

Memória descritiva referente à patente de invenção de PFIZER INC., norte-americana, industrial, com domicílio em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, Estados Unidos da América, (inventores: Harry Ralph Howard, Jr. e Reinhard Sarges, residentes nos Estados Unidos da América), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE INDOLINA".

MEMÓRIA DESCRITIVA

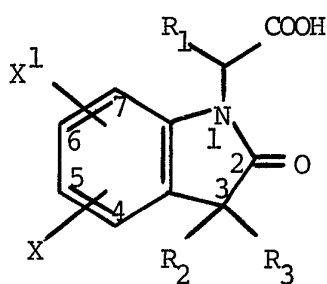
A presente invenção refere-se a novos derivados de indolina com interesse no campo da química médica e da quimioterapia. Mais particularmente, refere-se às novas séries de compostos de ácido oxindol-1-alcanólico para o controlo de diversas complicações crônicas que resultam dos diabetes (por exemplo, cataratas diabéticas, retinopatia e neuropatia).

As tentativas anteriores para se obterem novos e melhores agentes antidiabéticos orais implicaram na generalidade um esforço para sintetizar novos compostos que reduzem os níveis de açúcar no sangue. Mais recentemente efectuaram-se diversos estudos visando o efeito de diversos compostos orgânicos no sentido de evitar ou eliminar diversas complicações crônicas dos diabetes, tais como as cataratas diabéticas, neuropatia e retinopatia, etc. Por exemplo, K. Sestanj e outros na pa

~~SECRET~~

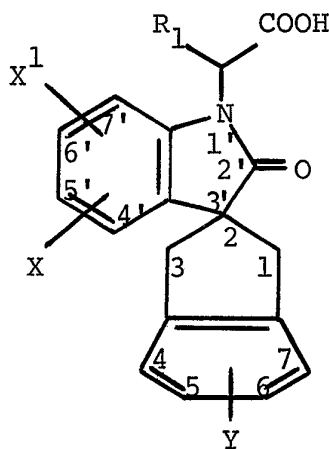
tente dos Estados Unidos nº. 3 821 383 refere que diversos inibi-
dores de aldose redutase semelhantes ao ácido 1,3-dioxo-1H-benz-
/d,e/isoquinolina-2-(3H)-acético e alguns seus derivados intima-
mente relacionados são úteis para estes objectivos mesmo que não
sejam conhecidos como hipoglicêmicos. Estes compostos actuam ini-
bindo a actividade do enzima aldose redutase que é o responsável
principal pela catalização da redução de aldoses (tais como a
glicose e a galactose) nos poliois correspondentes (tais como o
sorbitol e galactitol) no corpo humano. Deste modo, evitam-se ou
reduzem-se as acumulações indesejáveis de galactitol no cristali-
no de indivíduos galactocêmicos e de sorbitol no cristalino, re-
tina, sistema nervoso periférico e rins de indivíduos diabéticos.
Em consequência, estes compostos controlam diversas complicações
diabéticas crônicas, incluindo as de natureza ocular, visto que
já se sabe na especialidade que a presença de poliois no crista-
lino do olho conduz à formação de cataratas e concomitante perda
de transparência do cristalino.

A presente invenção descreve novos
compostos de ácido oxindol-1-alcanônico úteis como inibidores de
aldose redutase para o controlo de diversas complicações crôni-
cas que surgem num indivíduo diabético. Mais especificamente, os
novos compostos da presente invenção escolhem-se entre o grupo
constituído por ácidos 3-substituído-2-oxo-indolina-1-alcanônicos
das fórmulas:




I

e




II

e pelos esterres alquílicos (C₁-C₆) e respectivos derivados de
amida primária, e os sais de base dos referidos ácidos com cati-
ões farmacologicamente aceitáveis, em que X é hidrogênio e X¹ é



na parte alquilideno em que o referido fenil-alquilideno é opcionalmente substituído com o máximo de dois substituintes idênticos ou não-idênticos no anel fenilo, sendo os referidos substituintes idênticos fluor, cloro, bromo, tri-fluoro-metilo, alquilo (C_1-C_4) ou alcoxi (C_1-C_4) e sendo os referidos substituintes não idênticos cloro, metilo, metoxi ou tri-fluoro-metilo, a acção do hidrogénio na presença de um catalisador de metal nobre até que a redução para formar o produto final desejado esteja substancialmente completa. Esta reacção de hidrogenolise efectua-se normalmente num solvente orgânico inerte nas condições de reacção, a uma pressão compreendida entre 15 e 50 p.s.i.g. (103×10^2 e 345×10^2 Pascal) e a uma temperatura compreendida entre $0^\circ C$ e $50^\circ C$ aproximadamente, e de preferência entre $15^\circ C$ e $35^\circ C$ aproximadamente. Os solventes orgânicos preferenciais inertes nas condições de reacção para utilização na presente invenção englobam os alcanóis inferiores tais como o metanol, etanol e isopropanol, éteres dialquílicos inferiores tais como o éter dietílico, éter di-isopropílico e o éter di-n-butílico, assim como os ésteres alquílicos inferiores de ácidos alcanóicos inferiores tais como o acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, propionato de metilo e propionato de etilo. O solvente orgânico conterá preferencialmente uma quantidade menor (por exemplo 10-30% em peso) de um ácido, que é normalmente o ácido orgânico semelhante ao ácido acético glacial ou um ácido alcanóico inferior equivalente, mas também pode ser um ácido mineral substancialmente anidro como o ácido fosfórico ou o ácido sulfúrico. Os catalisadores de metal nobre utilizados englobam a platina, paládio, rênio, ródio e rutênio, quer sejam do tipo suportado ou não suportado, assim como os compostos catalíticos conhecidos correspondentes, tais como os óxidos e cloretos, etc. O catalisador pode ser formado previamente ou ainda pode formar-se in situ por redução prévia de um sal ou óxido apropriado do composto catalítico. Os catalisadores preferenciais para utilização na reacção englobam o óxido de platina e mais especialmente, paládio em carvão. Após se ter completado o passo de hidrogenolise, o produto final de ácido oxindol-1-alcanoico desejado é facilmente recuperável a partir da mistura de reacção resultante, por




exemplo removendo primeiro o catalisador da mistura de reacção por meio de filtração e concentrando depois o filtrado resultante até se obter um óleo ou uma espuma, por meio de evaporação sob pressão reduzida, seguindo-se a recristalização a partir de um sistema solvente adequado. Os compostos da invenção em que X^1 das fórmulas I e II estruturais é hidroxí, podem preparar-se facilmente a partir dos compostos correspondentes em que X^1 é metoxi, fazendo simplesmente a desalquilação dos mesmos de acordo com técnicas normalizadas bem conhecidas pelos especialistas na matéria. Por exemplo, a utilização de tri-brometo de boro neste contexto converte facilmente o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-6-metoxi-2-oxo-indolina-1-acético no composto 6-hidroxí correspondente. Além disso, alguns compostos da invenção (de fórmulas I-II estruturais) que possuem um substituinte (X^1) do anel que é alcoxi inferior de mais do que um átomo de carbono, podem preparar-se alternativamente a partir dos compostos metoxi correspondentes, convertendo primeiro os mesmos nos derivados hidroxí correspondentes, e alquilando depois os últimos com, por exemplo iodeto de etilo ou brometo de isopropilo por um processo bem conhecido pelos especialistas na matéria. Conforme indicado anteriormente, os produtos finais de ácido oxindol-1-alcanoico (de fórmulas I-II estruturais) podem utilizar-se como tal para os fins terapêuticos da presente invenção ou podem simplesmente converter-se no éster alquílico inferior correspondente e respectivos derivados de amida primária de acordo com técnicas convencionais.

Os ésteres alquílicos inferiores dos ácidos 2-oxo-indol-1-alcanoicos substituídos na posição 3 da presente invenção, preparam-se geralmente por condensação do ácido com o álcool apropriado na presença de um catalisador ácido de acordo com um procedimento convencional da química orgânica. Os derivados de amida primária preparam-se facilmente, por exemplo, tratando o cloreto ácido correspondente com amônia sob condições alcalinas e isolando depois o produto final de amida.

Os materiais de partida de éster aralquílico (de fórmulas III-IV estruturais) necessários para preparar os compostos de ácido 2-oxo-indolina-1-alcanoico substituído na posição 3 da presente invenção, são todos compostos novos, que se preparam tratando a correspondente 2-indolinona subs




tituída na posição 3 (que possui um átomo de hidrogênio livre na posição 1) com um éster aralquílico do ácido α -halo-alcanoico apropriado que possui a fórmula $ZCH(R_1)COOR$, em que R e R_1 têm as significações dadas anteriormente para a fórmula estrutural dos ésteres aralquílicos e Z é cloro, bromo ou iodo. Esta reacção particular efectua-se normalmente na presença de um agente de condensação alcalino tal como amida, alcanolato ou um hidreto de metal alcalino, ou de um composto (metal alcalino)-alquilo ou -arilo, conforme fôr o caso, e efectua-se normalmente num solvente orgânico polar inerte nas condições de reacção, utilizando preferencialmente uma das N,N-di-(alquil inferior)-alcano-amidas inferiores. Neste contexto, os solventes preferenciais englobam N,N-dimetil-formamida, N,N-dietil-formamida, N,N-di-(n-propil)-formamida, N,N-dimetil-acetamida, N,N-dietil-acetamida, N,N-dimetil-propionamida e semelhantes. Em geral, utilizam-se quantidades fundamentalmente equimolares de reagente e de reactivo (isto é, entre 0,80 e 1,25 mol aproximadamente de halogeneto relativamente ao material de partida 2-indolinona substituída na posição 3) e a reacção efectua-se a uma temperatura que está compreendida entre 5°C e 35°C aproximadamente, durante um período compreendido entre 15 minutos e duas horas aproximadamente. A reacção efectua-se normalmente à temperatura ambiente durante um período de tempo que normalmente é inferior a 1 hora. Os agentes de condensação alcalinos necessários para a reacção escolhem-se todos entre as classes de bases de metal alcalino previamente referidas, que sejam suficientemente fortes para formar sais com as 2-indolinonas substituídas na posição 3 fracamente ácidas e ainda suficientemente suaves para não degradar a molécula orgânica sob as condições da reacção. Tais agentes de condensação alcalinos englobam, por exemplo, um hidreto de sódio, hidreto de lítio e hidreto de potássio, etc., assim como os alcanolatos inferiores de sódio e de potássio e o terc-butoxido de potássio, assim como as amidas de metal alcalino tais como sodamida, amida de lítio, amida de potássio, etc. Depois de se completar a reacção, os ésteres alquílicos do ácido 2-oxo-indolina-1-alcanoico substituído na posição 3 desejado, recuperam-se facilmente a partir da mistura de reacção utilizando técnicas normalizadas bem conhecidas pe



los especialistas na matéria, por exemplo, diluindo primeiro a mistura de reacção com água e extraíndo depois com um solvente adequado tal como o cloreto de metileno ou o clorofórmio, etc., para finalmente proporcionar os ésteres intermediários desejados depois de se remover primeiro o solvente do extrato orgânico.


Os compostos de 2-indolinona substituídos na posição 3 que se utilizam como materiais de partida na reacção atrás descrita são todos compostos conhecidos que se preparam por diversos métodos diferentes. Por exemplo, os compostos de 2-indolinona substituídos na posição 3 em que o substituinte da posição 3 é o grupo divalente $=R_6$ preparam-se por condensação dos compostos correspondentes de 2-indolinona com acetona ou aldeído hétéro-aromático ou aromático substituído apropriadamente, tais como 3,4-dicloro-benz-aldeído ou 3,4-dicloro-acetofenona (utilizando um catalisador, para formar o produto de condensação desejado, de acordo com os processos convencionais da síntese orgânica). Esta reacção particular descreve-se a seguir com pormenor na secção experimental da memória descritiva (ver as preparações A-F). Por outro lado as 2-indolinonas substituídas na posição 3 em que o substituinte da posição 3 é um agrupamento di-substituído R_4 e R_5 , conforme atrás definido para a fórmula III estrutural e particularmente quando a referida di-substituição é simétrica nas posições 3,3 da molécula, preparam-se preferencialmente acetilando primeiro a posição 1 e do composto 2-indolinona de partida e efectuando depois a desejada alquilação nas posições 3,3 por meio de reacção com um halogeneto aralquílico apropriadamente substituído, tal como o cloreto de 3,4-dicloro-benzilo, seguindo-se desacetilação para proporcionar o intermediário 3,3-di-substituído-2-indolinona (ver as preparações O, U e X). As 2-indolinonas substituídas na posição 3 da fórmula IV estrutural também se preparam por um processo semelhante substituindo simplesmente o halogeneto aralquílico por o α, α' -di-halo-o-xileno apropriado nesta sequência de reacções (ver preparações O, Q, R, S, V e W). Finalmente, as 2-indolinonas substituídas na posição 3 de Fórmula III estrutural em que o substituinte da posição 3 é o agrupamento di-substituído R_4 e R_5 e a di-substituição nas posições 3,3 da molécula é assimétrica, preparam-se melhor



condensando primeiro o composto 2-indolinona de partida com acetona ou aldeído aromático ou hétéro-aromático apropriado seguindo-se a redução catalítica subsequente na correspondente 3-mono-substituída-2-indolinona e depois a acetilação na posição 1, alquilação na posição 3 (com um halogeneto alquílico apropriado tal como o iodeto de metilo) e a desacetilação na posição 1 para finalmente proporcionar o intermediário desejado de 3,3-di-substituída-2-indolinona (ver as preparações N, P, T e Y).

Os 2,3-di-hidro-2-oxo-indois (isto é, 2-indolinonas) necessários como materiais de partida finais para a preparação de todos os compostos da presente invenção através dos esquemas de reacção anteriormente descritos são, na maior parte, compostos conhecidos e obtêm-se comercialmente com facilidade, tal como o 2,3-di-hidro-2-oxo-indol (oxindol) e 5-cloro-oxindol, ou podem ser facilmente preparados pelos especialistas na matéria a partir de compostos químicos orgânicos comuns, utilizando métodos convencionais da síntese da química orgânica (por exemplo, ver a literatura de referência para 6-fluoro-oxindol, 5,6-di-metoxi-oxindol e 6-metoxi-oxindol nas preparações C-E).

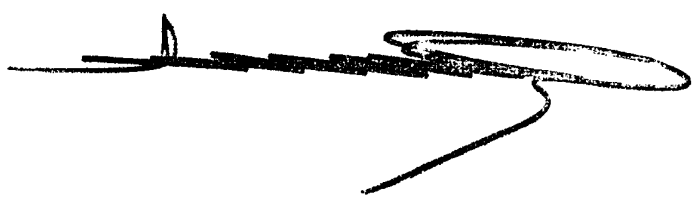
As bases químicas que se utilizam como reagentes na presente invenção para preparar os sais de base farmacologicamente aceitáveis atrás referidos são os que formam sais de base não-tóxicos com os compostos do ácido 2-oxo-indolina-1-alcanoico substituído na posição 3 aqui descrito, tais como o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético, por exemplo. Estes sais de base não tóxicos particulares englobam os que derivam de catiões farmacologicamente aceitáveis tais como o sódio, potássio, cálcio e magnésio, etc. Estes sais podem preparar-se com facilidade tratando simplesmente os compostos de ácido 2-oxo-indolina-1-alcanoico substituído na posição 3 com uma solução aquosa do catião farmacologicamente aceitável desejado, e evaporando depois a solução resultante até à secura, de preferência sob pressão reduzida. Em alternativa, também se podem preparar misturando soluções de alcanóis inferiores dos compostos ácidos e do alcóxido de metal alcalino desejado, fazendo em seguida a evaporação da solução resultante até à secura do modo



idêntico ao anterior. Em qualquer caso, utilizam-se preferencialmente quantidades estequiométricas de reagentes no sentido de garantir uma reacção completa e rendimentos máximos na obtenção do produto final pretendido.

Conforme indicado anteriormente, os compostos de ácido 2-oxo-indolina-1-alcanóico substituído na posição 3 da presente invenção, adaptam-se facilmente à utilização terapêutica como inibidores de aldose redutase, para o controlo de complicações diabéticas crônicas, tendo presente a sua capacidade para reduzir os níveis de sorbitol no cristalino em indivíduos diabéticos num grau estatisticamente significativo. Por exemplo, descobriu-se que o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético, um agente típico preferencial da presente invenção, inibe a formação de níveis de sorbitol em ratazanas diabéticas num grau significativamente elevado quando administrado pela via oral em níveis de dosagem que variam entre 0,75 mg/kg e 20 mg/kg. Além disso, os compostos da presente invenção aqui descritos podem administrar-se por via oral ou parenteral. Em geral, estes compostos administram-se normalmente em doses que variam entre 0,15 mg e 15 mg por kg. de peso do corpo por dia, embora possam ocorrer variações dependendo do peso e do estado do indivíduo que se vai tratar e da via particular de administração escolhida.


Estes compostos podem administrar-se sozinhos ou em combinação com veículos farmacologicamente aceitáveis, por qualquer das vias previamente referidas, e tal administração pode efectuar-se em doses simples ou múltiplas. Mais particularmente, os compostos da presente invenção podem administrar-se numa ampla variedade de diferentes formas de dosagem, isto é, podem combinar-se com veículos inertes farmacologicamente aceitáveis, na forma de pastilhas, cápsulas, comprimidos, bombons, pós, asperções, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes e semelhantes. Tais veículos englobam materiais de enchimento ou diluentes sólidos, meios aquosos esterilizados e solventes orgânicos não tóxicos. Em geral, os compostos da invenção estarão presentes em tais formas de dosagem com níveis de concentração variando entre 0,5% e 90% em peso da composição



total para proporcionar a dosagem unitária pretendida.

Para administração oral, podem utilizar-se pastilhas contendo diversos excipientes tais como o citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio, em conjunto com diversos agentes de desintegração tais como o amido e de preferência o amido de batata ou de mandioca, ácido algínico e diversos silicatos complexos, em conjunto com agentes ligantes tais como polivinil-pirrolidona, gelatina e acácia. Adicionalmente, os agentes lubrificantes tais como o estearato de magnésio, lauril-sulfato de sódio e o talco são por vezes muito úteis para a preparação de pastilhas. Também se podem utilizar composições sólidas de tipo semelhante como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina duras e macias; neste contexto os materiais preferenciais poderão englobar também polietileno-glicóis de elevado peso molecular. Quando se pretendem suspensões aquosas e/ou elixires para administração oral, o ingrediente activo essencial pode combinar-se com diversos agentes edulcorantes ou aromatizantes, substâncias corantes ou tintas, e se necessário, agentes emulsionantes e/ou agentes de suspensão, em conjunto com diluentes tais como a água, etanol, propileno-glicol, glicerina e diversas combinações suas.

Para administração parenteral, podem utilizar-se soluções destes ácidos 2-oxo-indolína-1-alcanoicos substituídos na posição 3 em óleo de sésamo ou de amendoim ou em propileno-glicol aquoso ou em N,N-dimetil-formamida, assim como soluções aquosas esterilizadas dos correspondentes sais de metal alcalino ou de metal alcalino terroso solúveis em água, anteriormente referidos. Se necessário, tais soluções aquosas deverão ser adequadamente tamponadas devendo primeiro tornar-se o diluente isotónico com uma solução salina ou com glicose suficiente. Estas soluções aquosas particulares são especialmente adequadas para injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Neste contexto, os meios aquosos esterilizados que se utilizam obtêm-se facilmente por técnicas normalizadas bem conhecidas pelos especialistas da matéria. Em adição, também é possível administrar os compostos de ácido oxindol-1-alcanoico através do referido topicamente, através de uma solução oftálmica apropriada aplicada gota a gota sobre o olho.



A actividade dos compostos da presente invenção como agentes para controlar as aplicações diabéticas crônicas determina-se pela sua capacidade de satisfazer com sucesso um ou vários dos seguintes ensaios farmacológicos ou biológicos normalizados, por exemplo, (1) medição da sua capacidade para inibir a actividade do enzima aldose redutase isolado; (2) medição da sua capacidade para reduzir ou inibir a acumulação de sorbitol no nervo ciático de ratazanas gravemente afectadas por estreptozotocina (isto é, diabéticas); (3) medição da sua capacidade para inverter os níveis de sorbitol já elevados no nervo ciático e no cristalino de ratazanas com diabetes crônicos induzidos por estreptozotocina; (4) medição da sua capacidade para impedir ou inibir a formação de galactitol no cristalino de ratazanas gravemente galactocêmicas, e (5) medição da sua capacidade para retardar a formação de cataratas e reduzir a gravidade das opacidades do cristalino em ratazanas galactocêmicas crônicas.

PREPARAÇÃO A

A uma suspensão bem agitada constituída por 12,5 g (0,091 mol) de 2,3-di-hidro-2-oxo-indol(oxindol) e de 16,0 g (0,091 mol) de 3,4-di-cloro-benz-aldeído em 30 ml de metanol, adicionaram-se cuidadosamente, gota a gota, 7,6 ml de pirrolidina (a reacção é exotérmica). Depois aqueceu-se a mistura de reacção resultante num banho de vapor durante um período de 15 minutos, seguindo-se o arrefecimento até à temperatura ambiente (aproximadamente 20°C). O produto laranja que se precipitou recolheu-se por meio de filtração, lavou-se com 30 ml de metanol frio e secou-se in vacuo até se obter um peso constante proporcionando finalmente 21,4 g (81%) de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona pura, pf 183-186°C; espectro de massa, m/e 291/289.

Análise: Calculado para $C_{15}H_{19}NOCl_2$: C, 62.09; H, 3.13; N, 4.83.
Encontrado: C, 62.16; H, 3.28; N, 4.85.



PREPARAÇÃO B

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação A com a exceção de o material de partida utilizado ser 5-cloro-oxindol em vez de oxindol, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi 5-cloro-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, pf 272-275°C após recristalização a partir de metanol. O rendimento em produto puro foi de 82% do valor teórico.

PREPARAÇÃO C

Repetiu-se o procedimento descrito na preparação A com a exceção de o material de partida utilizado ser 6-fluoro-oxindol [M. Protiva e outros, Collect. Czech. Chem. Commun., Vol. 44, p. 2108 (1979)], em vez de oxindol, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-6-fluoro-2-indolinona, isolada como um quarto de hidrato, pf 217-220°C após recristalização a partir de metanol. O rendimento em produto puro foi de 84% do valor teórico.

PREPARAÇÃO D

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação A com a exceção de o material de partida utilizado ser 5,6-dimetoxi-oxindol [G. Walker, J. Am. Chem. Soc. Vol. 77, p. 3844 (1955)] em vez de oxindol, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-5,6-dimetoxi-2-indolinona, pf 248-250°C (decomposição) após recristalização a partir de metanol. O rendimento em produto puro foi de 88% do valor teórico.



PREPARAÇÃO E


Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação A com a exceção de o material de partida utilizado ser 6-metoxi-oxindol [A. Beckett e outros, Tetrahedron, Vol. 24, p. 6093 (1968)] em vez de oxindol, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-6-metoxi-2-indolinona, pf 189-191°C após recristalização a partir de metanol. O rendimento em produto puro foi de 85% do valor teórico.

PREPARAÇÃO F

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação A com a exceção de o material de partida utilizado ser 3,4-dicloro-aceto-fenona em vez de 3,4-di-cloro-benzaldeído, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular o produto final correspondente obtido foi 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzilideno)-2-indolinona, pf 233-235°C após recristalização a partir de metanol. O rendimento em produto puro foi de 82% do valor teórico.

PREPARAÇÃO G

Tratou-se uma mistura agitada constituída por 480 mg (0,01 mol) de hidreto de sódio lavado com pentano, dispersa em óleo mineral (dispersão em óleo a 50%) e de 40 ml de N,N-dimetil-formamida seca, com 2,9 g (0,097 mol) de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona (o produto da preparação A) sob uma atmosfera de azoto seco para proporcionar uma solução homogênia castanha, durante um período de 20 minutos. À solução castanha agitada adicionaram-se 2,29 g (0,01 mol) de bromo-acetato de benzilo, à temperatura ambiente, e seguidamente agitou-se a mistura de reacção resultante a 25°C durante um período de 48 horas. Depois de se completar este passo, diluiu-se a solução orgânica final assim obtida com água (aproximadamente 100 ml) e de



pois extraiu-se com 5 porções de clorofórmio de 100 ml cada. Os extratos orgânicos combinados lavaram-se seguidamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, seguindo-se a secagem sobre sulfato de magnésio anidro. Após a remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, obteve-se finalmente um sólido amarelo (produção 4,75 g) na forma de um resíduo. Depois fez-se a recristalização deste material a partir de clorofórmio para proporcionar 2,28 g (52%) de éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-dicloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético puro, isolado na forma de semi-hidrato, pf 190-192°C; espectro de massa, m/e 439/437.

Análise: Calculado para $C_{24}H_{17}NO_3Cl_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 64.44; H, 4.06; N, 3.66.


Encontrado: C, 64.17; H, 4.29; N, 3.13.

PREPARAÇÃO H

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a excepção de o material de partida utilizado ser 5-cloro-3-(3,4-dicloro-benzilideno)-2-indolinona (o produto da preparação B) em vez de 3-(3,4-dicloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico do ácido 5-cloro-3-(3,4-dicloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético, isolado na forma de um quarto de hidrato, pf 196-198°C após recristalização a partir do acetato de etilo. O rendimento em produto puro foi de 82% do valor teórico.

PREPARAÇÃO I

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a excepção de o material de partida utilizado ser 3-(3,4-dicloro-benzilideno)-6-fluoro-2-indolinona (o produto da preparação C) em vez de 3-(3,4-dicloro-benzilideno)-



-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico de ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-6-fluoro-2-oxo-indolina-1-acético, isolado na forma de semi-hidrato, pf 198-200°C após recristalização a partir de N,N-dimetil-formamida/água. O rendimento em produto puro foi de 78% do valor teórico.

PREPARAÇÃO J


Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a exceção de o material de partida utilizado ser 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-5,6-dimetoxi-2-indolinona (o produto da preparação D) em vez de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-5,6-dimetoxi-2-oxo-indolina-1-acético, pf 213-215°C após recristalização a partir de N,N-dimetil-formamida/água. O rendimento em produto puro foi de 93% do valor teórico.

PREPARAÇÃO K

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a exceção de o material de partida utilizado ser 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-6-metoxi-2-indolinona (o produto da preparação E) em vez de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-6-metoxi-2-oxo-indolina-1-acético, pf 146-148°C (decomposição) após recristalização a partir de N,N-dimetil-formamida/água. O rendimento em produto puro foi de 83% do valor teórico.

PREPARAÇÃO L

Repetiu-se o procedimento para a



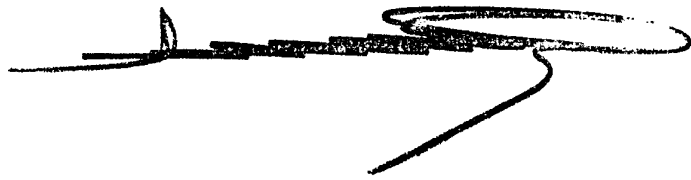
preparação G com a excepção de se utilizar o reagente 2-cloro-propionato de benzilo em vez de bromo-acetato de benzilo, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-(α -metil)-acético (na forma de uma goma). O rendimento em produto puro foi de 13% do valor teórico.

PREPARAÇÃO M

Repetiu-se o procedimento para a preparação G com a excepção de o material de partida utilizado ser 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzilideno)-2-indolinona (o produto da preparação F) em vez de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético, pf 120-122°C após recristalização a partir de cloreto de metileno. O rendimento em produto puro foi de 18% do valor teórico.

PREPARAÇÃO N

Hidrogenou-se uma suspensão constituída por 5,0 g (0,0164 mol) de 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzilideno)-2-indolinona (o produto da preparação M) e 1,0 g de catalisador paládio em carvão a 5%, em 100 ml de etanol e 100 ml de acetato de etilo, num agitador de Parr à pressão de 50 p.s.i. (345×10^2 Pascal) durante um período de 20 horas (observou-se a libertação de hidrogénio a 20 p.s.i. (138×10^2 Pascal)). Depois filtrou-se a mistura de reacção através de Celite (terras de diatomáceas) para se remover o catalisador e a seguir concentrou-se o filtrado resultante in vacuo para proporcionar uma goma vermelho alaranjada que cristalizou lentamente ao repousar durante um período de aproximadamente de 16 horas (durante a noite). Deste modo, obtiveram-se facilmente 5,2 g de 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-2-indolinona, pf 127-129°C. Depois determinaram-se as



características do produto por meio de espectroscopia de massa, ressonância magnética nuclear e cromatografia de camada fina.

PREPARAÇÃO O

Preparou-se N-acetil-2-indolinona de acordo com o procedimento descrito por G. Walker em Journal of the American Chemical Society; Vol. 77, p. 3844 (1955). Para tal, fez-se o refluxo de uma mistura de 50 g (0,376 mol) de oxindol em 500 ml de anidrido acético durante 5 horas, arrefecimento e filtrando depois o produto cristalino resultante. Desta forma, obtiveram-se 64,5 g (98%) de N-acetil-2-indolinona pura, pf 124-126°C (na literatura a pf 127°C, de acordo com a referência atrás referida).

PREPARAÇÃO P

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação O com a exceção de o material de partida utilizado ser 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-2-indolinona (o produto da preparação N) em vez de oxindol, utilizando as mesmas proporções anteriores peso/volume de reagente e de reactivo. Para tal, fez-se o refluxo de uma mistura de 5,2 g (0,0164 mol) de indolinona em 100 ml (1,06 mol) de anidrido acético durante um período de 5 horas, seguindo-se o arrefecimento até à temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) e subsequente evaporação da solução sob pressão reduzida para proporcionar um óleo castanho avermelhado escuro. Dissolveu-se este material em 150 ml de acetato de etilo, lavou-se uma vez com água, uma vez com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e uma vez com uma solução salina, seguindo-se a secagem sobre sulfato de magnésio anidro. Após a remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, obtiveram-se 5,5 g (97%) de N-acetil-3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-2-indolinona pura na forma de um óleo vermelho alaranjado como resíduo. Determinaram-se as características do produto por meio de espectroscopia de massa e de ressonância magnética nuclear.

PREPARAÇÃO Q

Agitou-se uma mistura constituída por 5,0 g (0,0306 mol) de N-acetil-2-indolinona (o produto da preparação O) e 9,8 g (0,0708 mol) de carbonato de potássio em 100 ml de N,N-dimetil-formamida, sob uma atmosfera de azoto seco a 25°C, enquanto se lhe adicionavam lentamente 8,4 g (0,0306 mol) de α, α' -di-bromo-o-xileno (96% puro; disponível em "Aldrich Chemical Company, Inc. of Milwaukee, Wisconsin). Depois de deixar a mistura de reacção em repouso durante 4 dias a 25°C, verteu-se a mistura resultante contendo o produto sólido laranja em 300 ml de gelo/água e agitou-se durante 30 minutos, seguindo-se a filtração por sucção. Deste modo, obtiveram-se 7,4 g (87%) de semi-hidrato de 1'-acetil-1,2-di-hidro-espiro-inden/2,3'-indolin-2'-ona, pf 159°C (decomposição) depois de se ter lavado primeiro com água e se ter secado ao ar até se obter um peso constante.


A recristalização do material final a partir de N,N-dimetil-formamida não alterou o valor do ponto de fusão. O espectro de massa foi m/e 277.

Análise: Calculado para $C_{18}H_{15}NO_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 75.50; H, 5.63; N, 4.89.

Encontrado: C, 75,77; H, 5.54; N, 4.92.

PREPARAÇÃO R

A 25 g (0,178 mol) de 4-cloro-o-xileno, aquecidas a 130°C e iluminadas com uma lâmpada incandescente de 100 Watts, adicionou-se com agitação 19,6 ml (0,382 mol) de bromo, gota a gota, durante um período de 35 minutos. Depois de se completar este passo, agitou-se a mistura de reacção resultante a 130°C durante mais 1,5 horas e depois arrefeceu-se para 25°C e deixou-se em agitação durante a noite (aproximadamente 16 horas). Nesta altura, removeu-se o excesso de bromo e de ácido bromídrico in vacuo e o produto residual destilou-se fracionalmente na forma de um óleo amarelo ténue para proporcionar 23,1 g (44%) de 1,2-bis-(bromo-metil)-4-cloro-benzeno, p.e. 128-137°C/



/0,6 mm Hg; espectro de massa, m/e 296, 298, 300.

PREPARAÇÃO S

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação Q com a exceção de o agente de alquilação utilizado ser 1,2-bis-(bromo-metil)-4-cloro-benzeno (o produto da preparação R) em vez de α, α' -di-bromo-o-xileno, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi 1'-acetil-5(6)-cloro-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona, pf 108-110°C após recristalização a partir de N,N-dimetil-formamida aquosa. O rendimento em produto puro foi de 57% do valor teórico.

PREPARAÇÃO T

Tratou-se uma mistura agitada constituída por 760 mg (0,0158 mol) de hidreto de sódio lavado com pentano (dispersão em óleo a 50%) e 100 ml de N,N-dimetil-formamida seca, sob uma atmosfera de azoto seco, com 5,5 g (0,0158 mol) de N-acetil-3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-2-indolinona (o produto da preparação P) dissolvidos em 50 ml de N,N-dimetil-formamida seca. Esta última solução adicionou-se durante um período de dois minutos e quando ficou completa agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) durante um período de trinta minutos para proporcionar uma solução castanho escuro. Nesta altura, adicionou-se 1,0 ml (0,016 mol) de iodeto de metilo e a mistura de reacção final agitou-se à temperatura ambiente durante um período de 18 horas. Depois de se completar este passo, verteu-se a solução orgânica resultante em 200 ml de gelo/água e agitou-se durante um período de uma hora seguindo-se a extração com éter dietílico. O extrato etéreo lavou-se depois com água e com uma solução salina, e finalmente secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após a remoção do agente de secagem por meio de filtração e do dissolvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, obteve-se um óleo residual amarelo constituído por 4,05 g (71%) de 1-acetil-3-(3,4-di-cloro- α



PREPARAÇÃO V

Agitou-se uma mistura constituída por 7,4 g (0,0267 mol) de semi-hidrato de 1'-acetil-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona (o produto da preparação Q) em 170 ml de hidróxido de sódio aquoso a 4% e 170 ml de metanol absoluto, e aqueceu-se num banho de vapor durante um período de 30 minutos. Depois de se completar este passo arrefeceu-se a solução resultante para 25°C e depois acidificou-se para pH 2 com ácido clorídrico concentrado. Depois de se remover o excesso de metanol por meio de evaporação sob pressão reduzida, filtraram-se os sólidos resultantes, lavaram-se com água e secou-se in vacuo até se obter um peso constante para finalmente proporcionar 5,65 g (90%) de semi-hidrato de 1,2-di-hidro-espiro-inden [2,3']indolin-2'-ona pura, pf 186-189°C. A recristalização deste material a partir de metanol aquoso não alterou o valor do ponto de fusão. O espectro de massa m/e 235.

Análise: Calculado para $C_{16}H_{13}NO \cdot 0.5H_2O$: C, 78.66; H, 5.78; N, 5.74.

Encontrado: C, 78.96; H, 5.64; N, 5.74.

PREPARAÇÃO W

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação V com a excepção de o material de partida utilizado ser 1'-acetil-5(6)-cloro-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona (o produto da preparação S) em vez de semi-hidrato de 1'-acetil-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi 5(6)-cloro-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona, pf 160-163°C (de composição). O rendimento em produto puro foi de 61% do valor teórico.



PREPARAÇÃO X

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação V com a excepção de o material de partida utilizado ser mono-hidrato de 1-acetil-3,3-di-(3,4-di-cloro-benzil)-2-indolinona (o produto da preparação U) em vez de 1'-acetil-1,2-di-hidro-espiro-inden/2,3'7'-indolin-2'-ona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi 3,3-di-(3,4-di-cloro-benzil)-2-indolinona, pf 165-170°C após recristalização a partir de metanol aquoso. O rendimento em produto puro foi de 87% do valor teórico.

PREPARAÇÃO Y

Agitou-se uma mistura constituída por 4,0 g (0,011 mol) de 1-acetil-3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-3-metil-2-indolinona (o produto da preparação T) em 70 ml de hidróxido de sódio aquoso a 4% e em 70 ml de metanol absoluto, e aqueceu-se em banho de vapor durante um período de uma hora. Nesta altura, adicionaram-se à mistura mais 40 ml de hidróxido de sódio aquoso a 4%, mantendo-se depois o refluxo em banho de vapor durante um período adicional de 3 horas. Depois de se completar este passo, agitou-se a solução de reacção resultante à temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), durante aproximadamente 18 horas (durante a noite) e depois acidificou-se para pH 1,0 com ácido clorídrico 6N. A seguir efectuou-se a extração do produto com três porções de 100 ml de cloreto de metileno, e as camadas orgânicas combinadas lavaram-se em seguida com água e com uma solução salina, seguindo-se a secagem sobre sulfato de magnésio anidro. Após a remoção do agente de secagem por meio de filtração e dissolvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, obtiveram-se 3,41 g (97%) de 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-3-metil-2-indolinona pura na forma de uma goma amarela. O produto puro caracterizou-se por meio de espectroscopia de massa, ressonância magnética nuclear e cromatografia de camada fina.



PREPARAÇÃO Z

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a exceção de o material de partida utilizado ser semi-hidrato de 1,2-di-hidro-inden[2,3']indolin-2'-ona (o produto da preparação V) em vez de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o semi-hidrato do éster benzílico do ácido 1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona-1'-acético, pf 141-143°C após recristalização a partir de N,N-dimetil-formamida aquosa. O rendimento em produto puro foi de 93% do valor teórico.

PREPARAÇÃO AA

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a exceção de o material de partida utilizado ser 5(6)-cloro-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona (o produto da preparação W) em vez de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico do ácido 5(6)-cloro-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona-1'-acético, pf 136-140°C após recristalização a partir de clorofórmio. O rendimento em produto puro foi de 48% do valor teórico.

PREPARAÇÃO BB

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a exceção de o material de partida utilizado ser 3,3-di-(3,4-di-cloro-benzil)-2-indolinona (o produto da preparação X) em vez de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi um éster benzílico do ácido 3,3-di-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolinona-1-acético (obtido na forma de um óleo). O rendimento em produto puro foi de 48% do valor teórico.



PREPARAÇÃO CC

Repetiu-se o procedimento descrito para a preparação G com a excepção do material de partida utilizado ser 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-3-metil-2-indolinona (o produto da preparação Y) em vez de 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-indolinona, utilizando as mesmas proporções molares anteriores. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-3-metil-2-oxo-indolina-1-acético (obtido na forma de um óleo). O rendimento em produto puro foi de 79% do valor teórico.

EXEMPLO 1

Hidrogenou-se uma suspensão constituída por 2,28 g (0,0052 mol) de semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação G) e por 1,0 g de catalisador paládio a 5% em carvão, em 50 ml de acetato de etilo contendo 2 ml de ácido acético glacial, à pressão atmosférica, até a libertação de hidrogénio cessar (aproximadamente 3 horas). A análise por cromatografia de camada fina, utilizando clorofórmio/metanol (9:1 em volume) como eluente, provou que não havia éster benzílico nesse momento e revelou a existência de um produto simples a $R_f=0,50$. Depois filtrou-se a solução de reacção através de celite (terras de diatomáceas) para se remover o catalisador, e a seguir concentrou-se o filtrado resultante in vacuo para se obter uma espuma amarelo ténue. A recristalização deste material a partir de etanol aquoso proporcionou um produto sólido branco constituído por 1,325 g (73%) de ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético puro, pf 168-171°C; espectro de massa, m/e 351/349.

Análise: Calculado para $C_{17}H_{13}NO_3Cl_2$: C, 58.30; H, 3.74; N, 4.00.
Encontrado: C, 58.54; H, 3.88; N, 3.91.



EXEMPLO 2


Repetiu-se o procedimento de hidrogenólise descrito no Exemplo 1 com a exceção de o material de partida utilizado ser um quarto de hidrato do éster benzílico do ácido 5-cloro-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação H) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 5-cloro-3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético na forma do seu sal di-ciclo-hexil-amina, pf 148-150°C após recristalização a partir de etanol/éter dietílico. O rendimento em produto puro foi de 18% do valor teórico.

EXEMPLO 3

Repetiu-se o procedimento de hidrogenólise descrito no Exemplo 1 com a exceção de o material de partida utilizado ser um quarto de hidrato do éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-6-fluoro-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação I) em vez do semi-hidrato de éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-6-fluoro-2-oxo-indolina-1-acético, isolado na forma de sal di-ciclo-hexil-amina, pf 157-160°C (decomposição) após recristalização a partir de éter dietílico/pentano. O rendimento em produto puro foi de 28% do valor teórico.

EXEMPLO 4

Repetiu-se o procedimento de hidrogenólise descrito no Exemplo 1 com a exceção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-5,6-dimetoxi-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação J) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi



o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-5,6-di-metoxi-2-oxo-indolina-1-acético, isolado na forma de sal di-ciclo-hexil-amina, pf 222-223°C (decomposição) após recristalização a partir do éter dietílico. O rendimento em produto puro foi de 17% do valor teórico.

EXEMPLO 5


Repetiu-se o procedimento de hidrogenolise descrito no Exemplo 1 com a exceção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-6-metoxi-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação K) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-6-metoxi-2-oxo-indolina-1-acético, isolado na forma de sal di-ciclo-hexil-amina, pf 182-183°C após recristalização a partir do éster dietílico. O rendimento em produto puro foi de 81% do valor teórico.

EXEMPLO 6

Repetiu-se o procedimento de hidrogenolise descrito no Exemplo 1 com a exceção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-(α -metil)-acético (o produto da preparação L) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-(α -metil)-acético, isolado como semi-hidrato do sal di-ciclo-hexil-amina, pf 94-96°C (decomposição). O rendimento em produto puro foi de 57% do valor teórico.

EXEMPLO 7

Repetiu-se o procedimento de hidro-



genolise descrito no Exemplo 1 com a excepção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação M) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético, pf 175-177°C (decomposição) após recristalização a partir de etanol aquoso. O rendimento em produto puro foi de 50% do valor teórico.

EXEMPLO 8

Repetiu-se o procedimento de hidrogenolise descrito no Exemplo 1 com a excepção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona-1'-acético (o produto da preparação Z) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona-1'-acético, isolado na forma de sal di-ciclo-hexil-amina, pf 185-187°C após recristalização a partir de etanol/éter dietílico. O rendimento em produto puro foi de 13% do valor teórico.

EXEMPLO 9

Repetiu-se a hidrogenolise descrita no Exemplo 1 com a excepção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 5(6)-cloro-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona-1'-acético (o produto da preparação AA) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 5(6)-cloro-1,2-di-hidro-espiro-inden[2,3']indolin-2'-ona-1'-acético, isolado como sal di-ciclo-hexil-amina, pf 135-136°C (decomposição) após recristalização a partir de etanol/pentano. O rendimento em produto puro foi de 89% do valor teórico.



EXEMPLO 10


Repetiu-se o procedimento de hidrogenolise descrito no Exemplo 1 com a excepção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 3,4-di-(3,4-dicloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação BB) em vez do semi-hidrato do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-di-cloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 3,3-di-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético, isolado como sal di-ciclo-hexil-amina, pf 185-186°C após recristalização a partir de éter dietílico/pentano. O rendimento em produto puro foi de 65% do valor teórico.

EXEMPLO 11

Repetiu-se o procedimento de hidrogenolise descrito no Exemplo 1 com a excepção de o material de partida utilizado ser o éster benzílico do ácido 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-3-metil-2-oxo-indolina-1-acético (o produto da preparação CC) em vez do éster benzílico do ácido cis-3-(3,4-dicloro-benzilideno)-2-oxo-indolina-1-acético. Neste caso particular, o produto final correspondente obtido foi o ácido 3-(3,4-dicloro- α -metil-benzil)-3-metil-2-oxo-indolina-1-acético, isolado como sal di-ciclo-hexil-amina, pf 151-153°C após recristalização a partir de éter dietílico. O rendimento em produto puro foi de 72% do valor teórico.

EXEMPLO 12

Sob uma atmosfera de azoto arrefeceu-se para 0°C uma solução constituída por 1,8 g (0,0473 mol) de ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-6-metoxi-2-oxo-indolina-1-acético, na forma de sal di-ciclo-hexil-amina (o produto do Exemplo 5) dissolvidos em 60 ml de cloreto de metileno, e tratou-se com 9,5 ml (0,095 mol) de tri-brometo de boro 1M em cloreto de metileno, o qual se adicionou gota a gota durante um período de 1,5



minutos. Depois de se completar este passo, agitou-se a mistura de reacção resultante durante um período de 15 minutos e depois deixou-se aquecer até 25°C durante um período de uma hora para proporcionar uma solução vermelho claro. Nesta altura, adicionou-se à mistura outra solução de 10 ml de tri-brometo de boro LM em cloreto de metileno, agitando-se depois durante a noite (aproximadamente 18 horas) a 25°C e seguidamente verteu-se em 100 ml de gelo/água. O produto assim obtido extraiu-se da camada aquosa, primeiro com cloreto de metileno e depois com acetato de etilo, e as camadas orgânicas combinadas lavaram-se em seguida uma vez com água e uma vez com uma solução salina, seguindo-se a secagem sobre sulfato de magnésio anidro. Após a remoção do agente de secagem por meio de filtração e do solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, obteve-se um óleo viscoso (produção, 1,7 g) como resíduo. Seguidamente dissolveu-se este material em 150 ml de éter dietílico anidro e tratou-se com 2,4 ml (aproximadamente 2,5 equivalentes) de di-ciclo-hexil-amina e depois deixou-se cristalizar. Deste modo obteve-se facilmente o sal cristalino correspondente de di-ciclo-hexil-amina, o qual se recuperou por meio de filtração, lavou-se com éter dietílico e com pentano e depois secou-se in vacuo até se obter um peso constante para finalmente proporcionar 1,7 g (65%) de ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-6-hidroxi-2-oxo-indolina-1-acético (na forma de sal di-ciclo-hexil-amina), pf 141-144°C (decomposição). A recristalização deste material a partir de éter dietílico não alterou o ponto de fusão.

EXEMPLO 13

Ensaíram-se os seguintes produtos finais de ácido oxindol-1-alcanoico dos Exemplos 1-12, respectivamente, em níveis de concentração de 10^{-5} M relativamente à sua capacidade para reduzir ou inibir a actividade do enzima aldose redutase pelo processo de S. Hayman e outros, conforme descrito em Journal of Biological Chemistry, Vol. 240, p. 877 (1965) e de acordo com a modificação de K. Sestanj e outros na patente dos Estados Unidos no. 3 821 383. Em qualquer dos casos, o substrato utilizado foi o enzima aldose redutase parcialmente purificado,



obtido a partir de placenta humana. Os resultados obtidos com cada composto exprimem-se a seguir em termos da sua inibição percentual de actividade do enzima (%) relativamente ao nível particular de concentração escolhido ($10^{-5}M$):

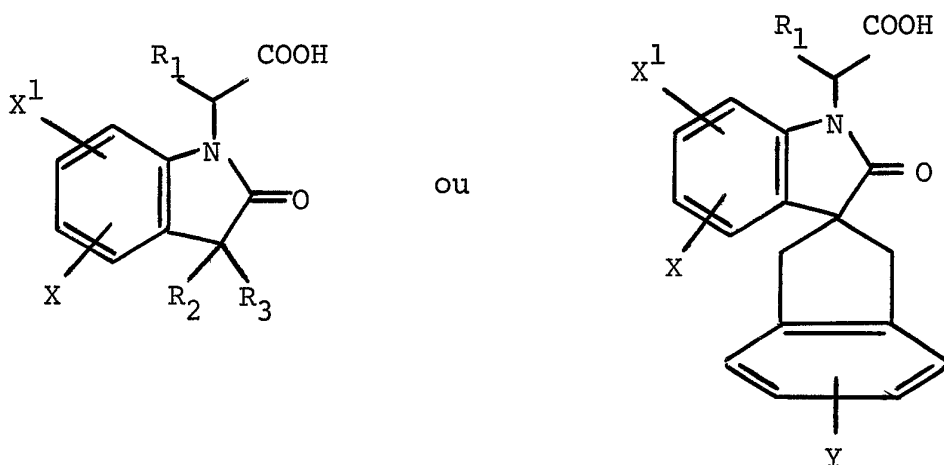
<u>Composto</u>	<u>% de inibição a $10^{-5}M$</u>
Produto do Exemplo 1	92
Produto do Exemplo 2	88
Produto do Exemplo 3	68
Produto do Exemplo 4	55
Produto do Exemplo 5	81
Produto do Exemplo 6	25
Produto do Exemplo 7	94
Produto do Exemplo 8	66
Produto do Exemplo 9	71
Produto do Exemplo 10	20
Produto do Exemplo 11	72
Produto do Exemplo 12	79

~~SECRET~~

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de ácido 2-oxo-indolina-1-alcanóico substituído na posição 3 com a fórmula:



ou de um éster alquílico (C₁-C₆) ou de um correspondente derivado de amida primária, ou de um sal de base do referido ácido com catião farmacologicamente aceitável, em que X é hidrogênio e X¹ é hidrogênio, hidroxí, flúor, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄) ou alcoxi (C₁-C₄; ou X e X¹, quando considerado separadamente, são individualmente cloro, alquilo (C₁-C₄) ou alcoxi (C₁-C₄), e quando considerados em conjunto são -OCH₂(CH₂)_nO- nas posições 4,5-, 5,6- ou 6,7- da molécula em que n é zero ou um; R₁ é hidrogênio ou metilo; R₂ é hidrogênio, alquilo (C₁-C₄) ou fenil-alquilo possuindo até três átomos de carbono na parte alquilo em que o referido fenil-alquilo é opcionalmente substituído com o máximo de dois substituintes cloro no anel fenilo, R₃ é nafil-metilo, furfurilo, tienilo, benzo-tienil-metilo, benz-oxazol-il-metilo, benzo-tiazol-il-metilo ou fenil-alquilo possuindo até três átomos de carbono na parte alquilo em que o referido fenil-alquilo é opcionalmente substituído com o máximo de dois substituintes idênticos ou não idênticos no anel fenilo,



no composto correspondente em que X^1 é hidroxí e depois, se necessário, se converter o referido produto final ácido em éster alquílico (C_1-C_6) ou num correspondente derivado de amida primária ou num sal de base do referido ácido com um catião farmacológicamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o grupo de bloqueio aralquilo de R no material de partida de fórmula estrutural III ou IV ser o benzilo.

- 3ª -

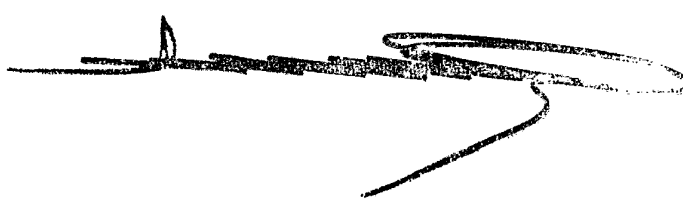
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o catalisador de metal nobre utilizado na reacção ser paládio sobre carvão.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida reacção se efectuar num solvente orgânico inerte nas condições de reacção, na presença de uma quantidade menor de um ácido.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindica



ção 4, caracterizado por a reacção se efectuar a uma pressão que varia entre 15 e 50 p.s.i.g. (103×10^2 a 345×10^2 Pascal) a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C aproximadamente.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindica
ção 1, caracterizado por se obter o ácido 3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindica
ção 1, caracterizado por se obter o ácido 3-(3,4-di-cloro- α -metil-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindica
ção 1, caracterizado por se obter o ácido 5-cloro-3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindica
ção 1, caracterizado por se obter o ácido 6-metoxi-3-(3,4-di-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético.

- 10^a -

Processo de acordo com a reivindica
ção 1, caracterizado por se obter o ácido 6-hidroxi-3-(3,4-di-
-cloro-benzil)-2-oxo-indolina-1-acético.

A requerente declara que o primeiro
pedido desta patente foi apresentado no PCT em 10 de Julho de
1986, sob o nº PCT/US86/01429.

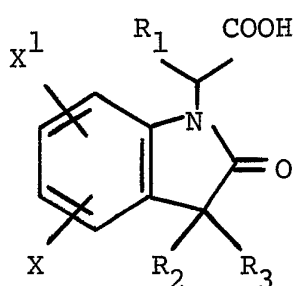
Lisboa, 09 de Julho de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes followed by a large, circular flourish on the right side.

RESUMO

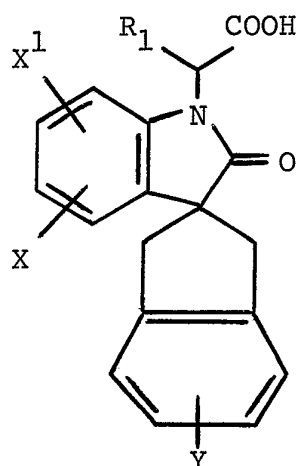
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE INDOLINA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de ácido 2-oxo-indolina-1-alcanoico substituído na Posição 3 de fórmula:



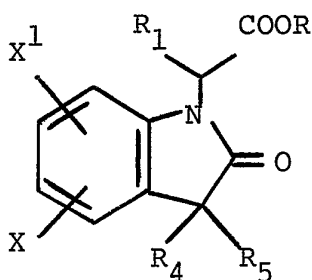
I

ou



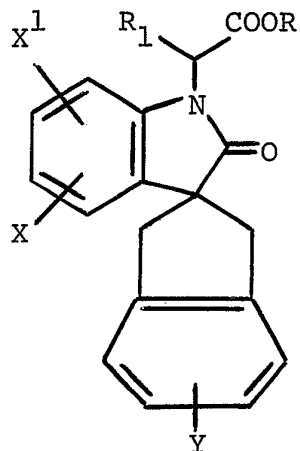
II

que compreende submeter-se um éster aralquílico do ácido 2-oxo-indolina-1-alcanoico apropriadamente substituído, da fórmula:




III

ou



IV

à acção do hidrogénio na presença de um catalisador de metal nobre até que a reacção de hidrogenolise redutora para formar o ácido 2-oxo-indolina-1-alcanoico substituído na posição 3 deseje



do, de fórmula estrutural I ou II, esteja fundamentalmente completa e, quando necessário, se converter um composto de fórmula estrutural I ou II anterior, em que X^1 é metoxi, no composto correspondente em que X^1 é hidroxí e depois, se necessário, se converter o referido produto final ácido em éster alquílico (C_1-C_6) ou num correspondente derivado de amida primária ou num sal de base do referido ácido com um catião farmacologicamente aceitável.