6' nebo 7', a Q je iminoskupina nebo methylen.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce I, kde Ra je dihalogenbenzyl a benzenový kruh A je substituovaný 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu a alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku umístěnými v polohách 5', 6' nebo 7'.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce I, kde Ra je 2,4-dichlorbenzyl, 4-chlor-2-fluorbenzyl, 4-brom-2-fluorbenzyl, 2-fluor-4-jodbenzyl, 3,4-dichlorbenzyl, 3-brom-4-chlorbenzyl nebo 4-brom-3-chlorbenzyl a benzenový kruh A je substituován 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom fluoru, chloru, bromu, methyl a ethyl, umístěnými v polohách 5', 6' nebo 7'.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se reakce provádí bez přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla při teplotě od 150 do 280 °C.

6. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačený tím, že se použije rozpouštědlo nebo ředidlo vybrané ze skupiny zahrnující 2-ethoxyethanol, 2-/2-methoxyethoxy/ethanol, xylen, toluen, kapalný parafin, dichlorbenzen, N-methyl-2-pyrrolidon a N,N-dimethylformamid.

8. Způsob podle bodu 6, vyznačený tím, že se jako rozpouštědlo nebo ředidlo použije N,N-dimethylformamid, případně ve směsi s toluenem nebo xylenem.

9. Způsob podle bodů 6 až 8, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě od 90 do 130 °C.