



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

70023

**C (45) Patentti myönnetty
Patent mottaget 12 09 1986**

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 487/10
// (C 07 D 487/10, 209:00, 235:00)

(21) Patentihakemus — Patentansökning 803539
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 12.11.80
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 12.11.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 14.05.81
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.01.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 13.11.79
13.08.80, 15.09.80 Englanti-England(GB)
7939235, 8026459, 8029760

(71) Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, London SW1P 3JF, Englanti-England(GB)

(72) David Robert Brittain, Macclesfield, Cheshire,
Robin Wood, Macclesfield, Cheshire, Englanti-England(GB)

(74) Oy Kolster Ab

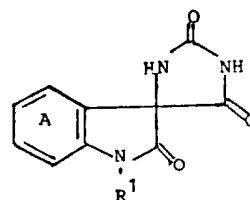
(54) Menetelmä uusien, sokeritaudin tai galaktosemian hoitoon soveltuvien
1'-substituoitu-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionien
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, vid behandling
av sockersjuka eller galaktosemi lämpliga 1'-substituerad-spiro[imid-
azolin-4,3'-indolin]-2,2',5-trioner

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia 1'-substituoituja spiro(imidatsolidiini-
4,3'-indoliini)-2,2',5-trioneja, joiden kaava on

jossa R¹ on (1-12C)alkyyli; fenyyli, naftyyylimetyyli tai kinnemetyyli, jossa on valinnaisesti 1-2 halogeeni-substituenttia; tai bentsyyli, jossa on valinnaisesti 1-3 substituenttia, jotka on toisistaan riippumatta valittu substitueista halogeeni, trifluorimetyyli, (1-4C)-alkyyli, (1-4C) -alkoksi, nitro, syano ja hydroksi; ja renkaassa A on valinnaisesti yksi substituentti, joka on valittu substitueista halogeeni, (1-4C)-alkyyli, (1-4C)-alkoksi, nitro ja hydroksi, tai kaksi substituenttia, jotka on toisistaan riippumatta valittu substitueista halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja nitro; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa; lukuunottamatta yhdisteitä, joissa R¹ on metyyli, etyyli, n-propyyli tai substituimaton bentsyyli ja bentseenirengas A on substituimaton.

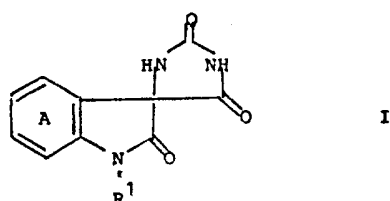
Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita entsyymi-
aldoosi-reduktaasin inhibiittoreita ja niillä on käyttöä
hoidettaessa tai pyrittäessä ehkäisemään ennakolta tiettyjä
sokeritaudista tai maitosokeriverisyydestä aiheutuvia komplikaatioita. Keksintöön sisältyvät myös menetelmät kaavan I mukaisen uusien yhdisteiden valmistamiseksi. Tyypillinen yhdiste on 1'-(2-fuori-4-bromi-bentsyyli)-spiro/imidatsolidiini-4,3'-indoliini-2,2',5-trioni.



I

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänföör sig till nya 1'-substituerade spiro(imidazolidin-4,3'-indolin)-2,2',5-trioner med formeln



vari R^1 är (1-12C)alkyl; fenyl, naftylmetyl eller cinnamyl som eventuellt bär 1-2 halogensubstituent; eller bensyl som eventuellt bär 1-3 substituent som oberoende av varandra valts bland halogen, trifluormetyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxi, nitro, cyano och hydroxi; och ringen A eventuellt bär en substituent som valts bland halogen, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxi, nitro och hydroxi, eller två substituent som oberoende av varandra valts bland halogen, (1-4C)alkyl och nitro; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav; men under exkluderande av sådana föreningar, vari R^1 är metyl, etyl, n-propyl eller osubstituerad bensyl och bensenringen A är osubstituerad.

Föreningarna enligt uppfinningen är potenta inhibitorer av enzymaldosreduktas och är användbara vid behandling eller profylax av vissa komplikationer vid diabetes eller galaktosemi. Uppfinningen inbegriper även förfaranden för framställning av de nya föreningarna med formeln I. En representativ förening är 1'-(2-fluor-4-brombensyl)-spiro(imidazolidin-4,3'-indolin)-2,2',5-trion.

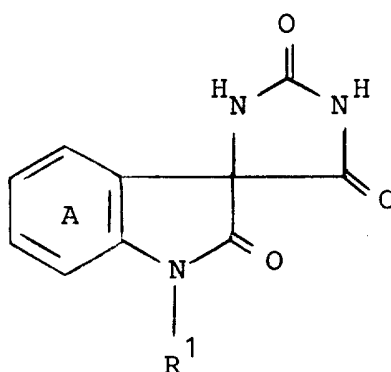
70023

Menetelmä uusien, sokeritaudin tai galaktosemian hoitoon soveltuvien 1'-substituoitu-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionien valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien sokeritau-
din tai galaktosemian hoitoon soveltuvien 1'-substituoitu-
spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionien val-
mistamiseksi, joiden kaava on

10

15

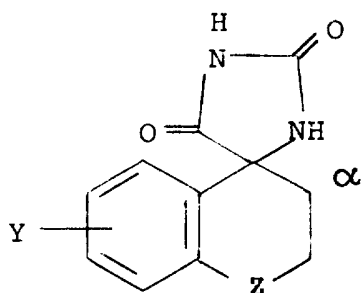


I

20 jossa R¹ on (1-12C)alkyyli, fenyyli tai naftyyylimetyyli,
tai kinnamyli, joka voi olla substituoitu 1 tai 2 halogee-
nillä, tai bentsyyli, joka voi olla substituoitu 1, 2 tai
3 halogeenillä, (1-4C)alkyyllillä, (1-4C)alkoksilla tai
nitrolla, tai yhdellä trifluorimetyyllillä, syanolla tai
25 hydroksilla, ja bentseenirenkaassa A on valinnaisesti 1
tai 2 halogeenia, (1-4C)alkyyliä tai nitroa, tai yksi hydr-
oksi tai (1-4C)alkoksi; lukuunottamatta yhdisteitä, joissa
R¹ on metyyli-, etyyli- tai n-propyyli-ryhmä tai substitu-
oimaton bentsyyli-ryhmä, ja bentseenirengas A on substitu-
oimaton, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyt-
30 tävien suolojen, kuten alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-,
aluminium- tai ammoniumsuolan, tai orgaanisen emäksen kans-
sa muodostetun suolan valmistamiseksi.

Aldoosi-reduktaasi aiheuttaa aldoosien, esimerkiksi glukosin ja galaktoosin, muuttumisen katalyyttisesti vastaaviksi alditoleiksi, esimerkiksi sorbitoliksi ja vastaavasti galaktitoliksi. Alditolit tunkeutuvat huonosti solukalvojen läpi, ja muodostuttuaan niillä ei ole taipumusta poistua muuten kuin aineenvaihdunnan kautta. Tästä johtuen alditolit pyrkivät kerääntymään soluihin, joissa ne ovat muodostuneet, aiheuttaen sisäisen osmoottisen paineen kohoamisen, mikä vuorostaan voi tuhota tai heikentää itse solujen toimintaa. Lisäksi kohonnut alditolipitoisuus voi aiheuttaa aineenvaihduntatuotteidensa määrän epänormaalin kohoamisen, jotka samoin voivat häiritä tai tuhota solun toimintaa. Aldoosi-reduktaasin affiniteetti substraattiin on kuitenkin suhteellisen vähäinen, toisin sanoen se tehoaa ainoastaan suhteellisen suurten aldoosikonsentraatioiden läsnäollessa. Tällaisia suuria aldoosikonsentraatioita esiintyy sairaustilojen, kuten sokeritaudin (ylimäärin glukosia) ja galaktosemian (ylimäärin galaktoosia) yhteydessä. Tästä syystä aldoosi-reduktaasin inhibiittorit ovat käyttökelpoisia vähennettäessä tai estettäessä pitkittyneestä sokeritaudista tai galaktosemiasta aiheutuvien komplikaatioiden kehittymistä, jotka voivat olla osasyysllisiä sorbitolin ja vastaavasti galaktitolin keräytymiseen. Sellaisia komplikaatioita ovat esimerkiksi, macular oedema, kaihi, verkkokalvosairaus tai heikentynyt hermojohtokyky.

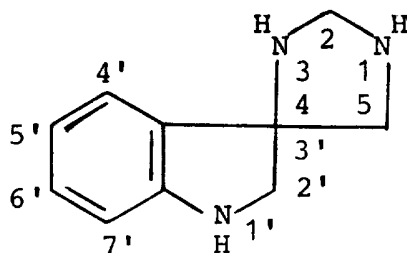
Tiedetään, että tietyt spiro-sidoksiset hydantoinit (spiro-sidoksiset imidatsolidiini-2,5-dionit), jotka ovat erilaisten bisyklisten ketonien johdannaisia, ovat aldoosi-reduktaasin inhibiittoreita, kuten esimerkiksi yhdisteet, joiden kaava on



5

jossa Z on happi, rikki, sulfinyyli, sulfonyyli, metyleeni tai suora sidos, ja Y merkitsee erilaisia valinnaisia substituentteja, joita on selitetty suomalaisessa patenttijulkaisussa n:o 62 307. Nyt on keksitty, että uusilla kaavan I mukaisilla spiro-sidoksisilla hydantoiineilla, jotka ovat 1-substituoitu-indoliini-2,3-dionien johdannaisia, on voimakaita aldoosi-reduktaasia ehkäiseviä ominaisuuksia. Tämä havainto on yllättävä otettaessa huomioon erilaiset kemialliset eroavuudet, esimerkiksi amidikarbonyyliryhmän sijainti α -asemassa spiro-hiiliatomiin nähden, jossa asemassa aikaisemmin tunnetuissa aldoosi-reduktaasia inhiboivissa spiro-hydantoiineissa on aina ollut metyleeniryhmä. Eräät näitä lähellä olevat spiro-hydantoiinit, jotka ovat 1-substituoitu-indoliini-2,3-dionien johdannaisia, ovat tunnettuja. Erityisesti 1'-metyyli-, 1'-allyyli- ja 1'-bentsyyli-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioneja on selittänyt Otomasu et al., artikkeleissa Chem. Pharm. Bull., 1975, 23, 1431 - 1435 ja Jap. Kokai, julkaisu n:o 50-137976, mutta ei ole mainittu niillä olevan farmakologisesti arvokkaita ominaisuuksia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat spiro(imidatsolidiini-4,3'-indoliinin) johdannaisia, jossa numerointi on seuraava:



I'

30

35

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on ainakin 1 asymmetrinen hiiliatomi, nimittäin spiro-sidoksinen hiiliatomi. Ne ovat eristettävissä raseemisina ja optisesti aktiivisina muotoina. Optisesti aktiivisia muotoja voidaan valmistaa tunnetulla tavalla hajottamalla raseeminen muoto, tai syntetisoimalla optisesti aktiivisista lähtöaineista. Aldoosi-reduktaasia inhiboivat ominaisuudet ovat määritettävissä tässä alla selostetuin standardikokein.

R^1 merkitsee edullisesti metyyli-, etyyli-, n-propyyli, n-butyli, n-pentyyli, n-heksyyli, n-nonyyli tai n-dekyyliryhmää.

Erityisen arvokkaita substituentteja, joita voi olla edellä määritellyssä bentseenirenkaassa A tai R^1 :n aryyliosassa ovat esimerkiksi:

halogeeni, kuten fluori, kloori, bromi tai jodi;
(1-4C)alkyyli, kuten metyyli tai etyyli; ja
(1-4C)alkoksi, kuten metoksi tai etoksi.

Renkaassa A voi olla 4'-kloori-, 5'-fluori-, 5'-kloori-, 5'-bromi-, 5'-metyyli-, 5'-metoksi-, 5'-hydroksi-, 5'-nitro-, 6'-kloori-, 7'-fluori-, 7'-kloori-, 7'-metyyli-, 7'-etyyli-, 5',6'-difluori-, 5',6'-dikloori-, 5',6'-dimetyyli-, 5'-bromi-7'-nitro- tai 5'-kloori-7'-metyyli-substituentti.

R^1 voi olla lisäksi fenyyli-, kinnamyyli-, 3,4-dikloorisinnamyyli-, bentsyyli-, 3,4-diklooribentsyyli-, 2-fluori-4-bromibentsyyli-, 4-metyylibentsyyli-, 2-fluori-4-jodibentsyyli-, 3-kloori-4-bromibentsyyli-, 4-klooribentsyyli-, 4-bromibentsyyli-, 3,4-dimetoksibentsyyli-, 3-(trifluorimetyyli)bentsyyli-, 2-syanobentsyyli-, 4-syanobentsyyli-, 2-fluori-4-bromi-5-nitrobentsyyli-, 4-nitrobentsyyli-, 3,5-dikloori-4-bromibentsyyli-, 2,4-diklooribentsyyli-, 4-hydroksibentsyyli- tai 3,5-diklooribentsyyli-ryhmä.

Erikoisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

a) R^1 on (1-12C)alkyyli- tai substituoimaton bentsyyli-ryhmä; ja bentseenirenkaassa A on ainakin 1 halogeenisubstituentti;

b) R^1 on fenyyli-, sinnamyyli- tai naftyyli-metyyli-ryhmä, jonka aromaattisissa renkaissa on valinnaisesti 1 tai 2 halogeeniryhmää; ja bentseenirengas A on substituoimaton tai siinä on ainakin 1 halogeenisubstituentti; ja

c) R^1 on bentsyyli-ryhmä, jossa on 1, 2 tai 3 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta ovat halogeeni, trifluorimetyyli, syano, hydroksi, nitro, metyyli ja metoksi; ja bentseenirengas A on substituoimaton tai siinä on 1 tai 2 edellä määriteltyä substituenttia; sekä kunkin ryhmän farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Erikoisen edullisia yhdisteitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on 3,4-diklooribentsyyli-, 2-fluori-4-bromibentsyyli-, 3-kloori-4-bromibentsyyli- tai 2-fluori-4-jodibentsyyli-ryhmä ja bentseenirengas A on substituoimaton tai siinä on 5'-fluori-, 5'-kloori-, 5'-bromi-, 5',6'-difluori- tai 5',6'-dikloorisubstituentteja; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Spesifisiä keksinnön mukaisesti valmistettavia yhdisteitä on mainittu seuraavissa esimerkeissä. Erityisen mielenkiintoisia näistä ovat seuraavat yhdisteet:

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

1'-(2-fluori-4-bromibentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-fluorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

1'-(3-kloori-4-bromibentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-kloorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

1'-(2-fluori-4-bromibentsyyli)-5'-kloorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-bromispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

5 1'-(2-fluori-4-bromibentsyyli)-5'-fluorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5',6'-dikloorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

10 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5',6'-difluorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni ja

1'-(2-fluori-4-jodibentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni,

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

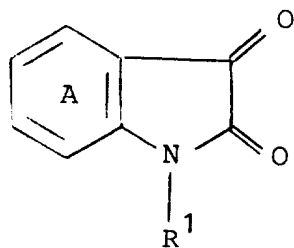
Erityisen edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä

15 kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat, kuten natrium-, kalium-, kalsium- tai magnesiumsuolat, aluminium- tai ammoniumsuolat, tai suolat orgaanisten emästen, kuten trietanoli-amiinin, kanssa, jotka muodostavat farmaseuttisesti hyväksyt-

20 täviä kationeja.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomais-
ta, että

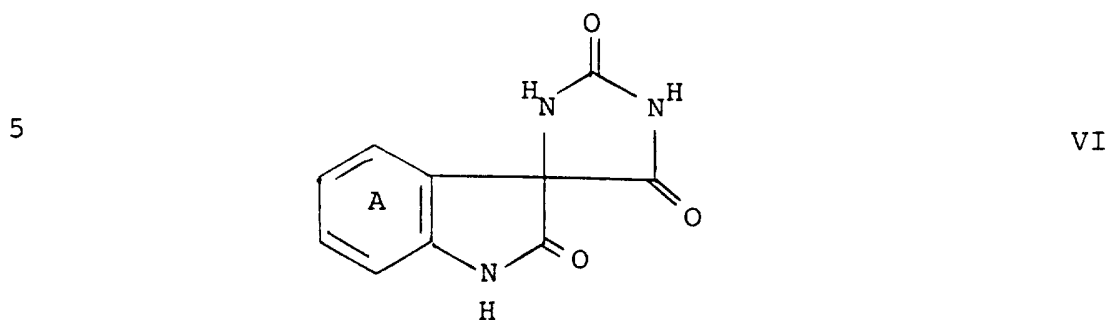
a) indoliini-2,3-dionin, jonka kaava on



III

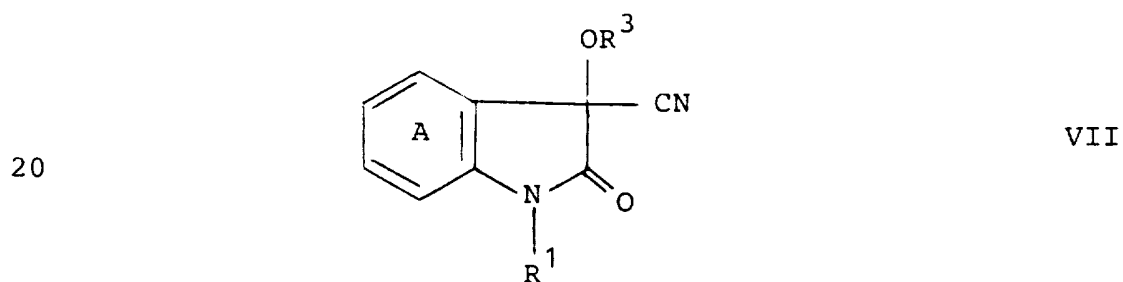
annetaan reagoida alkalimetallisyaniidin, ja ammoniumkarbo-
naatin tai -karbamaatin kanssa;

b) yhdisteen, jonka kaava on



10 annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^2-X , jossa R^2 :lla on sama merkitys kuin R^1 :llä, paitsi fenyyli, ja X on halogeeni tai aryyli- tai alkyyli-sulfonyylioksi, sopivan emäksen läsnäollessa;

15 c) yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^3 on asyyli tai tri-[(1-4C)alkyyli]silyyli, annetaan
25 reagoida ammoniumkarbonaatin tai -karbamaatin kanssa;

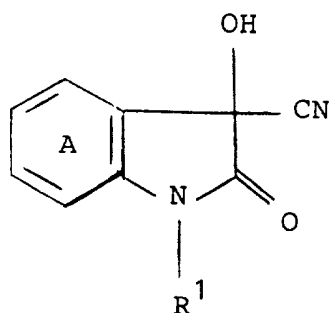
d) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka bentseenirenkaassa A on nitrosubstituentti ja/tai R^1 on bentsyyli-ryhmä, jossa on nitrosubstituentti, nitrataan vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jonka
30 bentseenirengas A on substituoimaton tai jossa on vain yksi substituentti ja/tai R^1 on bentsyyli, jossa voi olla 1 tai 2 substituenttia;

e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka bentseenirenkaassa A on 1 kloori- tai bromisubstituentti, kloorataan tai bromataan vastaavaa kaavan I mukaista
35 yhdistettä, jonka bentseenirengas A on substituoimaton; tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka bentseenirenkaassa A ja/tai R^1 :ssä on hydroksisubstituentti, dealkyloidaan vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jonka bentseenirenkaassa A ja/tai R^1 :ssä on (1-4C)alkoksisubstituentti;

minkä jälkeen, haluttaessa kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiivista muotoa, mainitun yhdisteen raseemisen muodon annetaan reagoida sopivan orgaanisen emäksen optisesti aktiivisen muodon kanssa, minkä jälkeen seuraa näin saatujen suolojen diastereomeerisen seoksen tavanomainen erottaminen, ja mainitun yhdisteen optisesti aktiivisen muodon vapauttaminen käsittelemällä hapon kanssa tavalliseen tapaan; ja haluttaessa saada farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, kaavan I mukaisen yhdisteen annetaan reagoida sopivan emäksen kanssa, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin, tavanomaista menetelmää käyttäen.

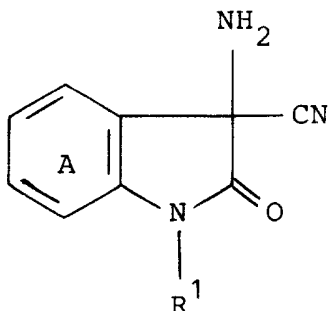
Menetelmässä a) sopiva alkalimetallisyaniidi on esimerkiksi natrium- tai kaliumsyaniidi; tämä menetelmä on esimerkki imidatsolidiini-2,4-dionien (hydantoinien) Bucherer-Bergs-synteesistä, joka on alalla hyvin tunnettu (E. Ware, Chemical Reviews 46 (1950), ss. 422 - 425), ja sellainen reaktio voi tapahtua hydroksinitriilin, jonka kaava on



IV

avulla ja/tai aminonitriilin kautta, jonka kaava on

5



V

Tämän keksinnön mukaisesti kaavan IV mukainen väliyhdiste
 10 valmistetaan erikseen tai in situ (esimerkiksi antamalla
 kaavan III mukaisen yhdisteen reagoida syanivedyn kanssa),
 minkä jälkeen seuraa väliyhdisteen reaktio ammoniumkarbonaa-
 tin tai -karbamaatin kanssa. Myös kaavan V mukainen väli-
 yhdiste valmistetaan erikseen tai in situ (esimerkiksi an-
 15 tamalla kaavan III mukaisen yhdisteen reagoida ammoniakkin
 tai syanivedyn kanssa), minkä jälkeen seuraa väliyhdisteen
 reaktio hiilidoksidin kanssa, jota saadaan edullisesti ammo-
 niumkarbonaatin tai -karbamaatin muodossa.

Menetelmä suoritetaan mieluiten liuottimessa tai
 20 laimentimessa, esimerkiksi (1-4C)alkanolissa, kuten meta-
 nolissa tai etanolissa, tai etyleeniglykolissa tai diety-
 leeniglykolissa, lähinnä vesipitoisessa laimentimessa, ja
 lämpötilan ollessa esimerkiksi 20 - 100°C.

Tarvittaessa ammoniumkarbonaattia tai -karbamaattia
 25 voidaan muodostaa tavalliseen tapaan in situ.

Kaavan III mukaisia lähtöaineita saadaan tavallisin
 indolini-kemian menetelmin. Esimerkiksi kaavan III mukaisia
 yhdisteitä, joissa R¹ on muu kuin fenyyli-ryhmä, saadaan an-
 tamalla kaavan III mukaisen indoliini-2,3-dionin, jossa R¹
 30 on korvattu vedyllä, reagoida sopivan alkyyli- tai aryyli-
 halogenidin, esimerkiksi kloridin, bromidin tai jodidin
 kanssa, emäksen kuten natrium- tai kaliumhydroksidin läsnä-
 ollessa dimetyylisulfoksidissa lämpötilassa 20 - 40°C.

Kaavan III mukaisia lähtöaineita, joissa R¹ on fenyy-
 35 li-ryhmä, valmistetaan esimerkiksi kondensoimalla sopivaa
 difenyyliamiinia oksalyylikloridin ja aluminiumkloridin
 kanssa, kuten on selitetty US-patentissa 3 509 149.

Menetelmässä b) on suotavaa, että reaktiossa käytetään noin 3 mooliekvivalenttia emästä ja 1 ekvivalentti kaavan R^2-X mukaista yhdistettä.

Erityisen sopiva emäs on esimerkiksi vahva emäs, kuten alkalimetallihydroksidi, -karbonaatti tai -hydridi, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi tai -karbonaatti ja natrium- tai kaliumhydridi. Käsittely suoritetaan lähinnä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi (1-4C)alkanolis-
sa, kuten metanolissa tai etanolissa tai N,N-dimetyyliform-
amidissa, joko alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin
vesiseoksena, tai vedettömässä liuottimessa, kuten dimetyy-
lisulfoksidissa tai N,N-dimetyyliformamidissa käytettäessä
alkalimetallihydridiä.

Käsittely suoritetaan lähinnä sopivassa lämpötilas-
sa, esimerkiksi 20 - 40°C:ssa, ja yleensä suhteellisen ly-
hyen reaktioajan kuluessa jotta imidatsolidiinien typpiato-
mien alkyloituminen jäisi mahdollisimman vähäiseksi.

Kaavan VI mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa
orgaanisen kemian standardimenetelmillä, jotka ovat hyvin
tunnettuja analogisten yhdisteiden syntetisointiin käytet-
tyinä, ja joita menetelmiä ovat selostaneet esim. Otomasu
et al., (Chem. Pharm. Bull., 1975, 23, 1431 - 1435). Niitä
voidaan saada edellä esitetyn menetelmän a) mukaisella me-
netelmällä, mutta lähtemällä sopivasti 1-(substituoimaton)-
indoliini-2,3-dionista. Jälkimmäisiä yhdisteitä saadaan myös
helposti orgaanisen kemian tunnetuilla menetelmillä.

Menetelmässä c) R^3 on edullisesti (1-6C)alkanoyyli-
ryhmä, kuten asetyyli- tai propionyyli-ryhmä, fenyyli-
sulfonyyli-, tolueeni-p-sulfonyyli- tai bentsoyyli-ryhmä, tai
trimetyylisilyyli-ryhmä.

Voidaan todeta, että menetelmä c) on edellä esite-
tyn menetelmän a) muunnelma ja niin ollen siinä voidaan käyt-
tää samanlaisia reaktio-olosuhteita. Samoin ammoniumkarbo-
naattia tai -karbamaattia voidaan haluttaessa muodostaa in
situ.

Kaavan VII mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin. Niitä voidaan saada antamalla kaavan IV mukaisen hydroksinitriilin (jota saadaan kuten menetelmässä a) on selostettu antamalla indoliini-2,3-dionin
5 reagoida syanivedyn kanssa) reagoida sopivan asyyli- tai tri- $\text{[(1-4C)alkyyli]silyylihalogenidin}$, esimerkiksi asetyyli-, propionyyli-, fenyyli-, fenyylisulfonyyli-, tolueeni-p-sulfonyyli-, bentsoyyli- tai trimetyylisilyylikloridin kanssa tavanomaiseen tapaan.

10 Vaihtoehtoisesti kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa R^3 on tri- $\text{[(1-4C)alkyyli]silyyliryhmä}$, voidaan saada antamalla sopivan indoliini-2,3-dionin reagoida tri- $\text{[(1-4C)alkyyli]silyylisyanidin}$, esimerkiksi trimetyylisilyylisyanidin kanssa, esimerkiksi lämpötilassa $15 - 40^{\circ}\text{C}$ ja vedet-
15 tömässä liuottimessa, kuten 1,2-dimetoksietaanissa.

Menetelmässä d) nitraus voidaan suorittaa tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi rikkihapon läsnäollessa, käyttämällä typpihappoa lämpötilan ollessa $0 - 30^{\circ}\text{C}$, tai käyttämällä savuavaa typpihappoa lämpötilan ollessa $-20 - +10^{\circ}\text{C}$.

20 Menetelmässä e) klooraus voidaan suorittaa tavanomaisia menetelmiä käyttäen, esimerkiksi käyttämällä kloori- tai bromialkuainetta valinnaisesti Friedel-Crafts-katalyytin, kuten ferrikloridin, ferribromidin tai rautajauheen läsnäollessa, lämpötilan ollessa esimerkiksi $10 - 100^{\circ}\text{C}$ ja sopivassa
25 liuottimessa tai laimentimessa, kuten kloroformissa, nitro-bentseenissä tai etikkahapossa.

Vaihtoehtoisesti klooraus tai bromaus voidaan suorittaa käyttämällä sulfuryylikloridia tai -bromidia valinnaisesti jodin ollessa läsnä katalyyttinä, lämpötilan ollessa
30 esimerkiksi $10 - 100^{\circ}\text{C}$, sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, kuten etikkahapossa tai kloroformissa.

Menetelmässä f) alkyylin poistaminen voidaan suorittaa käyttämällä tavanomaisia tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi käyttämällä seosta, jossa on orgaanista tertiääristä emästä, kuten pyridiiniä, kinoliinia tai niiden (1-4C)alkyyli-johdannaisia, yhdessä epäorgaanisen hapon, kuten suolahapon tai bromivetyhapon, kanssa lämpötilan ollessa esimerkiksi 80 - 150°C. Orgaanista tertiääristä emästä voidaan käyttää edullisesti ylimäärin ja se voi toimia liuottimena tai laimentimena.

Tämän jälkeen, haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, kaavan I mukaisen yhdisteen annetaan reagoida sopivan emäksen kanssa, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin, tavanomaista menetelmää käyttäen.

Edelleen, haluttaessa kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiivista muotoa, mainitun yhdisteen raseemisen muodon voidaan antaa reagoida sopivan orgaanisen emäksen, kuten brusiinin, koniinin tai 2-pipekoliinin optisesti aktiivisen muodon kanssa, minkä jälkeen seuraa näin saadun diastereoisomeeri-suolojen seoksen tavanomainen erottaminen, esimerkiksi suorittamalla fraktiokiteytys sopivasta liuotimesta, kuten (1-4C)alkanolista, minkä jälkeen mainitun yhdisteen optisesti aktiivinen muoto voidaan vapauttaa käsittelemällä hapon kanssa tavanomaista menetelmää käyttäen, esimerkiksi käyttämällä vesipitoista epäorgaanista happoa, kuten laimeata suolahappoa.

Aldoosi-reduktaasia inhiboiva ominaisuus voidaan osoittaa seuraavan standardinmukaisen laboratoriokokeen avulla. Tällöin rotat tehdään sokeritautisiksi (mikä todetaan vakavana sokerivirtsaisuutena) antamalla streptotsotoosiinia. Eläimille annetaan päivittäin tutkittavaa yhdistettä 5 vuorokauden ajan, jonka jälkeen eläimet tapetaan ja silmä-

linssit ja lonkkahermot poistetaan. Standardin mukaisen jatkokäsittelyn jälkeen määritetään kummankin kudoksen jäljellä oleva sorbitolipitoisuus kaasuneste-kromatografiaa käyttäen poly-trimetyylisilyyli-johdannaisiksi muuntamisen jälkeen. Sitten arvioidaan aldoosi-reduktaasin inhiboituminen in vivo vertaamalla lääketta saaneen sokeritautisen rottaryhmän kudoksissa jäljellä olevia sorbitolipitoisuuksia lääketta saamattoman sokeritautisen rottaryhmän ja lääketta saamattoman terveen rottaryhmän kudosten sorbitolipitoisuuksiin. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää modifioitua koetta, jossa streptotsotosiinilla sokeritautisiksi tehdyille rotille annetaan päivittäin koeyhdistettä 2 vuorokauden ajan. 2 - 4 tunnin kuluttua viimeisen annoksen antamisesta eläimet tapetaan ja poistetaan lonkkahermot ja jäljellä olevat sorbitolipitoisuudet määritetään edellä selitetyllä tavalla.

Kummassakin näissä kokeissa uudet kaavan I mukaiset yhdisteet alentavat jäljellä olevia sorbitolipitoisuuksia pitoisuuksiin, jotka ovat samat kuin terveillä, lääketta saamattomilla rotilla. Kaavan I mukaiset yhdisteet aiheuttavat kuitenkin yleisesti merkittävää aldoosi-reduktaasin inhiboitumista suun kautta annetun annoksen ollessa 100 mg/kg tai paljon pienempi. Mainittakoon, että 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni ja 1'-(2-fluori-4-bromibentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni tuottavat molemmat lonkkahermon jäljelle jääväksi sorbitolipitoisuudeksi pitoisuuden, joka on noin 20 % siitä, mikä on saatu kontrollikokeessa lääketta saamattomilla sokeritautisilla rotilla, suun kautta annetun annoksen ollessa 10 mg/kg 5 vuorokauden ajan. Mitään ilmeisiä myrkyllisiä tai ei-toivottavia vaikutuksia ei todettu edellä esitetyissä kokeissa kaavan I mukaisen yhdisteiden annostuksen ollessa 100 mg/kg.

Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet alentavat jäljellä olevan sorbitolipitoisuuden samaksi kuin terveillä rotilla, kun niitä annetaan suun kautta annoksen ollessa 5 - 20 mg/kg.

Aldoosi-reduktaasia inhiboiva ominaisuus voidaan osoittaa myös in vitro. Tällöin puhdistettua aldoosi-reduktaasia eristetään tunnetulla tavalla naudan silmälinssseistä. Tämän ensyymien, jolla on kyky pelkistää in vitro aldooseja polyhydrisiksi alkoholeiksi, ja erityisesti pelkistää glukooosi sorbitoliksi, inhiboituminen prosentteina koe-yhdisteen vaikutuksesta määritetään sitten käyttämällä standardinmukaisia spektrofotometrisiä menetelmiä. Tässä kokeessa kaavan I mukaiset yhdisteet osoittavat yleisesti merkittävää aldoosi-reduktaasin inhiboimiskykyä konsentraation ollessa noin 10^{-5} M tai paljon pienempi.

Kun keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä käytetään aldoosi-reduktaasiin kohdistuvan vaikutuksen aikaansaamiseen, sitä voidaan antaa pääasiallisesti suun kautta, päivittäisen annostuksen ollessa 10 - 750 mg ihmistä kohden, annettuna tarvittaessa jaettuina annoksina.

Keksintöä valaistaan sivuilla 18-39 kuvatuilla esimerkeillä, joissa, ellei toisin ole mainittu:

i) haihdutukset on suoritettu pyörivässä haihduttimessa vakuumissa,

ii) työvaiheet on suoritettu huoneen lämpötilassa, so. välillä $18 - 26^{\circ}\text{C}$, ellei muuta lämpötilaa ole mainittu,

iii) petrolieetteristä (kp. $60 - 80^{\circ}\text{C}$) käytetään nimitystä "bensini $60 - 80$ ", ja muista petrolieetterifraktioista vastaavia nimityksiä,

iv) valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet on karakterisoitu mikroanalyysin ja NMR- ja IR-spektroskooppisten menetelmien perusteella, ja

v) saannot (milloin ne on ilmoitettu) on esitetty selvennyksiksi, eivätkä ne ole välttämättä suurimpia saatavissa olevia saantoja.

Farmakologisten kokeiden tulokset

Määritettiin kaavan I mukaisten yhdisteiden aldoosi-reduktaasia inhiboiva vaikutus edellä selitetyillä standardimenetelmillä.

5 a) 5-vrk-menetelmä

Käytettiin urosrottia (110 - 130 g, Alderly-Park-kanta, patogeenivapaa). Koeryhmät käsittivät 6 koe-eläintä. Streptotsotosiinikäsittelyn jälkeen odotettiin 2 viikkoa, todettiin sitten vakava sokerivirtsaisuus, ja ryhdyttiin antamaan tutkittavaa yhdistettä suun kautta päivittäin 5 vuorokauden ajan. Koe-eläimet tapettiin, ja lonkkahermot poistettiin ja punnittiin. Hiilihydraattiaaines uutettiin vedellä, johon oli lisätty α -metyyli-D-mannosidia (sisäinen standardi). Proteiiniaines poistettiin Somogyi'n kehittämällä menetelmällä (J. Biol. Chem. 1945, 41, 367) ja jäljellä oleva liuos lyofiloitiin. Hiilihydraattiaaines muutettiin vastaavaksi polytrimetyylisilyylijohtannaiseksi (Bentley et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1963, 11, 14) ja määritettiin sorbitolipitoisuus (GLC, 2,5-% SE-52/80 - 100 mesh "Diatomite-C", jota oli esikäsitelty hapolla ja silanoitu dikloorimetyylisilaanilla; 185°C). Aldoosi-reduktaasin inhiboiminen todettiin vertailemalla jäljellä oleva sorbitolipitoisuus lääkettä saaneiden sokeritautisten koe-eläinten ja lääkettä saamattomien sokeritautisten koe-eläinten kudoksissa.

25 b) 2-vrk-menetelmä

Käytettiin urosrottia (110 - 130 g, Alderly-Park-kanta, patogeenivapaa). Koeryhmät käsittivät 6 koe-eläintä. Streptotsotosiinikäsittelyn jälkeen koe-eläimille annettiin tutkittavaa yhdistettä kahdesti, 17 tunnin välein. Tämän jälkeen koe-eläimet tapettiin, ja lonkkahermot poistettiin ja määritettiin jäljellä oleva sorbitolipitoisuus, kuten kohdassa a) on selitetty.

Seuraavassa taulukossa on esitetty kokeiden tulokset. Kokeiden n:o 3 - 5 tulokset on saatu 2-vrk-menetelmällä, muut 5-vrk-menetelmällä. Tuloksista ilmenee, että uusilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on voimakas aldoosi-reduktaasia inhiboiva vaikutus.

Koe n:o	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	R	Annos (mg/kg) suun kautta	Sorbito- litason alenemi- nen, %
1	-	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	87
2	-	2F-4Br-PhCH ₂	10	84
3	-	naft-1-yylimetyyli	100	50 (*)
4	6-Cl	propyyli	100	73 (*)
5			20	30 (*)
6	5-F	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	67
7	-	2,4-Cl ₂ -PhCH ₂	50	90
8	-	nonyyli	50	42
9	-	4-Me-PhCH ₂	50	52
10	-	kinnamyyli	50	52
11	-	pentyyli	50	55
12	-	heksyyli	50	64
13	-	dekyyli	50	60
14	5-MeO	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	27
15	5-Me	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	5	50
16	-	2F-4I-PhCH ₂	10	49
17	-	3Cl-4Br-PhCH ₂	10	71
18	5-Cl	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	91
19	7-Cl	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	96
20	5-Cl	2F-4Br-PhCH ₂	10	91
21	5-Br	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	88
22	7-F	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	94
23	-	4Br-PhCH ₂	10	47

(* 2-vrk-menetelmä)

(jatkuu)

(jatkuu)

Koe n:o	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	R	Annos (mg/kg) suun kautta	Sorbito- litason alenemi- nen, %
24	5-F	2F-4Br-PhCH ₂	10	91
25	7-Me	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	81
26	-	3CF ₃ -PhCH ₂	10	25
27	4-Cl	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	66
28	-	2-CN-PhCH ₂	35	30
29	-	naft-2-yylimetyyli	50	43
30	5-Br	PhCH ₂	20	52
31	-	4CN-PhCH ₂	10	31
32	-	3,4-Cl ₂ -kinnamyyli	10	56
33	-	Ph	60	43
34	6-Cl	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	49
35	5,6-Me ₂	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	43
36	7-Et	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	69
37	5-NO ₂	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	45
38	5-Cl	Me	50	54
39	5-Cl	heksyyli	50	63
40	4,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	29
41	5-Cl - 7-Me	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	16	77
42	-	3,5-Cl ₂ -PhCH ₂	10	36
43	-	4-HO-PhCH ₂	10	29
44	5,6-F ₂	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	67
45	5-HO	3,4-Cl ₂ -PhCH ₂	10	27

Esimerkki 1 (suoritusmuoto a))1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

Seosta, jossa oli 1-(3,4-diklooribentsyyli)-indoliini-2,3-dionia (12,0 g), ammoniumkarbonaattia (36,0 g) ja kaliumsyanidia (5,2 g) metanolin (300 ml) ja veden (300 ml) seoksessa, keitettiin 3 tuntia 95 - 100°C:ssa. Saatua tummaksi värjäytynyttä liuosta jäähdytettiin jonkin verran ja lisättiin aktiivihieletä (3,0 g). Sitten seosta lämmitettiin 95 - 100°C:ssa ja kaiken metanolin annettiin tislautua pois. Kuuma seos erotettiin suodattamalla ja jäännös pestiin kuumalla vedellä. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin, jäähdytettiin ja tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla pH-arvoon 2. Erottunut paksu kiinteä aine koottiin talteen, pestiin vedellä, kuivatettiin ilmassa ja kiteytettiin uudelleen 2 kertaa etyyliasetaatti/bensiini 60 - 80°C-seoksesta (tilavuussuhde 4:1). Näin saatiin 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (yhdiste n:o 1), saanto 3,3 g; sp. 269 - 271°C.

Lähtöaineen valmistus:

Kaliumhydroksidin etanoliliuosta (100 ml, 1-m liuos) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli indoliini-2,3-dionia (isatiini) (14,7 g) dimetyylisulfoksidissa (200 ml). 10 minuutin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli 3,4-diklooribentsyylikloridia (21,5 g) dimetyylisulfoksidissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 72 tuntia ja kaadettiin sitten veteen (600 ml). Muodostunut kiinteä aine kerättiin talteen, pestiin vedellä, kuivatettiin ilmassa ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/bensiini 60 - 80°C-seoksesta (tilavuussuhde 3:2). Saatiin 1-(3,4-diklooribentsyyli)-indoliini-2,3-dionia (13,8 g); sp. 183 - 184°C.

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti, mutta käyttämällä lähtöaineena vastaavaa kaavan III mukaista indoliini-2,3-dionia, saatiin seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

Yhdiste n:o	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (%)	(*)
2	2-fluori-4-bromi- bentsyyli	-	298 - 300	metanoli/etyyliase- taatti	19	
3	naft-1-yyli-metyyli	-	268 - 270	isopropanoli/bensiini 60 - 80°C (1:3)	25	
4	n-propyyli	6'-Cl	261 - 263	isopropanoli/bensiini 60 - 80°C (1:3)	46	19
5	3,4-diklooribentsyyli	5'-F	240 - 242	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C (1:3)	13	
6	2,4-Cl ₂ -bentsyyli	-	275 - 277	isopropanoli/bensiini 60 - 80°C	26	
7	n-nonyyli	-	134 - 136	isopropanoli/vesi	20	
8	4-metyyli-bentsyyli	-	260 - 262	metanoli	40	
9	kinnamyyli	-	250 - 252	isopropanoli/bensiini 60 - 80°C	43	

70023

(jatkuu)

(jatkuu)

Yhdiste n:o	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (%)	(*)
----------------	----------------	---	----------	--	---------------	-----

10	n-pentyyli	-	181 - 182	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	56	
11	n-heksyyli	-	164 - 166	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	60	
12	n-dekyyli	-	156 - 157	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	10	20
13	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5'-metoksi	245 - 247	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	24	
14	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5'-metyyli	270 - 272	(x)	12	
15	2-F-4I-bentsyyli	-	288 - 289	metanoli	32	
16	3-Cl-4-Br-bentsyyli	-	272 - 273	metanoli	30	
17	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5'-Cl	270 - 272	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	21	

(x) Puhdistettu kromatografisesti (silikageelikolonni, eluenttina etyyliasettaatti/toluenei ti-lavuussuhteessa 1:3)

(jatkuu)

70023

(jatkuu)

Yhdiste n:o	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto ^(*) (%)
18	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	7'-Cl	239 - 240	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	42
19	2-F-4-Br-bentsyyli	5'-Cl	262 - 264	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	18
20	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5'-Br	208 - 210	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	7
21	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	7'-F	243 - 244	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	12
22	4-Br-bentsyyli	-	270 - 271	dimetyyliformamidi/vesi	8
23	2-F-4-Br-bentsyyli	5'-F	262 - 264	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	15
24	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	7'-metyyli	237 - 238	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	18
25	3,4-(MeO) ₂ -bentsyyli	-	270 - 271	dimetyyliformamidi/vesi	57

(jatkuu)

(jatkuu)

Yhdiste n:o	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (%)	(*)
26	3-CF ₃ -bentsyyli	-	276	etikkahappo	31	
27	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	4'-Cl	264 - 266	etyyliasettaatti	8	
28	2-CN-bentsyyli	-	248 - 250	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	47	
29	naft-2-yyli-metyyli	-	250 - 252	isopropanoli/bensiini 60 - 80°C	20	22
30	bentsyyli	5'-Br	250 - 252	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	23	
31	4-CN-bentsyyli	-	282 - 283	metanoli	15	
32	3,4-Cl ₂ -kinnamyyli	-	232 - 233	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	41	
33	fenyli	-	257 - 259	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	16	

(jatkuu)

70023

(jatkuu)

Yhdiste n:o	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (%)	(*)
34	4-metyyli-bentsyyli	5'-Cl	257 - 259	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	12	
35	metyyli	5'-Cl	306 - 308	asetoni/bensiini 60 - 80°C	25	
36	n-heksyyli	5'-Cl	158 - 160	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	26	
37	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	4',5'-Cl ₂	155 - 156 (hajoten)	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	10	
38	3,4-dimetoksi- bentsyyli	5'-Cl	285 - 287	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	14	
39	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5'-Cl-7'- metyyli	273 - 275	etanoli/2-metoksietanoli	29	
40	2-F-4-Br-bentsyyli	5'-Cl-7'- metyyli	247 - 249	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	25	

(*) Saannot ovat uudelleen kiteytettyjen tuotteiden saantoja.

Tarvittavia kaavan III mukaisia lähtöaineita saatiin tavalla, jota on selostettu valmistettaessa esimerkin 1 lähtöainetta, käyttämällä sopivaa isatiinia ja kaavan $R^1.X$ mukaista halogenidia. Saadut ominaisuudet ja saannot 5 olivat seuraavat:

Lähtö- aine n:o	X	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (%)
2a	Br	2-F-4-Br-bentsyyli	-	151 - 153	isopropanoli/ben- siini 60 - 80°C (1:3)	73
3a	Cl	naft-1-yyli-metyyli	-	172 - 174	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C (1:3)	54
4a	Br	n-propyyli	6-Cl	118 - 120	bensiini 80 - 100°C	57
5a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5-F	190 - 192	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C (1:3)	40
6a	Cl	2,4-Cl ₂ -bentsyyli	-	189 - 190	etyyliasettaatti	64
7a	Br	n-nonyyli	-	43 - 45	bensiini 60 - 80°C	52
8a	Cl	4-metyyllibentsyyli	-	141 - 143	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	56
9a	Br	kinnamyyli	-	137 - 139	isopropanoli	55
10a	Br	n-pentyyli	-	47 - 49	bensiini 60 - 80°C	27
11a	Br	n-heksyyli	-	41 - 42	bensiini 60 - 80°C	24

(jatkuu)

(jatkuu)

Lähtö- aine n:o	X	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (* (%)
12a	Br	n-dekyyli	-	54 - 56	bensiini 60 - 80°C	38
13a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5-metoksi	158 - 159	sykloheksaani	22
14a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5-metyyli	199 - 200	isopropanoli	61
15a	Br	2-F-4-I-bentsyyli	-	159 - 160	metanoli	28
16a	Br	3-Cl-4-Br-bentsyyli	-	188 - 189	etanoli	38
17a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5-Cl	171 - 172	CCl ₄	26
18a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	7-Cl	175 - 176	bensiini 60 - 80°C/toluene	58
19a	Cl	2-F-4-Br-bentsyyli	5-Cl	164 - 165	isopropanoli	48
20a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5-Br	164 - 166	isopropanoli	23
21a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	7-F	x)	-	77

x) Vahamainen aine; TLC:n perusteella puhdas aine (silikageelikolonni, eluentti etyyliasetaat-
ti/toluenei tilavuussuhteessa 1:1)

(jatkuu)

(jatkuu)

Lähtö- aine n:o	X	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (* (%)
22a	Br	4-Br-bentsyyli	-	184 - 186	etyyliasettaatti	53
23a	Br	2-F-4-Br-bentsyyli	5-F	167 - 168	isopropanoli	62
24a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	7-metyyli	184 - 186	isopropanoli	32
25a	Cl	3,4-dimetoksi- bentsyyli	-	125 - 127	isopropanoli	33
26a	Cl	3-CF ₃ -bentsyyli	-	160 - 162	isopropanoli	68
27a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	4-Cl	221 - 222	isopropanoli	53
28a	Br	2-CN-bentsyyli	-	165 - 167	metanoli/isopropanoli	72
29a	Br	naft-2-yylimetyyli	-	174 - 176	metanoli/dimetyyli- formamidi	59
30a	Br	bentsyyli	5-Br	150 - 151	metanoli/vesi	82
31a	Br	4-CN-bentsyyli	-	222 - 223	asetoni	46
32a	Cl	3,4-Cl ₂ -kinnamyyli	-	194 - 196	etyyliasettaatti	55

(jatkuu)

(jatkuu)

Lähtö- aine n:o	X	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (%)	(*)
33a	-	fenyyli	-	138 - 139	isopropanoli	x)	
34a	Br	4-metyylibentsyyli	5-Cl	156 - 158	isopropanoli	52	
35a	I	metyyli	5-Cl	170 - 172	isopropanoli	60	
36a	Br	n-heksyyli	5-Cl	86 - 88	isopropanoli	49	28
37a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	4,5-Cl ₂	185 - 187	etyyliasetatti/ben- siini 60 - 80°C	71	
38a	Cl	3,4-dimetoksi- bentsyyli	5-Cl	162 - 164	isopropanoli/dimetyyli- formamidi	33	
39a	Cl	3,4-Cl ₂ - bentsyyli	5-Cl-7- metyyli	191 - 194	MeCN/2-metoksietanoli	41	
40a	Cl	2-F-4-Br- bentsyyli	5-Cl-7- metyyli	179 - 182	MeCN/2-metoksietanoli	43	

x) 1-fenyyli-indoliini-2,3-dionia (yhdiste n:o 33:n lähtöaine) saatiin kiinteänä aineena, sp. 138 - 139°C (kiteytetty uudelleen propan-2-olista) 56 %:n saannoin US-patentin 3 509 149 mukaisella menetelmällä.

(*) Saannot ovat uudelleen kiteytettyjen tuotteiden saantoja.

70023

Esimerkki 2 (suoritusmuoto e))

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-kloorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

Sulfuryylikloridia (16,0 ml) lisättiin 10 minuutin aikana sekoitettuun seokseen, jossa oli 1'-(3,4-diklooribentsyyli)spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (28,2 g) etikkahapossa (400 ml). Saatua seosta sekoitettiin sitten 40 minuuttia 60 - 65°C:ssa. Muodostunut kirkas liuos kaadettiin veteen (3 l). Saostunut kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin ilmassa. Kiteyttämällä näin saatu raaka kiinteä aine uudelleen vesipitoisesta propan-2-olista saatiin 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-kloorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (yhdiste n:o 41), saanto 15 15,4 g; sp. 257 - 259°C.

Esimerkki 3 (suoritusmuoto d))

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-nitrospiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

Savuavaa typpihappoa (0,2 ml) lisättiin 10 minuutin kuluessa sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1'-(3,4-diklooribentsyyli)spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (1,79 g) väkevässä rikkihapossa (1,5 ml), jota pidettiin 0 - 5°C:n lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin sitten tunnin ajan 0 - 5°C:ssa ja lopuksi vielä 25 tunnin ajan 5 - 20°C:ssa. Sitten liuos kaadettiin murskattuihin jäihin (300 g) ja muodostunut seos uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt utteet pestiin vedellä (3 x 150 ml), sitten suolaliuoksella (100 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Utteet haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin uudelleen etyyliasetaattiin (20 ml). 30 Liuos haihdutettiin kromatografialaataa olevan silikageelin läsnäollessa ja jäännös siirrettiin kolonnin yläpäähän, jossa oli samaa silikageeliä tolueenilla käsiteltynä. Kolonni eluoitiin lisääntyvin pitoisuuksin etyyliasetaatia 35 sisältävällä tolueenilla (tilavuussuhteeseen 1:1 saakka).

Pääkomponenttia sisältävät fraktiot yhdistettiin (TLC:

$R_f \sim 0,6$ SiO_2 :lla: eluenttina etyyliasetaatti/tolueeni ti-lavuussuhteessa 1:1) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen tolueeni/etyyliasetaatti/bensiini 60-
 5 80°C -seoksesta, jolloin saatiin 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-nitrospiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (yhdiste n:o 42), saanto 0,46 g; sp. $249 - 251^\circ\text{C}$.

Käyttämällä samanlaista menetelmää, mutta lähtemällä 1'-(2-fluori-4-bromibentsyyli)spiro[imidatsolidiini-
 10 4,3'-indoliini]-2,2',5-trionista ja vastaavasti 1'-bentsyyli-5'-bromispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionista, saatiin 1'-(2-fluori-4-bromi-5-nitro-bentsyyli)-5'-nitrospiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (yhdiste n:o 43), sp. $180 - 181^\circ\text{C}$ (kiteytetty uudelleen isopropanolibensiini 60 - 80°C -seoksesta) 36 %:n saannoin; ja 1'-(4-nitrobentsyyli)-5'-bromi-7'-nitrospiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (yhdiste n:o 44), sp. $245 - 246^\circ\text{C}$ (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatti/bensiini 60 - 80°C -seoksesta) 7 %:n saannoin.

20 Esimerkki 4 (suoritusmuoto c))

1'-(4-bromi-3,5-diklooribentsyyli)spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

Trimetyylisilyylisyanidia (0,6 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1-(4-bromi-3,5-diklooribentsyyli)indoliini-2,3-dionia (1,2 g) kuivassa 1,2-dimetoksietaanissa (40 ml). Seosta sekoitettiin 5 tuntia, jolloin saatiin 1-(4-bromi-3,5-diklooribentsyyli)-3-syano-3-(trimetyylisilyylioksi)-indoliini-2-onia in situ. Sitten lisättiin liuos, jossa oli ammoniumkarbonaattia (6,0 g) vedessä (40
 30 ml). Muodostunutta seosta lämmitettiin kiehua 6 tuntia, jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä käsiteltiin veden (100 ml) kanssa ja seos erotettiin suodattamalla. Jäännös pestiin lämpimällä vedellä (2 x 50 ml). Vesipitoisen suodos ja pesunesteet jäähdytettiin $0 - 5^\circ\text{C}$:seen ja seos
 35 tehtiin happameksi (pH 4) 2-m suolahapolla. Erottunut kiin-

teä aine koottiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin ilmassa ja kiteytettiin uudelleen vesi/*N,N*-dimetyyliformamidi-seoksesta (tilavuussuhde 1:1), jolloin saatiin 1'-(4-bromi-3,5-diklooribentsyyli)spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (yhdiste 45), saanto 0,63 g; sp. 290 - 292°C.

Käyttämällä samanlaista menetelmää, mutta lähtemällä sopivasta 1-bentsyyli-indoliini-2,3-dionista, saatiin seuraavat yhdisteet:

10 Yhdiste n:o 46: 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-6'-kloorispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni, sp. 286 - 287°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatti/bensiini 60 - 80°C-seoksesta) 57 %:n saannoin.

15 Yhdiste n:o 47: 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5',6'-dimetyylispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni, sp. 262 - 263°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatti/bensiinin 60 - 80°C-seoksesta 10 %:n saannoin; ja

20 Yhdiste n:o 48: 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-7'-etyylispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni, sp. 232 - 233°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatti/bensiini 60 - 80°C-seoksesta 7 %:n saannoin.

25 Käyttämällä samanlaista menetelmää, joka on selostettu esimerkissä 4, mutta lähtemällä sopivasta kaavan III mukaisesta 1-bentsyyli-indoliini-2,3-dionista ja muodostamalla välillä vastaava kaavan VII mukainen 1-bentsyyli-3-trimetyylisilyylioksi-3-syano-indoliini-2-oni (R^3 = trimetyylisilyyli), saadaan seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

Yhdiste n:o	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (%) (*)
49	3,4-Cl ₂ -kinnamyyl	5'-Cl	295 - 297	dimetyyliformamidi/vesi	16
50	4-hydroksibentsyyli	-	285 - 286	metanoli	52
51	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5',6'-F ₂	244 - 245	etyyliasettaatti/ben- siini 80 - 100°C	11
52	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5',6'-Cl ₂	255 - 256	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	8
53	3,5-Cl ₂ -bentsyyli	-	237 - 238	tolueeni	54

(*) Saannot ovat uudelleenkiteytettyjen tuotteiden saantoja.

Tarvittavia kaavan III mukaisia lähtöaineita saatiin antamalla sopivan indoliini-2,3-dionin reagoida kaavan $R^1.X$ mukaisen halogenidin kanssa, kuten esimerkissä 1 on selitetty, ja niiden ominaisuudet olivat seuraavat:

Lähtö- aine n:o	X	R ¹	Bentseeni- renkaan A substi- tuentti	Sp. (°C)	Kiteytyksessä käytetty liuotinseos	Saanto (*) (%)
45a	Cl	4-Br-3,5-Cl ₂ - bentsyyli	-	241 - 243	metanoli	34
46a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	6-Cl	180 - 182	isopropanoli	25
47a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5,6-di- metyyli	218 - 220	etyyliasettaatti	31
48a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	7-etyyli	124 - 126	bensiini 60 - 80°C	12
49a	Cl	2,3-Cl ₂ -kinnamyli	5-Cl	194 - 196	etyyliasettaatti	55
51a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5,6-F ₂	170 - 171	tolueeni	5
52a	Cl	3,4-Cl ₂ -bentsyyli	5,6-Cl ₂	197 - 200	etyyliasettaatti/ben- siini 60 - 80°C	70
53a	Cl	3,5-Cl ₂ -bentsyyli	-	192 - 193	etanoli	48

34

70023

(*) Saannot ovat uudelleen kiteytettyjen tuotteiden saantoja.

Lähtöaine n:o 50a, 1-(4-hydroksibentsyyli)-indoliini-2,3-dioni, saatiin seuraavasti:

Kaliumhydroksidin etanoliliuosta (16,6 g 400 ml:ssa) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli indoliini-2,3-dionia (isatiini) (43,6 g) dimetyylisulfoksidissa (400 ml).
 5 10 minuutin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli 4-asetoksibentsyylibromidia (76,3 g) dimetyylisulfoksidissa (40 ml). Seosta sekoitettiin 72 tuntia ja sen jälkeen se kaadettiin jää/vesi-seokseen ($\sim 1\ 000$ ml). Aluksi muodostunut hartsi
 10 kiteytyi hitaasti. Muodostunut kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanolista (500 ml), jolloin saatiin 1-(4-asetoksibentsyyli)indoliini-2,3-dionia kiinteänä aineena, sp. $159 - 161^{\circ}\text{C}$.

Tämä kiinteä aine ja emäliuoksista lisäksi saatu
 15 aine yhdistettiin ja kromatografoitiin silikageelillä (500 g) käyttäen eluenttina tolueenia, jossa oli lisääntyvin määrin etyyliasetaattia (25 tilavuus-%:iin asti). Eluaattifraktiot, jotka oli koottu käyttäen eluenttia, jossa oli 20 - 25 tilavuus-% etyyliasetaattia, yhdistettiin
 20 ja haihdutettiin kuiviin, jolloin tolueenin ja etyyliasetaatin seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saatiin 1-(4-hydroksibentsyyli)-indoliini-2,3-dionia (lähtöaine n:o 50 a) alhaalla sulavana kiinteänä aineena (sp. $28 - 35^{\circ}\text{C}$).

25 Huom! On ilmeistä, että asetoksi-ryhmä hydrolysoituu halutuksi hydroksiryhmäksi edellä suoritetun piidioksil-la tapahtuneen kromatografoinnin aikana.

Esimerkki 5 (suoritusmuoto f))

30 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-hydroksi-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

Seosta, jossa oli pyridiiniä (20 ml) ja väkevää suolahappoa (20 ml), lämmitettiin noin 180°C :ssa 20 minuuttia. Sitten lisättiin 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-metoksispiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (2,0 g)
 35 ja muodostunutta seosta lämmitettiin edelleen tunnin ajan

noin 180°C:ssa. Saatu liuos jäädytettiin ja kaadettiin veteen (200 ml). Vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (3 x 100 ml), sitten suolaliuoksella (kyllästettyä natriumkloridiliuosta) (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatu öljy liuotettiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja haihdutettiin kromatografista laatua olevan silikageelin (10 g) läsnäollessa. Jäännös siirrettiin sitten kolonnin yläpäähän, jossa oli samaa silikageeliä (100 g) tolueenilla käsiteltynä. Kolonni eluointiin tolueenilla, jossa oli lisääntyvin pitoisuuksin etyyliasetaatia (50 tilavuus-%:iin asti). Eluaattifraktiot, jotka oli koottu käyttäen eluentia, jossa oli 50 tilavuus-% etyyliasetaatia, yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-5'-hydroksi-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (yhdiste n:o 54), saanto 0,7 g; sp. 296 - 298°C (etyyliasetaatii/bensiini 60 - 80°C-seoksesta suoritettun uusintakiteytyksen jälkeen).

Esimerkki 6 (suolan muodostus)

Suodatettu liuos, jossa oli 1'-(3,4-diklooribentsyyli)spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (3,76 g) vedessä (20 ml), joka sisälsi natriumhydroksidia (0,40 g), haihdutettiin kuiviin, jolloin jäljelle jäi jälkiä vedestä, joka poistettiin tislamalla aseotrooppina tolueenin kanssa. Näin saatiin vastaavaa mono-natrium-suolaa (yhdiste n:o 55) kvantitatiivisin saannoin amorfisena, hygroσκοoppisena kiinteänä aineena, jonka mikroanalyysi oli tyydyttävä.

Esimerkki 7 (suoritusmuoto b))

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

Natriumhydridiä (1,5 g, 50 paino-%:n mineraaliöljydispersiota) lisättiin jatkuvasti liuokseen, jossa oli spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (2,17 g) N,N-dimetyyliformamidin (40 ml) ja veden (20 ml) seoksessa.

Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sitten lisättiin tiputtamalla 10 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 3,4-diklooribentsyylikloridia (1,95 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja sen jälkeen se kaadettiin veteen (150 ml). Seos tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla ja uutettiin siten eetterillä (2 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (3 x 100 ml), sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäänyt kiinteä aine liuotettiin kloroformiin ja puhdistettiin kromatografisesti piidioksidilla (25 g) käyttäen eluenttina lisääntyvin pittoisuuksin etyyliasetaattia sykloheksaanissa. Haihduttamalla kuiviin etyyliasetaatti-rikkaat fraktiot saatiin 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia, joka oli identtistä esimerkissä 1 saadun tuotteen kanssa.

Esimerkki 8 (optisten isomeerien erotus)

(d)-1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

(dl)-1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (4,4 g) lisättiin 61,5 ml:aan 0,19-m (1)-N,N,N-trimetyyli(1-fenyylietyyli)-ammoniumhydroksidin liuosta. Seosta lämmitettiin liukene-
misen helpottamiseksi ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin lämpimään propan-2-oliin (11 ml). Saatua liuosta jäädytettiin 0°C:ssa 48 tuntia. Muodostunut kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä propan-2-olilla (5 ml), sitten bensiinillä (kp. 40 - 60°C) (20 ml) ja kiteytettiin uudelleen kahdesti propan-2-olista, jolloin saatiin (1)-N,N,N-trimetyyli-(1-fenyylietyyli)ammoniumhydroksidin ja (d)-1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionin (d)diastereoisomeerisuolaa (1,6 g), sp. 148 - 150°C, $[\alpha]_D^{23} +32,8^\circ$ (c, 1,4; metanoli).

Suola (1,6 g) liuotettiin veteen (10 ml) ja metanoliin (3 ml) ja liuos tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla (1 ml). Saostunut kiinteä aine koottiin talteen, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin (d)-1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia, sp. 199 - 200°C, $[\alpha]_D^{23} +41^\circ$ (c, 1,6; metanoli)

Lähtöaineena käytettyä kvaternääristä ammoniumhydroksidi-liuosta saatiin laskemalla (1)-N,N,N-trimetyyli-(1-fenyylietyyli)ammoniumjodidin (27,8 g) vesiliuosta (I. Angers ja H. E. Zieger, J. Org. Chem. 1975, 40, 1457 - 1460) hiukan aikasemmin hydroksidi-muotoon muunnetun anioninvaihtajahartsipylvään ("Amberlite" IRA 401, 200 g) läpi. ("Amberlite" on tavaramerkki).

On ilmeistä, että muitakin optisesti aktiivisten kvaternääristen ammoniumhydroksidien, esimerkiksi N,N,N-trimetyyli-(1-metyyli-2-hydroksi-2-fenyylietyyli)ammoniumhydroksidin yksittäisiä enantiomeerejä voidaan käyttää kaavan I mukaisten yhdisteiden raseemisten muotojen erottamiseen.

Esimerkki 9 (suoritusmuoto c))

1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trioni

Seosta, jossa oli 3-bentsyylioksikarbonyylioksi-1-(3,4-diklooribentsyyli)-3-syanoindoliini-2-onia (1,0 g) ja ammoniumkarbamaattia (5,0 g) sekä etanolin (20 ml) ja veden (20 ml) liuosta, lämmitettiin palautustislauslämpötilassa 3 tunnin ajan. Seokseen lisättiin hienojakoista aktiivihiihtä (0,5 g), haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja suodattiin. Suodos jäähdytettiin, tehtiin happameksi ja uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Uute pestiin ensin vedellä, ja sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös kiteytettiin kahdesti etyyliasetaatin ja bensiinin (kp. 60 - 80°C) seoksesta, jolloin saatiin puhdasta 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia (0,15 g), sp. 267 - 269°C.

Lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

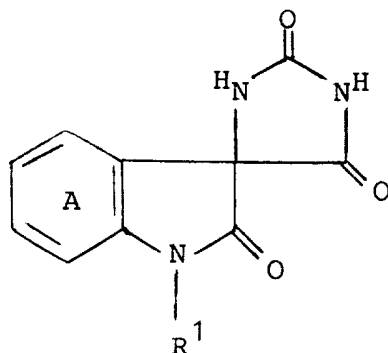
Seokseen, jossa oli 1-(3,4-diklooribentsyyli)-indoliini-2,3-dionia (24,5 g), kaliumsyanidia (5,2 g) ja bentsyyli(trimetyyliammonium)kloridia (0,6 g), lisättiin vettä (40 ml) ja metyleenikloridia (400 ml), ja ravistettiin voimakkaasti. Tämän jälkeen sekoituksen alaiseen reaktioseokseen tiputettiin 2 tunnin aikana erikseen liuosta, jossa oli bentsyylioksikarbonyylikloridia (23,0 ml) metyleenikloridissa (120 ml), sekä liuosta, jossa oli 2-m natriumhydroksidia (50 ml) ja vettä (90 ml). Sekoitettiin vielä 15 tunnin ajan, suodatettiin piimaan läpi, ja erotettiin faasit. Vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla (500 ml), ja orgaaniset faasit yhdistettiin. Pestiin vedellä (2 x 300 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (300 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 3-bentsyylioksikarbonyylioksi-1-(3,4-diklooribentsyyli)-3-syano-indoliini-2-onia (16,0 g), sp. 110 - 112°C (kiteytetty kahdesti etanolista).

Analogisella tavalla lähtemällä 3-bentsyylioksi-1-(3,4-diklooribentsyyli)-3-syano-indoliini-2-onista saatiin 1'-(3,4-diklooribentsyyli)-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionia, sp. 266 - 268°C (saanto 40 %).

Lähtöaine valmistettiin käyttämällä asylointiaineena bentsyylikloridia, jolloin saatiin 3-bentsyylioksi-1-(3,4-diklooribentsyyli)-3-syano-indoliini-2-onia, sp. 145 - 146°C (saanto 48 %).

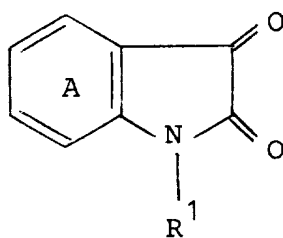
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, sokeritaudin tai galaktosemian hoitoon soveltuvien 1'-substituoitu-spiro[imidatsolidiini-4,3'-indoliini]-2,2',5-trionien valmistamiseksi, joiden kaava on



I

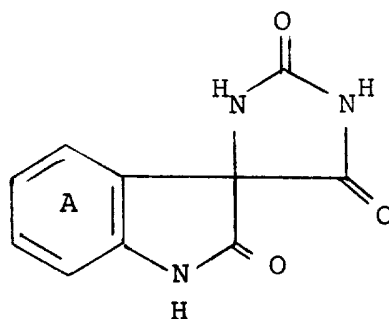
15 jossa R^1 on (1-12C)alkyyli, fenyyli tai naftyyylimetyyli, tai kinnamyli, joka voi olla substituoitu 1 tai 2 halogeenillä, tai bentsyyli, joka voi olla substituoitu 1, 2 tai 3 halogeenillä, (1-4C)alkyyllillä, (1-4C)alkoksilla tai nitrolla, tai
 20 yhdellä trifluorimetyyllillä, syanolla tai hydroksilla, ja bentseenirenkaassa A on valinnaisesti 1 tai 2 halogeenia, (1-4C)alkyyliä tai nitroa, tai yksi hydroksi tai (1-4C)alkoksi; lukuunottamatta yhdisteitä, joissa R^1 on metyyli-, etyyli- tai n-propyyli-ryhmä tai substituoimaton bentsyyli-
 25 ryhmä, ja bentseenirengas A on substituoimaton, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen, kuten alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-, aluminium- tai ammoniumsuolan, tai orgaanisen emäksen kanssa muodostetun suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 30 a) indoliini-2,3-dionin, jonka kaava on



III

5 annetaan reagoida alkalimetallisyanidin, ja ammoniumkarbonaatin tai -karbamaatin kanssa;

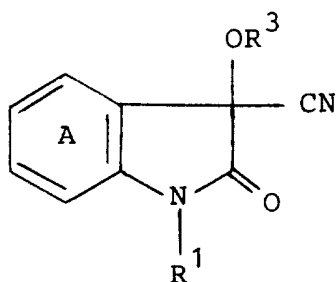
b) yhdisteen, jonka kaava on



VI

annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^2-X , jossa R^2 :lla on sama merkitys kuin R^1 :llä, paitsi fenyyli, ja X on halogeeni tai aryyli- tai alkyyli-sulfonyylioksi, sopivan emäksen läsnäollessa;

c) yhdisteen, jonka kaava on



VII

30 jossa R^3 on asyyli tai tri-[(1-4C)alkyyli]silyyli, annetaan reagoida ammoniumkarbonaatin tai -karbamaatin kanssa;

d) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka bentseenirenkaassa A on nitrosubstituentti ja/tai R^1 on bentsyyli-ryhmä, jossa on nitrosubstituentti, nitrataan vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jonka bentseenirengas A on substituoimaton tai jossa on vain yksi substituentti ja/tai R^1 on bentsyyli, jossa voi olla 1 tai 2 substituenttia;

e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka bentseenirenkaassa A on 1 kloori- tai bromisubstituentti, kloorataan tai bromataan vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jonka bentseenirengas A on substituoimaton; tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka bentseenirenkaassa A ja/tai R^1 :ssä on hydroksisubstituentti, dealkyloidaan vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jonka bentseenirenkaassa A ja/tai R^1 :ssä on (1-4C)alkoksisubstituentti;

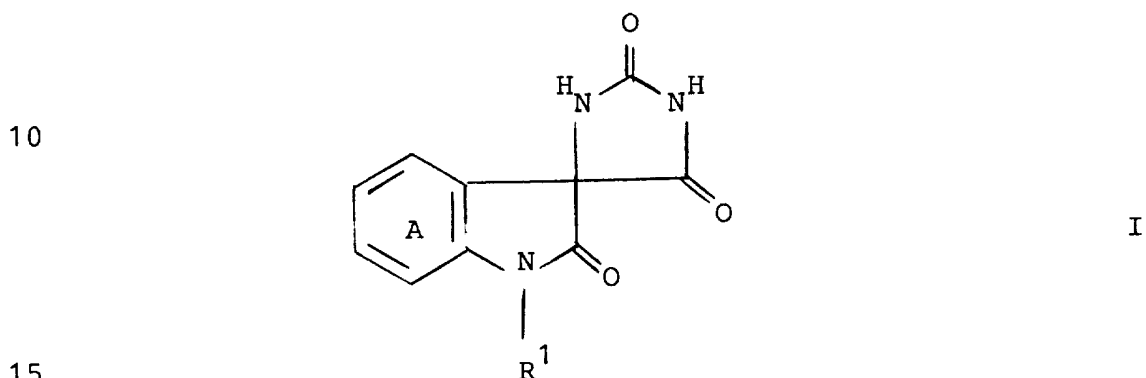
minkä jälkeen, haluttaessa kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiivista muotoa, mainitun yhdisteen raseemisen muodon annetaan reagoida sopivan orgaanisen emäksen optisesti aktiivisen muodon kanssa, minkä jälkeen seuraa näin saatujen suolojen diastereomeerisen seoksen tavanomainen erottaminen, ja mainitun yhdisteen optisesti aktiivisen muodon vapauttaminen käsittelemällä hapon kanssa tavalliseen tapaan; ja haluttaessa saada farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, kaavan I mukaisen yhdisteen annetaan reagoida sopivan emäksen kanssa, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin, tavanomaista menetelmää käyttäen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa bentseenirengas A on substituoimaton tai siinä on halogeenisubstituentti asemassa 5', 6' tai 7'.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on 4-halogeeni-, 2,4-dihalogeeni-, 3,4-dihalogeeni- tai 3,5-dihalogeeni-bentsyyli, jossa halogeenisubstituentit voivat olla samoja tai erilaisia.

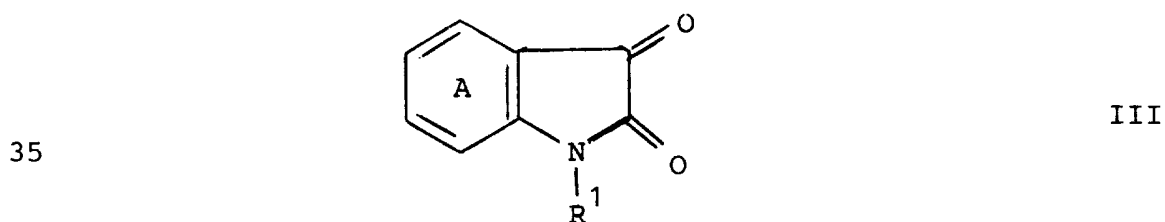
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, vid behandling av sockersjuka eller galaktosemi lämpliga 1'-substituerad-spiro(imidazolin-4,3'-indolin)-2,2',5-trioner med formeln



där R^1 är (1-12C)alkyl, fenyl eller naftylmetyl, eller cinnamyl, som kan vara substituerad med 1 eller 2 halogener, eller bensyl, som kan vara substituerad med 1, 2 eller 3 halogener, (1-4C)alkyler, (1-4C)alkoxi eller nitro, eller med en trifluormetyl, cyano eller hydroxi, och bensenringen A har valbart 1 eller 2 halogener, (1-4C)alkyler eller nitro, eller en hydroxi eller (1-4C)alkoxi; dock icke föreningar i vilka R^1 är en metyl-, etyl- eller n-propylgrupp eller en osubstituerad bensylgrupp och bensenringen a är osubstituerad, samt av dessa föreningars farmaceutiskt godtagbara salter, såsom ett alkalimetall-, alkaliskt jordmetall-, aluminium- eller ammoniumsalt, eller ett med en organisk bas bildat salt, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man

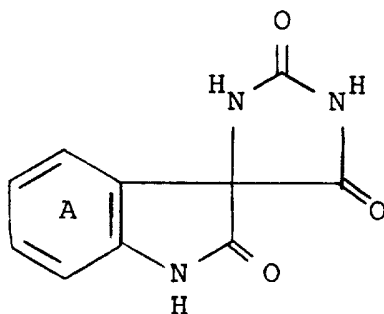
a) omsätter ett indolin-2,3-dion med formeln



med en alkalimetallcyanid, och med ammoniumkarbonat eller -karbamat,

b) omsätter en förening med formeln

5



VI

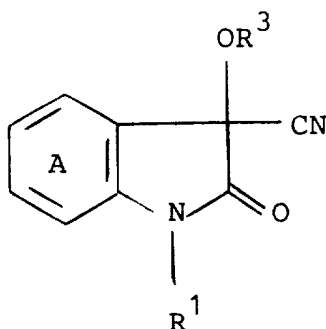
10

med en förening med formeln R^2-X , vari R^2 har samma betydelse som R^1 med en undantag av fenyl, och X är halogen eller en aryl- eller alkylsulfonyloxi, i närvaro av en lämplig bas,

15

c) omsätter en förening med formeln

20



VII

25

vari R^3 är acyl- eller tri-[(1-4C)alkyl]silyl, med ammoniumkarbonat eller -karbamat,

d) för framställning av en förening med formeln

30

I, vari bensenringen A bär en nitrosubstituent och/eller R^1 är en bensylgrupp, som bär en nitrosubstituent, nitrerar motsvarande förening med formeln I, vari bensenringen A är osubstituerad eller bär en enda substituent och/eller R^1 är bensyl som bär 1 eller 2 substituenten,

35

e) för framställning av en förening med formeln

I, vari bensenringen A bär en klor- eller brom-substituent, klorerar eller bromerar motsvarande förening med

formeln I, vari bensenringen A är osubstituerad eller

f) för framställning av en förening med formeln I, vari bensenringen A och/eller R^1 bär en hydroxisubstituent, dealkylerar motsvarande förening med formeln I, vari bensenringen A och/eller R^1 bär en (1-4C)alkoxisubstituent,

varefter, om en optiskt aktiv form av en förening med formeln I önskas, en racemisk form av nämnda förening omsättes med en optiskt aktiv form av en lämplig organisk bas, varefter följer konventionell separation av den sålunda erhållna diastereoisomeriska saltblandningen och frigöring av nämnda förenings optiskt aktiva form genom behandling med en syra på konventionellt sätt; och om ett farmaceutiskt godtagbart salt önskas, omsättes en förening med formeln I med en lämplig bas som tillhandahåller en farmaceutiskt godtagbar katjon, på konventionellt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där bensenringen A är osubstituerad eller bär en halogensubstituent i ställningen 5', 6' eller 7'.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där R^1 är en 4-halogen-, 2,4-dihalogen-, 3,4-dihalogen- eller 3,5-dihalogen-bensyl, vari halogensubstituenterna kan vara samma eller olika.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Suomi-Finland(FI) 62 307 (C 07 D 491/107).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Japani-Japan(JP) Kokai 50-137976. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 23 (1975): 7, p. 1431-5.