



CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A 2
	435267	
	(21) FECHA DE PRESENTACION	

(20) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
733.062	18.10.76	EE.UU.
767.803	11.2.77	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(81) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61K	

(24) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE ESPIRO-HIDANTOINA"

(71) SOLICITANTE (S)

PFIZER INC. (2406 57 CASE 5792/A)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)

Reinhard Sarges

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.149)

UNE A - A MDD. 3108

20 JUN. 1978
Concedido el Registro de acuerdo a lo acordado como PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.
I.R.G.

BAD ORIGINAL

67149

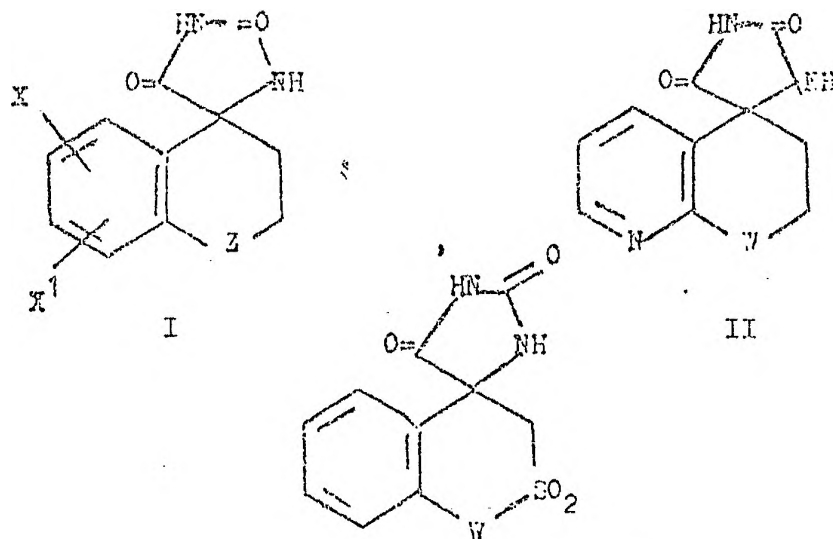
Esta invención se relaciona con derivados de hidantoina nuevos y útiles en el campo de la química medicinal. Más particularmente está relacionada con una serie novedosa de compuestos de espiro-hidantoina que son especialmente valiosos debido a su capacidad para controlar ciertas complicaciones crónicas que se suscitan de diabetes mellitus (v.gr., cataratas diabéticas y neuropatía). La invención también incluye un nuevo método de terapia dentro de su alcance.

Anteriormente se han hecho varios intentos por investigadores numerosos en el campo de la química medicinal orgánica para obtener agentes antidiabéticos orales nuevos y mejores. En su mayor parte, estos esfuerzos han involucrado la síntesis y pruebas de varios compuestos orgánicos nuevos y no obtenibles anteriormente, de manera particular en el área de las sulfonilureas, y para tratar de determinar su capacidad para disminuir los niveles del azúcar en la sangre (es decir la glucosa) hasta un grado considerablemente elevado cuando se suministran mediante la vía de administración oral. Sin embargo, en la investigación de agentes antidiabéticos más

nuevos y todavía más efectivos, se sabe poco acerca del efecto de otros compuestos orgánicos para impedir o detener ciertas complicaciones crónicas de la diabetes, tales como cataratas diabéticas, neuropatía y retinopatía, etc. Sin embargo, K. Sestanj y otros en la patente Norteamericana número 3.821.383 dan a conocer que ciertos inhibidores de reductasa de aldosa tales como el ácido 1,3-dioxo-1H-benz/d,e/isoquinolin-2(3H)-acético y ciertos derivados estrechamente relacionados del mismo, son útiles para estos objetos, aún aquellos de estos compuestos específicos que no se conocen como siendo de naturaleza hipoglicémica. Estos inhibidores de reductasa de aldosa específicos, todos accionan inhibiendo la actividad a la reductasa de aldosa de enzima que es la responsable principalmente para regular la reducción de aldosas (tales como glucosa y galactosa) en los polioles correspondientes (tales como sorbitol y galactitol) en el cuerpo humano. De esta manera, las acumulaciones indeseadas de galactitol en el cristalino de los pacientes galactosémicos y de sorbitol en el cristalino, el cordón nervioso periférico y el riñón de varios pacientes diabéticos se impiden de esta manera o se reducen de otra forma según sea el caso. Como resultado, estos compuestos son definitivamente valiosos como inhibidores de reductasa de aldosa para controlar ciertas complicaciones diabéticas crónicas, incluyendo aquellas de una naturaleza ocular puesto que es ya sabido en el ramo que la presencia de polioles en el cristalino

del ojo invariablemente conduce a la formación de cataratas junto con una pérdida inherente de claridad del cristalino.

De conformidad con la presente invención se ha descubierto ahora más bien sorprendentemente que varios compuestos de espiro-hidantoína son extremadamente útiles cuando se emplean en la terapia como inhibidores de reductasa de aldosa para el control de ciertas complicaciones diabéticas crónicas en un paciente huésped a quien se administran. De manera más específica, el método de tratamiento novedoso de la presente invención involucra tratar un huésped diabético para impedir o aliviar las complicaciones oculares crónicas asociadas con la diabetes administrando al huésped una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas:

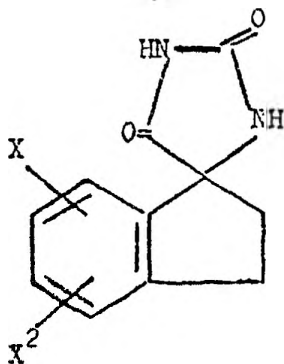


y las sales básicas de los mismos son cationes farmacológicamente aceptables en donde W es $-(CH_2)_n-$; X es hidrógeno y X¹ es hidrógeno, hidróxi, flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior (teniendo cada uno de ellos de uno a cuatro átomos de carbono); ó X y X¹, cuando se toman separadamente cada uno es cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior y cuando se toman juntos son $-OCH_2(CH_2)_nO-$; Y es oxígeno o azufre; Z es W, Y ó Q en donde Q es $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-$ ó $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-$; y n es cero o uno.

Estos compuestos son todos inhibidores de reductasa de aldosa potentes y por lo tanto poseen la capacidad de reducir notablemente o de aún inhibir la acumulación de sorbitol en el cristalino y los nervios periféricos de varios pacientes diabéticos.

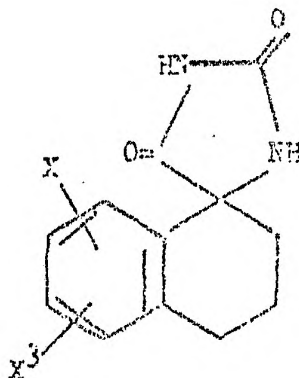
Más específicamente, los compuestos novedosos de esta invención son aquellos de la Fórmula I que están disubstituidos (X y X¹ cada uno es otro que no sea hidrógeno) y aquellos de la Fórmula I que están monosubstituidos (X es hidrógeno) en donde Z es $(CH_2)_n$ y n es cero y X¹ es otro que no sea hidrógeno, 4-cloro y 5-butilo; Z es $(CH_2)_n$ y n es uno y X¹ es otro que no sea hidrógeno, 5-metoxi, 6-metoxi ó 5-butoxi; Z es oxígeno y X¹ es otro que no sea hidrógeno, 6-cloro, 6-bromo, 8-cloro, 6-metilo y 6-etilo y Z es azufre y X¹ es otro que no sea hidrógeno. Además, aquellos compuestos de la fórmula I en donde Z es Q, así como aquellos compuestos de la Fórmula III son todos ellos compuestos novedosos.

Correspondientemente, los compuestos novedosos de la fórmula I consisten de los compuestos de espiro-hidantoina de la fórmula



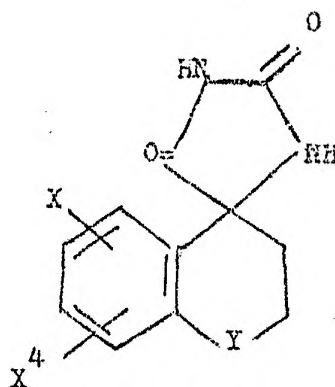
y las sales básicas de los mismos con cationes farmacológicamente aceptables, en donde X es hidrógeno y X² es flúor, hidróxi o C¹-(alcoxi inferior); ó X y X² cuando se toman separadamente, cada uno es alcoxi inferior y cuando se toman juntos son -OCH₂(CH₂)_nO-; y n es cero o uno.

Los compuestos novedosos de la fórmula I consisten también de espiro-hidantoinas de la fórmula:



y las sales básicas de los mismos con cationes farmacológicamente aceptables, en donde X es hidrógeno y X³ es flúor, cloro o bromo; ó X y X³ cuando se toman separadamente, cada uno es cloro y cuando se toman juntos son -OCH₂(CH₂)_nO-; y n es cero o uno^o

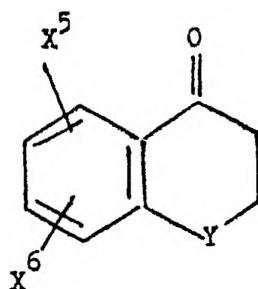
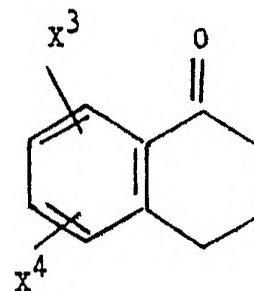
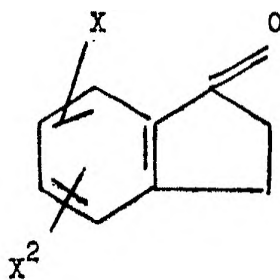
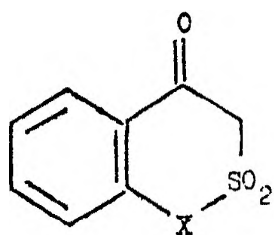
Los compuestos novedosos de la fórmula I además consisten de espíro-hidantoinas de la fórmula:



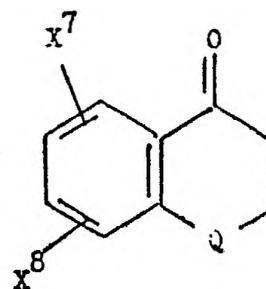
como espiro-(imidazolidina-4-1-indan)-2,5-diona, 6-fluór-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, 6-cloro-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, 6,7-dicloro-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, 6,8-dicloro-espiro-[croman-4,4'-tiocroman]-2',5'-diona y 6',7'-dicloro-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona respectivamente.

Estos compuestos específicos son todos altamente potentes con respecto a su actividad inhibitoria de reductasa de aldosa, además de ser extremadamente efectivos para disminuir los niveles de sorbital en el nervio ciático y el cristalino de los pacientes diabéticos y los niveles de galactitol en el cristalino de los pacientes galactosémicos hasta un grado notablemente elevado. Los derivados de 6-fluór y 6,8-dicloro preferidos son los compuestos nuevos, tal y como se han indicado anteriormente.

De conformidad con el procedimiento empleado para preparar los compuestos novedosos de esta invención (por ejemplo aquellos de las fórmulas estructurales III-VII) un compuesto de anillo de carbonilo apropiado, tal como 1-indanona, 1-tetralona, 4-cromanona, tiocroman-4-ona, tioindan-3-ona-1,1-dióxido y 4-oxoisotiocroman-2,2-dióxido de las fórmulas respectivas:



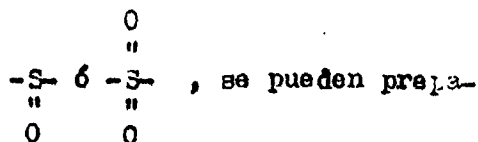
y



en donde π , X, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, Y y Q son todos como se ha definido anteriormente, se condensan con un cianuro de metal alcalino (v.gr., cianuro de sodio o cianuro de potasio) y carbonato de amonio para formar el producto final de espiro-hidantoina deseado de las fórmulas estructurales anteriormente indicadas. Esta reacción específica se lleva a cabo normalmente en presencia de un medio solvente orgánico polar inerte a la reacción en donde los reactivos mutuamente miscibles. Los solventes orgánicos preferidos para usarse a este respecto incluyen los éteres cíclicos tales como dioxano y tetrahydrofurano, alquilenglicoles inferiores tales

como etilenglicol y trimetilenglicol, alcoholes inferiores miscibles en agua, tales como metanol, etanol e isopropanol, así como N,N-di(alquilo inferior)alcanoamidas inferiores tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida y N,N-dimetilacetamida, etc. Por lo general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que queda dentro de la escala dentro de aproximadamente 20° C., a aproximadamente 120° C., durante un período de aproximadamente dos horas hasta aproximadamente cuatro días. Aún cuando la cantidad del reactivo y reactivos que se emplean en la reacción puede variar hasta cierto grado se prefiere emplear por lo menos un leve exceso molar del reactivo de cianuro de metal alcalino con respecto al compuesto del anillo de carbonilo que es el material de partida, a fin de obtener un rendimiento máximo. Al completarse la reacción, el producto deseado se aísla fácilmente de manera convencional, v.gr., diluyendo primero la mezcla de reacción con agua (hirviéndose si es necesario) y enfriando luego la solución acuosa resultante a temperatura ambiente, seguido por acidificación para obtener el compuesto de espiro-hicantoina específico en la forma de un material precipitado fácilmente recuperable.

Ni qué decir que los compuestos de la invención en donde Z de la fórmula VII es



rar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula

VI, en donde Y es azufre, oxidando simplemente el último grupo del compuesto, de acuerdo con las técnicas normales bien conocidas para aquellas personas expertas en el ramo. Por ejemplo, el uso de periodato de sodio a este respecto, conduce a la formación de los compuestos de oxoazufre, mientras que los ácidos peroxi, tales como el ácido peracético, ácido perbenzóico y ácido *m*-cloroperoxibenzóico, etc., se emplean de preferencia para proporcionar los compuestos de dioxoazufre correspondientes. Por otra parte, ciertos compuestos de la invención que tienen un substituyente en el anillo que es hidroxilo (X^2 ó X^6) se obtienen usualmente de manera preferida, preparando primero los compuestos de alcoxi correspondientes, en donde X^2 ó X^6 es alcoxi inferior (tal y como se ha definido anteriormente) y luego convirtiendo simplemente el último en el compuesto de hidroxilo deseado mediante disociación del residuo de éter, de una manera convencional.

Los materiales de partida requeridos para preparar los compuestos de espiro-hidantoina de esta invención, en su mayor parte, son compuestos conocidos y pueden obtenerse fácilmente ya sea en el comercio tales como 1-indanona y 6-cloro-4-cromanona, etc., o pueden sintetizarse fácilmente por aquellas personas expertas en el ramo a partir de reactivos químicos comunes y usando métodos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, la 6-fluoro-4-cromanona se obtiene condensando el ácido beta-(*p*-fluorofenoxi)propiónico en presencia

de ácido polifosfórico mientras que la 6,7-diclorotiocroman-4-ona se obtiene condensando el ácido beta-(3,4-diclorofeniltio)propiónico en presencia de ácido sulfúrico concentrado. En ambos casos, el ácido orgánico de partida se deriva finalmente de un compuesto comercialmente obtenible.

Las bases químicas que se usan como reactivos en esta invención para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables ya mencionadas, son aquellas que forman las sales no tóxicas con los distintos compuestos de espiro-hidantofina acídicos, descritos en la presente, tales como 6-Fluór-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, por ejemplo. Estas sales básicas no tóxicas específicas son de naturaleza tal que sus cationes se dice que son de carácter esencialmente no tóxico a través de la amplia escala de dosis administrada. Los ejemplos de estos cationes incluyen aquellos de sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los compuestos de espiro-hidantofina anteriormente mencionados con una solución acuosa del catión farmacológicamente aceptable deseado y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad, mientras que de preferencia se coloca bajo presión reducida. Alternativamente pueden también prepararse mezclando soluciones de alcohol inferior de los compuestos acídicos y el alcóxido de metal alcalino deseado juntos y evaporando luego la solución resultante hasta sequedad, de la misma manera que anteriormente. En cualquier

caso, pueden emplearse cantidades estequiométricas de los reactivos a fin de asegurar que se complete la reacción y que haya una producción máxima de rendimientos con respecto al producto final deseado.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de espiro-hidantoina de esta invención todos están fácilmente adaptados para uso terapéutico y como inhibidores de reductasa de aldosa para el control de complicaciones diabéticas crónicas en vista de su capacidad para reducir los niveles de sorbitol en el cristalino en los pacientes diabéticos hasta un grado estadísticamente significativo. Por ejemplo, la 6-fluór-espiro- γ -croman-4,4'-imidazolidin-2',5'-diona, un agente típico y preferido de la presente invención, se ha encontrado que controla constantemente (es decir inhibe) la formación de niveles de sorbitol en ratas diabéticas hasta un alto grado significativo cuando se proporciona mediante la vía de administración oral, a niveles de dosis que varían de 0,75 miligramos por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, respectivamente, sin mostrar señales considerables de efectos secundarios tóxicos. Los otros compuestos de esta invención producen asimismo resultados semejantes. Además, todos los compuestos descritos en la presente de esta invención, pueden administrarse ya sea mediante vías de administración orales o parenterales para los fines presentes sin ocasionar reacciones secundarias farmacológicas significativas en el paciente a quien

se administran. Por lo general, estos compuestos se administran regularmente en dosificaciones que varían de aproximadamente 0,1 miligramo a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo, diariamente, aún cuando ocurrirían necesariamente variaciones dependiendo del peso y condición del paciente que se está tratando y la vía de administración específicas seleccionada.

En relación con el uso de los compuestos de espirohidantoina de esta invención para el tratamiento de pacientes diabéticos, se observará que estos compuestos pueden administrarse ya sea solos o en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables, mediante cualesquiera de las vías anteriormente indicadas y que esta administración puede llevarse a cabo cuando con dosificaciones individuales como múltiples. Más particularmente, los compuestos de esta invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con distintos portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, troziscos, dulces duros, polvos, rociaduras, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y semejantes. Estos portadores incluyen diluyentes o materiales de relleno sólidos, medios acuosos estériles y lvarios solventes orgánicos no tóxicos etc. Además, estas formulaciones farmacéuticas orales pueden endulzarse y/o aromatizarse apropiadamente por medio de

varios agentes del tipo que se emplea comúnmente para estos fines. Por lo general, los compuestos terapéuticamente útiles de esta invención están presentes en estas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente 0.5 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para proporcionar la dosificación unitaria deseada.

Para fines de administración oral, pueden emplearse pastillas que contienen distintos excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con varios agentes desintegrantes, tales como almidón y de preferencia almidón de papa y de tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como pirrolidona de polivinilo, sucrosa, gelatina y acacia. Además son útiles para fines de formar pastillas, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Las composiciones sólidas de un tipo semejante, pueden también emplearse como materiales de relleno en cápsulas de gelatina suaves y duras llenadas; los materiales preferidos a este respecto, incluirían también lactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean para administración oral suspensiones y/o elixires acuosos, el ingrediente activo esencial en los mismos puede combinarse con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o sustancias colorantes y si se desea, asimismo con agentes

emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones semejantes de los mismos.

Para fines de administración parenteral, pueden emplearse soluciones de estas espiro-hidantoinas específicas en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como en soluciones acuosas estériles de las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo solubles en agua, correspondientes, que se han enumerado anteriormente. Estas soluciones acuosas deben estabilizarse de manera apropiada si es necesario y el diluyente líquido primero se hace isotónico con una cantidad suficiente de salina o glucosa. Estas soluciones acuosas específicas, son especialmente apropiadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados pueden obtenerse todos fácilmente mediante técnicas normales bien conocidas para aquellas personas expertas en el ramo. Además, es también posible administrar tópicamente los compuestos de espiro-hidantoina anteriormente citados, mediante una solución oftálmica apropiada, que es adecuada para los objetos presentes y que luego se administra por gotas en el ojo.

La actividad de los compuestos de la presente invención como agentes para el control de complicaciones diabéticas crónicas, se determina mediante su capacidad de pasar sa-

atisfactoriamente una o más de las siguientes pruebas biológicas y/o farmacológicas normales, por ejemplo: (1) medir su capacidad para inhibir la actividad de enzima de la reductasa de aldosa aislada; (2) medir su capacidad para reducir o inhibir la acumulación de sorbitol en el nervio ciático de las ratas agudamente estreptozotocinizadas, es decir (diabéticas); (3) medir su capacidad para invertir los niveles de sorbitol ya elevados en el nervio ciático y en el cristalino de las ratas diabéticas crónicas que se induce mediante estreptozotocina; (4) medir su capacidad para impedir o inhibir la formación de galactitol en el cristalino de las ratas agudamente galactosémicas y (5) medir su capacidad para retardar la formación de cataratas y reducir la seriedad de las opacidades del cristalino en ratas galactosémicas crónicas.

Preparación A

Una mezcla que consiste de 3.5 gramos (0.019 moles) de ácido beta-(p-fluofenoxi)propiónico [Finger y otros Journal of The American Chemical Society, Volumen 81, página 94 (1959)] y 40 gramos de ácido polifosfórico se calienta en un baño de vapor durante un período de 10 minutos y luego se vacía en 300 mililitros de hielo y agua. La mezcla acuosa resultante luego se extrajo con tres porciones separadas de acetato de etilo,

y las capas orgánicas combinadas subsecuentemente se lavaron con una solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y luego con agua, seguido por secado a través de sulfato de magnesio anhidro. Después de la remoción del agente de secado por medio de filtración del solvente por medio de evaporación bajo presión reducida, se obtuvo finalmente un residuo que se reconstituyó subsecuentemente de etanol para proporcionar 2.93 gramos (93 por ciento) de 6-fluór-4-cromanona pura, de temperatura de fusión de 114° a 116° C.

Análisis calculado para $C_9H_7FC_2 \cdot 0.25 H_2O$:

C, 63.34; H, 4.43

Encontrado: C, 63.24; H, 4.15

Preparación B

A una solución de 12.5 gramos (0.07 moles), de 3,4-diclorobencenotiol (que puede obtenerse de Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee Wisconsin) en 35 mililitros de hidróxido de sodio acuoso de concentración 2N y 5 mililitros de etanol, se añadió una solución enfriada con hielo que consiste de 7.6 gramos (0.07 moles) de ácido beta-cloropropiónico (que también puede obtenerse de Aldrich) y 8.6 gramos (0.07 moles) de monohidrato de carbonato de sodio disuelto en 50 mililitros de agua. La mezcla de reacción resultante luego se calentó en un

baño de vapor durante un período de dos horas, se enfrió a temperatura ambiente ($\sim 25^\circ \text{C.}$) y se extrajo con acetato de etilo para remover las impurezas. La porción acuosa que se separó luego se vació en 300 mililitros de ácido clorhídrico de concentración $3N$ helado y los sólidos precipitados obtenidos de esta manera se recogieron subsecuentemente, por medio de filtración por succión. Después de lavar con agua el último material, y de secarse con aire hasta un peso constante y recristalizarse de acetato de etilo/n-hexano, se obtuvieron 11.4 gramos (rendimiento del 65 por ciento) del ácido beta-(3,4-diclorofeniltio)propiónico, de temperatura de fusión de 70° a 72°C.

Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{S}$:

C, 43.04; H, 3.21

Encontrado: C, 43.13; H, 3.25

Una solución del producto anteriormente citado en ácido sulfúrico concentrado se preparó añadiendo 5.0 gramos (0.02 moles) de ácido beta-(3,4-diclorofeniltio)propiónico a 50 mililitros de ácido sulfúrico concentrado helado, con agitación constante que se mantuvo a través del paso de adición. La solución resultante luego se agitó a temperatura de 0°C. , durante un período de 20 minutos y finalmente a temperatura ambiente durante otros 20 minutos. En este punto, toda la mezcla de reacción se vació en 300 mililitros de una mezcla de hielo

y agua y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración por succión, se lavaron con agua y se secaron al aire hasta un peso constante. La recristalización de etanol proporcionó 2.5 gramos (54 por ciento) de 6,7-diclorotiocroman-4-ona pura, temperatura de fusión de 134° a 136° C.

Análisis calculado para $C_9H_6Cl_2OS$:

C, 46.37; H, 2.60

Encontrado: C, 46.34; H, 2.45.

Preparación C

Se preparó la 3',4'-dihidro-espiro-imidazolidin-4, 1'-(2'H)-naftalen-2,5-diona de acuerdo con el procedimiento descrito en Chemical Abstracts, Volumen 35; página 6576⁷ (1941) a partir de 1-indanona y otros materiales fácilmente obtenibles. El producto obtenido era idéntico, en todos los aspectos, al compuesto del ramo anterior.

Ejemplo I

Una mezcla de consiste de 13.2 gramos (0.1 mol) de 1-indanona (que puede obtenerse de Aldrich Chemical Company, Inc, Milwaukee, Wisconsin), 9.75 gramos (0.15 moles) de cianuro de potasio y 28.8 gramos (0.3 moles) de carbonato de amonio pulverizado en 200 mililitros de etanol acuoso al 50 por ciento,

se calentó en un baño de aceite a temperatura de 75° C., durante un período de 24 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con 800 mililitros de agua, se hirvió durante 15 minutos y finalmente se enfrió a temperatura ambiente, se vació en 600 mililitros de ácido clorhídrico concentrado enfriado con hielo. La cosecha cristalina resultante que se formó como un material precipitado, se recogió subsecuentemente por medio de filtración por succión, se lavó con agua y luego se recristalizó de metanol y éter de dietilo para proporcionar 15.4 gramos (76 por ciento) de espiro-[imidazolidin-4,1'-inden]-2,5-diona pura, de temperatura de fusión de 238° a 240° C. [Literatura, temperatura de fusión de 239° a 240° C., de acuerdo con Goodson y otros, Journal of Organic Chemistry, volumen 25, página 1920 (1960)].

Análisis calculado para $C_{11}H_{10}N_2O_2$:

C, 65.33; H, 4.98; N, 13.86

Encontrado: C, 65.28; H, 5.01; N, 13.90

Ejemplo II

Una mezcla que consiste de 2.5 gramos (0.15 moles) de 6-metoxi-1-indanona (que puede obtenerse de Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, Wisconsin), 1.5 gramos (0.23 moles) de cianuro de potasio y 6.7 gramos (0.07 moles) de carbonato de amonio en 20 mililitros de etanol se colocó en una bomba de acero inoxidable y se calentó a temperatura de 110° C., durante

un período de 20 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente ($\sim 25^\circ \text{C.}$) el contenido de la bomba se diluyó con 100 mililitros de agua y luego se acidificó a un pH de 2.0 con ácido clorhídrico de concentración $6N$. El producto precipitado obtenido de esta manera se recogió subsecuentemente por medio de filtración por succión y luego se recristalizó de etanol para proporcionar 0,49 gramos (14 por ciento) de 6'-metoxi-espiro [imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona, temperatura de fusión de 192° a 194°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$:

C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06

Encontrado: C, 61.94; H, 5.26; N, 12.01

Ejemplo III

El procedimiento descrito en el Ejemplo II se repitió con la excepción de que la 6-fluo-1-indanona [Chemical Abstracts, Volumen 55, página 25873a (1961)] era el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido era 6'-fluór-espiro-(imidazolidin-4,1'-indan)-2,5-diona, de temperatura de fusión de 255° a 257°C. , El rendimiento del producto puro fue del 4.6 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$:

- 23 -

C, 60.00; H, 4.12; N, 12.72

Encontrado: C, 59.86; H, 4.33; N, 12.49.

Ejemplo IV

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 5,6-dimetoxi-1-indanona [Koo, Journal of the American Chemical Society, Volumen 75, página 1891 (1953)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 5',6'-dimetoxi-espiro-imidazolidin-4,1'-indan-2,5-diona, de temperatura de fusión de 246° a 248° C. El rendimiento del producto crudo fue de 48 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_4$:

C, 59.53; H, 5.38; N, 10.68

Encontrado: C, 59.26; H, 5.49; N, 10.54.

Ejemplo V

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 5,6-metilendioxi-1-indanona [Perkin and Robinson, Journal of the Chemical Society, Volumen 91, página 1084 (1907)] fue el material de partida empleado en

vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 5',6'-metilendioxi-espiro/imidazolidin-4,1'-indan-2,5-diona de temperatura de fusión de 248° a 250° C. El rendimiento del producto puro fue de 29 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_4$:

C, 58.53; H, 4.09; N, 11.38

Encontrado: C, 58.44; H, 4.14; N, 11.25

Ejemplo VI

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 5-metoxi-1-indanona (que se obtiene de Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, Wisconsin), fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 5'-metoxi-espiro/imidazolidin-4,1'-indan-2,5-diona, de temperatura de fusión de 167° a 169° C. El rendimiento del producto puro fue 19 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{12}H_{12}N_2O_3$:

C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06

Encontrado: C, 61.77; H, 5.23; N, 12.14.

Ejemplo VII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II, con la excepción de que la tiocroman-4-ona (que puede obtenerse de Pfaltz & Bauer, Inc. de Stamford, Connecticut) fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido era la espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona, temperatura de fusión de 225° a 227° C., (literatura temperatura de fusión de 222° a 227° C., de acuerdo con la Patente de Alemania Occidental Número 1,135,915). El rendimiento del producto puro fue de 44 por ciento del valor teórico.

Ejemplo VIII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 6-metoxitiocroman-4-ona [Chemical Abstracts, Volumen 53, página 7161c (1959)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6'-metoxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona, de temperatura de fusión de 170° a 172° C. El rendimiento del producto crudo fue del 41 por ciento del valor -

teórico.

Análisis Calculado para $C_{12}H_{12}N_2O_3S$:

C, 54.53; H, 4.58; N, 10.61

Encontrado: C, 54.64; H, 4.67; N, 10.66.

Ejemplo IX

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 6-clorotiocroman-4-ona [Chemical Abstracts, Volumen 55, página 12397c (1961)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6'-cloro-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona, temperatura de fusión de 244° a 246° C. El rendimiento del producto crudo fue del 53 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{11}H_9ClN_2O_2S$:

C, 49.16; H, 3.38; N, 10.43

Encontrado: C, 49.23; H, 3.40; N, 10.39

Ejemplo X

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 6-bromotiocroman-4-ona [Arnät, Chemische Berichte, Volumen 58, página 1612 (1925)] fue el ma-

terial de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6-bromo-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona, temperatura de fusión de 234° a 236° C. El rendimiento del producto crudo fue de 56 por ciento del valor teórico.

Análisis calculado para $C_{11}H_9BrN_2O_2S$:

C, 42.18; H, 2.90; N, 8.95

Encontrado: C, 41.98; H, 2.92; N, 8.95

Ejemplo XI

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 6,7-diclorotiocroman-4-ona (preparada tal y como se describe en la Preparación A) fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6',6'-dicloro-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona de temperatura de fusión de 298° a 300° C. El rendimiento del producto crudo fue de 49 por ciento del valor teórico.

Análisis calculado para $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2S$:

C, 43.58; H, 2.66; N, 9.24

Encontrado: C, 43.77; H, 2.85; N, 9.38.

Ejemplo XII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 6-fluotiocroman-4-ona [Chemical Abstracts, volumen 70, página 47335x (1969)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6'-fluór-espiro-imidazolidin-4,4'-trocroman-2,5-diona, de temperatura de fusión de 200° a 202° C. El rendimiento del producto crudo fue del 60 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{11}H_9FN_2O_2S$:

C, 52.37; H, 3.60; N, 11.11

Encontrado: C, 52.36; H, 3.73; N, 11.05.

Ejemplo XIII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 8-clorotiocroman-4-ona [Chemical Abstracts, Volumen 53, página 7161c (1959)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 8'-cloro-espiro-imidazolidin-4,4'-trocroman-2,5-diona, de temperatura de fusión de 265° a 267° C. El rendimiento

del producto crudo fue de 66 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{11}H_9ClN_2O_2S$:

C, 49.16; H, 3.38; N, 10.43

Encontrado: C, 49.32; H, 3.50; N, 10.38.

Ejemplo XIV

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 7-clorotiocroman-4-ona [Chemical Abstracts, Volumen 52, página 11044b (1958)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 7'-cloro-espiro [imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona, de temperatura de fusión de 235° a 237° C. El rendimiento del producto crudo fue de 67 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{11}H_9ClN_2O_3S$:

C, 49.16; H, 3.38; N, 10.43

Encontrado: C, 49.32; H, 3.36; N, 10.03.

Ejemplo XV

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona obtenible de Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee,

Wisconsin) fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico el producto final correspondiente obtenido fue la 7',8'-dihidro-espiro-imidazolidin-4,5'(6H)-quinolin-2,5-diona, de temperatura de fusión de 275° a 277° C. El rendimiento del producto crudo fue de 39 por ciento del valor teórico.

Análisis calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_2$:

C, 60.82; H, 5.10; N, 19.35

Encontrado: C, 60.41; H, 5.28; N, 19.29.

Ejemplo XVI

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 7-metoxi-1-tetralona (que puede obtenerse de Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wisconsin), fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico el producto final correspondiente obtenido fue la 3',4'-dihidro-7'-metoxi-espiro-imidazolidin-4,1'(2'H)naftalen-2,5-diona, de temperatura de fusión de 227° a 229° C. El rendimiento del producto crudo fue 59 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_3$:

C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38

Encontrado: C, 63.19; H, 5.68; N, 11.30.

Ejemplo XVII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 6,7-dimetoxitetralona [Howell and Taylor, Journal of The Chemical Society, página 1248 (1958)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 3',4'-dihidro-6',7'-dimetoxi-espiro-imidazolidin-4,1'(2H)naftalen-2,5-diona, de temperatura de fusión de 238° a 240° C. El rendimiento del producto crudo fue 49 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_4$:

C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14

Encontrado: C, 60.94; H, 6.04; N, 10.48.

Ejemplo XVIII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo II con la excepción de que la 6-metoxi-1-tetralona (que puede obtenerse de Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wisconsin) fue el material de partida empleado en vez de la 6-metoxi-1-indanona, usando las mismas proporciones molares que an-

teriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 3',4'-dihidro-6'-metoxi-espiro-imidazolidin-4,1'(2'H)-naftalen-2,5-diona de temperatura de fusión de 219° a 221° C., (literatura temperatura de fusión de 219° a 220° C., de acuerdo con la patente Norteamericana Número 3,532,744).

Ejemplo XIX

Una solución de 1.18 gramos (0.005 moles) de 6'-metoxi-espiro-imidazolidin-4,1'-indan-2,5-diona (que se preparó tal y como se describe en el Ejemplo II) en 10 mililitros de cloruro de metileno se enfrió a temperatura de -65° C., y luego se añadió subsecuentemente a la misma, por gotas, una solución que consiste de 1.44 mililitros (0.015 moles) de tribromuro de boro disueltos en 10 mililitros de cloruro de metileno, mientras que toda la mezcla de reacción se agitaba bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante luego se dejó llegar a temperatura ambiente (~ 25° C.) a través de la remoción del baño de enfriamiento y luego se mantuvo a esa temperatura durante un período de siete horas. Al completarse este paso, se añadieron 30 mililitros de agua a la mezcla por gotas y la capa orgánica separada subsecuentemente se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la remoción del solvente orgánico (es decir el cloruro de metileno)

por medio de evaporación bajo presión reducida, se obtuvo finalmente un material residual que se recristalizó subsecuentemente de etanol para proporcionar 240 miligramos (22 por ciento) de la 6'-hidroxi-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-dion pura de temperatura de 253° a 255° C.

Análisis Calculado para $C_{11}H_{10}N_2O_3$:

C, 60.54; H, 4.62; N, 12.84

Encontrado: C, 60.29; H, 4.66; N, 12.93.

Ejemplo XX

Una mezcla que consiste de 5.0 gramos (0.033 moles) de 4-cromanona (que puede obtenerse de Aldrich Chemical Company Inc, Milwaukee, Wisconsin), 2.8 gramos (0.043 moles) de cianuro de potasio y 8.26 gramos (0.086 moles) de carbonato de amonio pulverizado en 40 mililitros de etanol, se colocó en una bomba de acero inoxidable y se calentó a temperatura de 60° C., en un baño de aceite durante un período de 24 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con 300 mililitros de agua, se hirvió durante 15 minutos y después de enfriarse finalmente hasta temperatura ambiente se acidificó con ácido clorhídrico de concentración 6N. El producto precipitado obtenido de esta manera luego se recogió por medio de filtración por succión y se recristalizó subsecuentemente de etanol para proporcionar 2.5 gramos (35 por ciento) de la espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]

2',5'-diona pura, de temperatura de fusión de 236° a 238° C.,
(literatura temperatura de fusión de 236° a 242° C., de conformidad con la patente de Alemania Occidental Número 1,135,915)

Análisis Calculado para $C_{11}H_{11}NO_3$:

C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83

Encontrado: C, 64.18; H, 5.38; N, 6.83.

Ejemplo XXI

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XX con la excepción de que la 6-metoxi-4-cromanona (patente Británica Número 1,024,645) fue el material de partida empleado en vez de la 4-cromanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6-metoxi-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, de temperatura de fusión de 170° a 172° C. El rendimiento del producto crudo fue de 32 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{12}H_{12}N_2O_4$:

C, 58.06; H, 4.87; N, 11.29

Encontrado: C, 58.04; H, 4.98; N, 11.17.

Ejemplo XXII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XX con la excepción de que la 6-fluór-4-cromanona (preparada

tal y como se describe en la Preparación B) fué el material de partida empleado en vez de la 4-cromanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6-fluór-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, de temperatura de fusión de 239° a 242° C. El rendimiento del producto crudo fue 36 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{11}H_9FN_2O_3$:

C, 55.93; H, 3.64; N, 11.86

Encontrado: C, 55.54; H, 3.88; N, 12.12.

Ejemplo XXIII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XX con la excepción de que la 6,7-dicloro-4-cromanona (patente de Alemania Occidental Número 1,928,027) fué el material de partida empleado en vez de la 4-cromanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico el producto final correspondiente obtenido fue la 6,7-dicloro-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, de temperatura de fusión de 263° a 265° C. El rendimiento del producto puro fue de 8 por ciento del valor teórico.

Análisis Calculado para $C_{11}H_6Cl_2N_2O_3$:

C, 46.02; H, 2.81; N, 9.76

Encontrado: C, 45.83; H, 2.94; N, 9.65.

Ejemplo XXIV

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XX con la excepción de que la 6,8-dicloro-4-cromanona (Huckle y otros, Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 12, página 277 (1969)) fue el material de partida empleado en vez de la 4-cromanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6,8-dicloro-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, temperatura de fusión de 234° a 235° C., El rendimiento del producto puro fue de 20 por ciento del valor teórico.

Análisis calculado para $C_{11}H_8Cl_2N_2O_3$:

C, 46.02; H, 2.81; N, 9.76

Encontrado: C, 45.81; H, 2.74; N, 9.69.

Ejemplo XXV

Una mezcla que consiste de 4.57 gramos (0.025 moles) de 6-cloro-4-cromanona (que pueda obtenerse de Aldrich Chemical Company Inc, Milwaukee, Wisconsin) 2.8 gramos (0.043 moles) de cianuro de potasio y 9.6 gramos (0.1 mol) de carbonato de amonio pulverizado en 62.5 mililitros de etanol acuoso al 50 por ciento, se calentó a temperatura de 60° C., durante un período de 48 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió

a temperatura ambiente (~ 25° C.) se diluyó con 300 mililitros de agua y luego se acidificó con ácido clorhídrico de concentración 6N. Los sólidos precipitados obtenidos de esta manera se recogieron subsecuentemente por medio de filtración por succión y luego se recrystalizaron de etanol para rendir 5.1 gramos (81 por ciento) de la 6-cloro-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin-2',5'-diona pura, de temperatura de fusión de 266° a 270° C., (literatura, temperatura de fusión de 267° a 270° C. de acuerdo con la patente de Alemania Occidental Número 1,135,915).

Análisis Calculado para $C_{11}H_9ClN_2O_3$:

C, 52.29; H, 3.59; N, 11.09

Encontrado: C, 52.15; H, 3.73; N, 10.99.

Ejemplo XXVI

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XXV, con la excepción de que la 5-metoxi-1-tetralona (que puede obtenerse de Aldrich Chemical Company Inc, Milwaukee, Wisconsin) fue el material de partida empleado en vez de la 6-cloro-4-cromanona usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 3',4'-dihidro-5'-metoxi-espiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naftalen-7-2,5-diona, de temperatura de fusión de 243° a 243,5° C. (literatura temperatura de -

fusión de 242° a 242.5° C., de acuerdo con Sarges y otros Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 16, página 1003 (1973).

Análisis Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_3$:

C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38

Encontrado: C, 63.10; H, 5.70; N, 11.47.

Ejemplo XXVII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XXV con la excepción de que la 6-cloro-4-cromanona [Chemical Abstracts, Volumen 34, página 4735⁸ (1940)] fue el material de partida empleado en lugar de la 6-cloro-4-cromanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 8-cloro-aspiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, de temperatura de fusión de 231° a 232° C. (literatura temperatura de fusión de 231° a 235° C., de acuerdo con la patente de Alemania Occidental Número 1,135,915). El rendimiento del producto crudo fue 34 por ciento del valor teórico.

Análisis calculado para $C_{11}H_9ClF_2O_3$:

C, 52.29; H, 3.59; N, 11.09

Encontrado: C, 52.21; H, 3.74; N, 11.12.

Ejemplo XXVIII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XXV con la excepción de que la 6-bromo-4-cromanona [Gilman y otros, Journal of the American Chemical Society, Volumen 73, página 4205 (1951)] fue el material de partida empleado en vez de la 6-cloro-4-cromanona, usando las mismas proporciones molares que anteriormente y la temperatura de reacción fue de 55° C., en vez de 60° C. En este caso específico, el producto final correspondiente obtenido fue la 6-bromo-espiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona, de temperatura de fusión de 266° a 268° C. (literatura, temperatura de fusión de 264° a 269° C., de acuerdo con la patente de Alemania Occidental Número 1,135,915). El rendimiento del producto crudo fue 15 por ciento del valor teórico.

Ejemplo XXIX

A una solución de 1.09 gramos (0.005 moles) de espiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona (que se prepara tal y como se describe en el Ejemplo XX) y 10 miligramos de cloruro férrico en 6 mililitros de dimetilformamida seca enfriada a temperatura de -40° C., se añadió de manera por gotas y con agitación constante una solución que consistía de 355 miligramos de gas de cloro disuelto en 4 mililitros de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción resultante luego se mantuvo a temperatura de -40° C., durante un período de 30 minutos

(con agitación) antes de dejarse llegar a temperatura ambiente ($\sim 25^{\circ}$ C.). Después de mantenerse a esta última temperatura durante un período de 2.5 horas, se vació en 250 mililitros de agua helada con hielo para proporcionar un producto precipitado cristalino, que subsecuentemente se recogió por medio de filtración por succión y luego se secó al aire hasta un peso constante. La recristalización del último material a partir de ácido acético glacial (6 mililitros) proporcionó luego 0.31 gramos (25 por ciento) de 6-cloro-espiro- $\left[\begin{array}{c} \text{croman-4,4'-} \\ \text{imidazolidin-2',5'-diona} \end{array} \right]$ pura que era idéntica en todos los aspectos al producto del Ejemplo XXV.

Ejemplo XX

Una mezcla que consiste de 252 miligramos (0.001 mol) de 6'-fluór-espiro- $\left[\begin{array}{c} \text{imidazolidin-4,4'-} \\ \text{tiocroman-2,5-} \\ \text{diona} \end{array} \right]$ (que se prepara tal y como se describe en el Ejemplo XII) en 10 mililitros de cloruro de metileno, junto con 50 miligramos de una solución acuosa al 40 por ciento de hidróxido de tetrabutilamonio y 224 miligramos (0.01 mol) de periodato de sodio en 5 mililitros de agua, se agitó a temperatura ambiente ($\sim 25^{\circ}$ C.) durante un período de una hora. Los sólidos precipitados obtenidos de esta manera se recogieron subsecuentemente por medio de filtración por succión y luego se recristalizaron de etanol (3 mililitros) para rendir 60 mili-

gramos (22 por ciento) de 6'-fluór-espiro-imidazolidin-4,4'-tiocroman-2,5-diona-1'-óxido puro, de temperatura de fusión de 289° a 291° C.

Análisis Calculado para $C_{11}H_9FN_2O_3S$:

C, 49.25; H, 3.38; N, 10.44

Encontrado: C, 49.27; H, 3.35; N, 10.35.

Ejemplo XXVI

A una suspensión de 0.595 gramos (0.00236 moles) de 6'-fluór-espiro-imidazolidin-4,4'-tiocroman-2,5-diona (preparado tal como se describe en el Ejemplo XII) en 50 mililitros de cloroformo contenidos en un matraz de reacción de fondo redondo de tres cuellos de capacidad de 250 mililitros, se añadió, en porciones pequeñas a través de un período de una hora, 1.00 gramo (0.00579 moles) de ácido m-cloroperoxibenzóico. La suspensión espesa resultante luego se agitó a temperatura ambiente (~25° C.), durante un período de 36 horas y finalmente se diluyó con 500 mililitros de acetato de etilo. La capa orgánica color amarillo obtenida de esta manera, se lavó luego con cuatro porciones de 50 mililitros de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y la porción del solvente se removió luego al vacío para proporcionar 0.50 gramos (74.5 por ciento) de 6'-fluór-espiro-imidazolidin-4,4'-tiocroman-2,5

diona-1',1'-dióxido crudo en la forma de un residuo cristalino blanco. La recristalización de etanol/acetato de etilo/n-hexano proporcionó luego el material puro (temperatura de fusión de 179° a 180° C., con descomposición), como una primera cosecha de cristales de color blanco finos (rendimiento de 0.295 gramos). Dos recristalizaciones adicionales de etanol/acetato de etilo elevaron la temperatura de fusión de la muestra analítica hasta 184° a 186° C., (con descomposición).

Análisis calculado para $C_{11}H_9FN_2O_4S \cdot 0.5CH_3COOC_2H_5$;

C, 47.55; H, 3.99; N, 8.53;

Encontrado: C, 47.54; H, 3.93; N, 8.56.

Ejemplo XXXII

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo XXXI con la excepción de que se hicieron reaccionar juntos 0.234 gramos (0.001 mol) de espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona (que se preparó tal y como se describe en el Ejemplo VII) y 0.425 gramos (0.00247 moles) de ácido m-cloroperoxibenzóico para proporcionar 0.20 gramos (75 por ciento) de espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido puro. La recristalización de metanol/etanol/n-hexano proporcionó luego la muestra analítica (temperatura de fusión de 280° a 281° C.

Análisis calculado para $C_{11}H_{10}F_2O_4S$:

C, 49.61; H, 3.78; N, 10.52

Encontrado: C, 49.82; H, 3.85; N, 10.19.

Ejemplo XXXIII

Una mezcla que consiste de 1.0 gramo (0.00549 moles) de tioindan-3-ona-1,1-dioxido [Regitz, Chemische Berichte, Volumen 98, página 36 (1965)], 0.613 gramos (0.0094 moles) de cianuro de potasio y 21.9 (0.021 moles) de carbonato de amonio en 14 mililitros de etanol acuoso al 50 por ciento, se colocó en un matraz de reacción de fondo redondo de capacidad de 50 mililitros y se calentó a temperatura de 60° C., durante un período de 46 horas, mientras que estaba bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se diluyó con 70 mililitros de agua, se removió una traza del sólido por medio de filtración y el producto filtrado subsecuentemente se acidificó con ácido clorhídrico de concentración 6N. El producto precipitado obtenido de esta manera luego se recuperó mediante filtración, se redisolvió en hidróxido de potasio acuoso de concentración 4N y finalmente se volvió a acidificar con ácido clorhídrico de concentración 6N. La solución acidificada que contenía el producto se saturó con cloruro de sodio y luego se extrajo con seis porciones de 150 mililitros de acetato de etilo fresco con las capas orgánicas resultantes combinándose subsecuentemente y secándose sobre sulfato de magnesio anhidro. Al removerse el agente de

secado por medio de filtración y el solvente orgánico por medio de evaporación bajo presión reducida, se obtuvieron 0.50 gramos (36 por ciento) de espiro-[imidazolidin-4,3'-tioindan]-2,5-diona-1,1'-dióxido pura; de temperatura de fusión de 287°C., (con descomposición) después de dos recristalizaciones de etanol/acetato de etilo/n-hexano.

Análisis calculado para $C_{10}H_8N_2O_3S$:

C, 47.61; H, 3.20; N, 11.11

Encontrado: C, 47.77; H, 3.28; N, 10.85.

Ejemplo XXXIV

Una mezcla que consiste de 2.75 gramos (0.01562 moles) de 6,8-dimetil-4-cromanona / Chemical Abstracts, Volumen 58, página 13900c (1964) 7, 3,5 gramos (0.0538 moles) de cianuro de potasio y 10.5 gramos (0.109 moles) de carbonato de amonio en 60 mililitros de etanol acuoso al 50 por ciento, se colocó en un matraz de reacción de fondo redondo de capacidad de 125 mililitros y se calentó a través de un baño de aceite a temperatura de 65°C., durante un período de 48 horas, mientras que estaba bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente (~ 25°C.) y se filtró y el producto filtrado resultante se extrajo subsecuentemente con 50 mililitros de éter de dietilo. La capa acuosa resultante, luego se separó y subsecuentemente se acidificó hasta un pH de

2.0 con ácido clorhídrico de concentración 3N (fue necesario enfriamiento). La mezcla turbia obtenida de esta manera, luego se extrajo con tres porciones de 200 mililitros de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas a continuación se volvieron a extraer con tres porciones de 50 mililitros de hidróxido de potasio acuoso de concentración 4N. Las capas acuosas básicas combinadas, se volvieron a acidificar hasta un pH de 2.0 con ácido clorhídrico de concentración 3N de la misma manera que anteriormente y luego se saturaron con cloruro de sodio antes de la extracción con tres porciones de 200 mililitros de acetato de etilo fresco. Las capas orgánicas combinadas se secaron subsecuentemente sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Al removerse el solvente del producto filtrado por medio de evaporación bajo presión reducida, se obtuvieron finalmente 2.50 gramos (65 por ciento) de 6,6-dimetil-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin-2',5(-diona, de temperatura de fusión de 185° a 190° C., (con descomposición). Dos rearistalizaciones de etanol acuoso proporcionaron luego el material analíticamente puro (temperatura de fusión de 188° a 189° C.).

Análisis calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_3$:

C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38

Encontrado: C, 63.05; H, 5.69; N, 11.33

Ejemplo XXXV

Los siguientes compuestos de espiro-hidantofina se prepararon, empleando los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, comenzando con materiales fácilmente obtenibles en cada caso:

6'-cloro-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

6'-bromo-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5'-flúor-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5'-metil-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

6'-(n-butil)-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5'-hidroxi-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

6'-etoxi-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5'-(n-butoxi)-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5',6'-dicloro-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5',6'-dimetil-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5',6'-di(n-propil)-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-2,5-diona

5',6'-di(n-propoxi)-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]-

2,5-diona

5',6'-etilendioxi-espiro-[imidazolidin-4,1'-indan]

2,5-diona

8-bromo-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-

diona

6-(n-butil)-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-

diona

7-metil-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-

diona

6-hidroxi-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-

diona

6-etoksi-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-

diona

6-(n-butoxi)-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',

5'-diona

7-isopropoxi-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',

5'-diona

6,8-di(n-butil)-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-

2',5'-diona

6,7-dimetoxi-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-

2',5'-diona

6,8-di(n-butoxi)-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-

2',5'-diona

6,7-etilendioxi-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-

2',5'-diona

- 8'-fluór-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 7'-bromo-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,
5-diona,
- 6'-hidroxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 6'-metil-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,
5-diona
- 7'-(n-butil)-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 7'-(n-butoxi)-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 6'-isopropoxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 6',8'-dicloro-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 6',7'-dimetil-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 6',8'-di(n-butil)-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocro-
man]-2,5-diona
- 6',7'-dimetoxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 6',7'-dietoxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-
2,5-diona
- 6',8'-di(n-butoxi)-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocro-

man⁷-2,5-diona

6',7'-metilendioxi-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona

6',7'-etilendioxi-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona

espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

6'-cloro-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

6'-bromo-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

6'-metil-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

7'-(n-butil)-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

6'-metoxi-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

7'-(n-butoxi)-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

6',7'-dicloro-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido.

6',7'-dimetil-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

6',8'-di(n-butil)-espiro- \int imidazolidin-4,4'-tiocroman⁷-2,5-diona-1'-óxido

6',7'-metilendioxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1'-óxido

6',7'-etilendioxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1'-óxido

8'-cloro-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

6'-metil-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido.

7'-(n-butil)-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

6'-metoxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

7'-(n-butoxi)-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

6',7'-dicloro-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

6',7'-dimetil-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

6',7'-dimetoxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

6',7'-dietoxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido

6',8'-di(n-butoxi)-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido.

6',7'-metilendioxi-espiro-[imidazolidin-4,4'-tiocroman]-2,5-diona-1',1'-dióxido.

man $\overline{7}$ -2,5-diona-1'-1'-dióxido

6',7'-etilendioxi-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,4'-tio-
croman $\overline{7}$ -2,5--diona-1',1'-dióxido

espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,4'-isotiocroman $\overline{7}$ -2,5-diona-
1',1'-dióxido

3',4'-dihidro-7'-flu-6r-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,1'-
(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-7'-cloro-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,1'-
(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-6'-bromo-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,1'-
(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-5'-isopropil-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,
1'-(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-6'-metil-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,1'-
(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-7'-(n-butil)-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-
4,1'(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-5'-hidroxi-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,1'(2'
H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-5'-etoxi-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-4,1'-
(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-7'-(n-butoxi)-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-
4,1'(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-6',7'-dicloro-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-
4,1'(2'H)-naftalen)-2,5-diona

3',4'-dihidro-6',7'-dietil-espiro- $\overline{\square}$ imidazolidin-
4,1'(2'H)-naftalen $\overline{7}$ -2,5-diona

3',4'-dihidro-6',7'-dimetoxi-espiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naftalen]7-2,5-diona

3',4'-dihidro-6,7-di(n-propoxi)-espiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naftalen]7-2,5-diona

3',4'-dihidro-6',7'-metilendioxi-espiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naftalen]7-2,5-diona

3',4'-dihidro-6',7'-etilendioxi-espiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naftalen]7-2,5-diona

6',7'-dihidro-espiro-[imidazolidin-4,5'(5H)-piridin]7-2,5-diona.

Ejemplo XXXVI

La sal de sodio de 6-fluór-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]7-2',5'-diona se preparó disolviendo el compuesto en agua que contiene una cantidad equivalente en moles de hidróxido de sodio y luego secando por congelación la muestra. De esta manera, se obtiene la sal de metal alcalino deseada de la hidantoina en la forma de un polvo amorfo que es libremente soluble en agua.

De manera semejante, las sales de potasio y de litio se preparan de manera semejante, así como las sales de metal alcalino de todos los otros compuestos de espiro-hidantoina de esta invención que se dan a conocer en los Ejemplos I a XXV y XXVIII a XXXV respectivamente.

Ejemplo XXXVII

La sal de calcio de la 6-fluór-espiro-croman-4, 4'-imidazolidin-2',5'-diona se prepara disolviendo el compuesto en agua que contiene una cantidad equivalente en moles de hidrógeno de calcio y luego secando por congelación la muestra. La sal de magnesio correspondiente se prepara también de esta manera, así como todas las otras sales de metal alcalinotérreo no solamente de este compuesto específico, sino también de aquellas espiro-hidantofinas previamente descritas en los Ejemplos I a XXI y XXIII a XXV, respectivamente.

Ejemplo XXXVIII

Se prepara una composición farmacéutica sólida seca mezclando los siguientes ingredientes juntos en las proporciones en peso que se especificarán a continuación:

6-fluór- <u>espiro</u> - <u>cro</u> man-4, 4'-imidazolidin-2',5'-diona	50
Citrato de sodio	25
Acido algínico	10
Eirrolidona de polivinilo	10
Estearato de magnesio	5

Después de que se mezcla completamente la composición seca, se perforan pastillas de la mezcla resultante, siendo

cada pastilla de un tamaño tal que contenga 200 miligramos del ingrediente activo. Pueden prepararse también otras pastillas de manera semejante que contienen 25, 50 y 100 miligramos del ingrediente activo, respectivamente, usando simplemente la cantidad apropiada del compuesto de hidantoina en cada caso.

Ejemplo XXXIX

Se prepara una composición farmacéutica sólida seca combinando los siguientes materiales juntos en las proporciones en peso indicadas:

6-cloro-espiro- $\left[\begin{array}{l} \text{croman-4,4'-imidazo-} \\ \text{lidin-2',5'-diona} \end{array} \right]$	50
Carbonato de calcio	20
Poliethylenglicol, peso molecular promedio de 4000	30

La mezcla sólida seca preparada de esta manera luego se agita completamente a fin de obtener un producto pulverizado que es completamente uniforme en todos los aspectos. Se preparan luego cápsulas de gelatina llenadas suaves, elásticas y duras, que contienen esta composición farmacéutica, empleando una cantidad suficiente del material en cada caso, a fin de proporcionar en cada cápsula 250 miligramos del ingrediente activo.

Ejemplo XI

Se probaron los siguientes compuestos de espiro-
hidantoina de la Preparación C y de los Ejemplos I a XXVIII y
XXX a XXXIV, respectivamente, a fin de determinar su capacidad
para reducir o inhibir la actividad de la enzima de reductasa
de aldosa a través del procedimiento de S. Hayman y otros, tal
y como se describe en Journal of Biological Chemistry, Volumen
240, página 877 (1965), y tal y como se modifica por K. Sestanj
y otros en la patente Norteamericana Número 3,821,383. En
cada caso, el sustrato empleado era enzima de reductasa de al-
dosa parcialmente purificada, que se obtiene del cristalino de
la ternera. Los resultados obtenidos con cada compuesto se ex-
presan a continuación en términos de porcentaje de inhibición
de actividad de enzima con respecto a los distintos niveles
de concentración probados:

<u>Compuesto</u>	<u>Porcentaje de Inhibición (%)</u>			
	<u>10⁻⁴M</u>	<u>10⁻⁵M</u>	<u>10⁻⁶M</u>	<u>10⁻⁷M</u>
Producto de Preparación C	72	34	13	7
Producto del Ejemplo I	73	39	18	-11
Producto del Ejemplo II	97	61	17	1
Producto del Ejemplo III	74	12	22	-1
Producto del Ejemplo IV	90	61	35	9
Producto del Ejemplo V	92	67	25	3

Porcentaje de Inhibición (%)

	<u>$10^{-4}M$</u>	<u>$10^{-5}M$</u>	<u>$10^{-6}M$</u>	<u>$10^{-7}M$</u>
Producto del Ejemplo VI	82	60	13	-10
Producto del Ejemplo VII	92	64	10	-5
Producto del Ejemplo VIII	76	60	18	7
Producto del Ejemplo IX	79	87	71	30
Producto del Ejemplo X	32	--	--	--
Producto del Ejemplo XI	67	84	76	69
Producto del Ejemplo XII	81	77	66	38
Producto del Ejemplo XIII	60	--	--	--
Producto del Ejemplo XIV	70	--	--	--
Producto del Ejemplo XV	83	54	9	-2
Producto del Ejemplo XVI	54	--	23	--
Producto del Ejemplo XVII	82	26	8	16
Producto del Ejemplo XVIII	72	38	15	7
Producto del Ejemplo XIX	93	31	11	-30
Producto del Ejemplo XX	73	64	-9	-16
Producto del Ejemplo XXI	100	92	35	7
Producto del Ejemplo XXII	84	58	52	3
Producto del Ejemplo XXIII	59	96	91	84
Producto del Ejemplo XXIV	85	90	78	81
Producto del Ejemplo XXV	73	81	77	64
Producto del Ejemplo XXVI	72	49	5	0
Producto del Ejemplo XXVII	87	85	52	6

Porcentaje de Inhibición (%)

	<u>10⁻⁴_{µg}</u>	<u>10⁻⁵_{µg}</u>	<u>10⁻⁶_{µg}</u>	<u>10⁻⁷_{µg}</u>
Producto del Ejemplo XXVIII	74	--	--	--
Producto del Ejemplo XXIX	87	80	64	16
Producto del Ejemplo XXXI	85	74	74	28
Producto del Ejemplo XXXII	94	69	31	2
Producto del Ejemplo XXXIII	81	64	22	4
Producto del Ejemplo XXXIV	71	64	54	17

Ejemplo XXI

Se probaron los siguientes compuestos de espiro-hidantoina de la Preparación C y de los Ejemplos I a V, VII a IX, XI a XVII, XIX a XXV, XXVII y XXX a XXXIII respectivamente a fin de determinar su capacidad para reducir o inhibir la acumulación del sorbitol en el nervio ciático de las ratas estreptozotocinizadas (es decir diabéticas), mediante el procedimiento que se describe esencialmente en la patente Norteamericana Número 3,821,363. En el presente estudio, la cantidad de la acumulación de sorbitol en los nervios ciáticos se midió 27 horas después de la inducción de la diabetes. Los compuestos se administraron oralmente a los niveles de dosis indicados a las 4, 8 y 24 horas después de la administración de la estreptozotocina. Los resultados obtenidos de esta manera se

presentan a continuación en términos de porcentaje de inhibición (%) proporcionados mediante el compuesto de prueba, en comparación con el caso en donde no se administró el compuesto (es decir, el animal no tratado en donde los niveles de sorbitol normalmente se elevan desde un tejido de aproximadamente 50-100 mm/g hasta tan elevados así como un tejido de 400 mm/g en el período de prueba de 27 horas):

<u>Compuesto</u>	<u>Porcentaje de Inhibición (%)</u>				
	<u>0.75</u>	<u>1.5</u>	<u>2.5</u>	<u>5.0</u>	<u>10 mg/kg</u>
Producto de Inyección C --	--	--	--	3	40
Producto del Ejemplo I --	--	29	--	52	67
Producto del Ejemplo II --	--	--	--	6	54
Producto del Ejemplo III --	--	--	--	45	--
Producto del Ejemplo IV --	--	--	--	33	49
Producto del Ejemplo V --	--	--	--	9	--
Producto del Ejemplo VII --	--	--	--	39	65
Producto del Ejemplo VIII --	--	--	--	26	--
Producto del Ejemplo IX --	--	--	58	--	--
Producto del Ejemplo XI --	--	--	--	59	--
Producto del Ejemplo XII 13	--	45	74	--	--
Producto del Ej. XIII --	--	5	--	--	--
Producto del Ej. XIV --	--	26	--	--	--
Producto del Ej. XV --	--	--	--	5	52
Producto del Ej. XVI --	--	--	--	25	44
Producto del Ej. XVII --	--	--	--	--	3

Porcentaje de Inhibición (%)

<u>Compuesto</u>	<u>0.75</u>	<u>1.5</u>	<u>2.5</u>	<u>5.0</u>	<u>10 mg/kg</u>
Producto del Ej. XIX	--	--	--	--	15
Producto del Ej. XX	--	--	34	58	77
Producto del Ej. XXI	--	--	24	--	--
Producto del Ej. XXII	45	72	--	--	--
Producto del Ej. XXIII	--	64	--	--	--
Producto del Ej. XXIV	82	--	--	--	--
Producto del Ej. XXV	64	84	--	--	--
Producto del Ej. XXVII	--	30	--	--	--
Producto del Ej. XXIX	--	35	--	--	--
Producto del Ej. XXXI	--	--	47	68	--
Producto del Ej. XXXII	28	--	12	--	--
Producto del Ej. XXXIII	--	--	--	5	--

Ejemplo XXII

Se probó la 6-fluór-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin-2',5'-diona (el producto del Ejemplo XXII) para determinar su capacidad para invertir los niveles de sorbitol ya elevados en las ratas diabéticas cuya enfermedad se indujo mediante estreptozotocina de dos semanas de duración (es decir, crónica) administrando el compuesto oralmente a los animales, durante un período de siete días. En este estudio, se llevaron

a cabo determinaciones de sorbitol, tanto en el nervio ciático como en el cristalino. La estreptozotocina se administró primero a los animales a razón de 75 miligramos/kilogramo a través de la vía intravenosa. Los animales luego quedaron sin tratar durante un período de dos semanas. Al final de este período de tiempo, se sacrificó un grupo de "control" de estas ratas (Grupo I de control) para las determinaciones básicas del sorbitol, mientras que los dos grupos restantes de 7 animales cada uno, recibieron la 6-fluór-espiro- \int croman-4,4'-imidazolidin \int -2',5'-diona a razón de 2.5 miligramos por kilogramo, dos veces al día y simplemente agua sola (Grupo II de Control). Después de siete días, las ratas se sacrificaron (tres horas después de la dosis) y se encontró que aún cuando los niveles de sorbitol en el nervio ciático en el Grupo de Control (Grupo II de Control) se había elevado ligeramente por encima de los valores básicos y los valores de sorbitol del cristalino, se habían estabilizado con respecto a los mismos, habían ocurrido reducciones considerables en los niveles de sorbitol tanto en el nervio ciático (68 por ciento) como en el cristalino (71 por ciento) del grupo tratado (es decir, aquellos animales que recibieron el compuesto de prueba anteriormente citado).

Ejemplo XLIII

La capacidad de la 6-fluór-espiro- \int croman-4,4'-

imidazolidin-2',5'-diona para impedir o inhibir la formación de galactitol en ratas agudamente galactosémicas, se determinó administrando el compuesto a los animales, mediante su alimentación, durante un período de siete días. En este estudio, las ratas macho normales se dividieron primero en grupos de seis animales cada uno y luego se alimentaron con una dieta de galactosa al 30 por ciento, junto con el compuesto que iba a administrarse a tres niveles de dosificación diferentes. Un grupo de animales recibió la 6-fluór-espiro- γ -croman-4,4'-imidazolidin-2',5'-diona a 10 miligramos por kilogramo y otro a 20 miligramos por kilogramo, respectivamente. Un grupo de control de nueve animales, recibió una dieta de galactosa al 30 por ciento, sin ningún compuesto adicional. Al final del período de siete días, se removieron los cristalinios para determinación de la formación de galactitol y se encontró que aún cuando los niveles de poliol en el grupo de control se había elevado desde cantidades esencialmente no detectables hasta un valor mayor de 30 milimoles por gramo, en aquellas ratas que recibían el compuesto de prueba en la dieta, además de la galactosa, definitivamente hubo una inhibición muy pronunciada de los valores de galactitol a los dos niveles de dosis más elevados que se probaron (v.gr., 72 por ciento a 20 miligramos por kilogramo y 40 por ciento a 10 miligramos por kilogramo, respectivamente).

Ejemplo XLIV

Para determinar el efecto de la 6-fluór-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona sobre la formación de cataratas en la galactosemia, las ratas se alimentaron con una dieta de galactosa al 30 por ciento con y sin estos compuestos, durante un período de 29 días y se llevaron a cabo de manera rutinaria exámenes de los ojos, aproximadamente dos veces a la semana, a través de este período. Los animales experimentales recibieron el compuesto de prueba mezclado en el alimento a niveles de concentración necesarios para proporcionar la dosis aproximadamente de 10 miligramos por kilogramo y 20 miligramos por kilogramo respectivamente. Los animales de control recibieron la dieta de galactosa sola (es decir, sin el compuesto). Después de 8 a 14 días, se encontró que las opacidades lenticulares se habían desarrollado en 90 por ciento de los ojos de los animales de control en comparación con el hecho de que no había presente opacidades en los casos de aquellas ratas que recibieran la 6-fluór-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona a dosis de 10 miligramos por kilogramo ni 20 miligramos por kilogramo, tal y como se manifiesta en lo que antecede. Al final de los 17 días, se encontró que las opacidades estaban en 100 por ciento de los animales de control, presentes en los ojos, mientras que solamente 6 por ciento de los ojos de aquellas ratas que recibieron la 6-fluór-espiro-

7-croman-4,4'-imidazolidin-2',5'-diona a una dosis de 10 miligramos por kilogramo, habían sido en realidad afectadas. El valor correspondiente obtenido en las ratas que reciben el compuesto de prueba a dosis de 20 miligramos por kilogramo fue del 0 por ciento. Este retardo en la formación de cataratas continuó en todos los grupos tratados hasta el período señalado de 22 días en cuyo punto, las opacidades lenticulares se observaron en más del 90 por ciento de los ojos de aquellos animales que recibían el compuesto de prueba a un nivel de dosis de 10 miligramos por kilogramo. Sin embargo, en las ratas que recibieron la 6-fluór-espiro-7-croman-4,4'-imidazolidin-2',5'-diona a dosis de 20 miligramos por kilogramo, se observó todavía un retardo impresionante en la formación de cataratas en el período mencionado de 29 días, tal y como se demuestra mediante el hecho de que sólo el 37 por ciento de los ojos de los animales en el grupo tratado mostró opacidades lenticulares.

Ejemplo XLV

La eficacia de la 6-fluór-espiro-7-croman-4,4'-imidazolidin-2',5'-diona para retardar el desarrollo de las cataratas en las ratas, se enfatiza además mediante el procedimiento de prueba del Ejemplo XLIV tomando en cuenta cuidadosamente la seriedad de las opacidades lenticulares involucradas. En este estudio, el porcentaje de áreas de cristalino in-

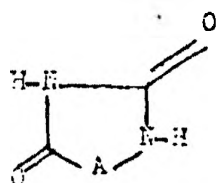
volucradas, se supervisaron a través del período de 29 días y los resultados obtenidos sirvieron como un indicio de la seriedad de la enfermedad. De esta manera se encontró que después de 17 días, el 75 por ciento de los cristalinios de control involucrados mostraron un área de desarrollo que nunca fué menor del 10 por ciento. Por otra parte, los valores correspondientes de 6 por ciento y 0 por ciento se obtuvieron respectivamente en los casos de aquellas ratas que recibían la 6-fluóro-espiro-[croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona a niveles de dosis de 10 miligramos por kilogramo y 20 miligramos por kilogramo. De hecho, la seriedad de las opacidades lenticulares en los grupos tratados siempre fué menor que aquella que se encontró en el grupo de control, incluyendo los valores obtenidos al final del período señalado de 29 días.

Ejemplo XLII

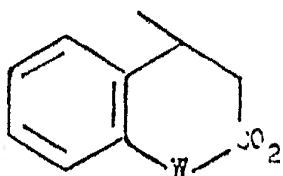
Los compuestos preparados en el Ejemplo XLV se sometieron al procedimiento de prueba del Ejemplo XL, y son activos como inhibidores de reductasa de aldosa, a dosis que corresponden por lo menos a uno de los niveles de concentración anteriormente citados.

REIVINDICACIONES

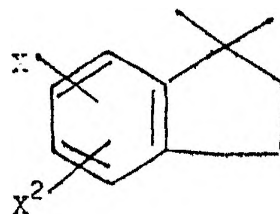
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de espiro-bisfentofina de la fórmula



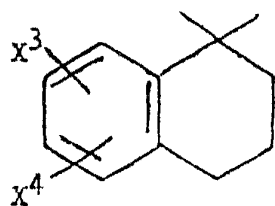
y las sales básicas del mismo, y los cationes farmacológicamente aceptables, en donde A es



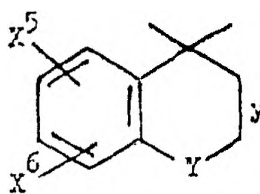
IV



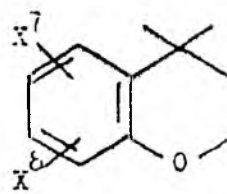
V



VI



VII

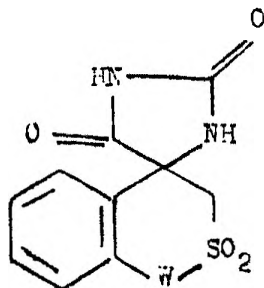


VIII

es alcoxi inferior en un compuesto en donde X^2 ó X^6 es hidroxilo; y si se desea, convertir un producto de espiro-hidantoina tal y como se prepara en cualesquiera de los pasos anteriormente citados, en una sal básica farmacológicamente aceptable del mismo.

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que la reacción se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción, por ejemplo un éter cíclico, a una temperatura dentro de la escala de 20° a 120° C.

3. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el compuesto de espiro-hidantoina se prepara es de la fórmula:



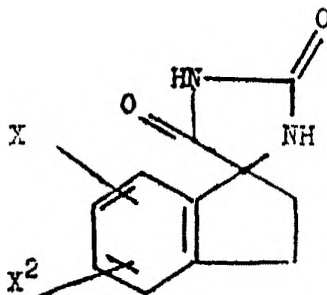
en donde W es $-(CH_2)_n-$ y n es cero o uno.

4. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 3, en donde n es cero.

5. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 3, en donde n es uno.

6. El procedimiento de conformidad con lo reivindi-

cado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el compuesto de espiro-hidantoina que se prepara es de la fórmula:



en donde X es hidrógeno y X² es fluór, hidroxí, ó 6'-(alcoxi inferior); ó

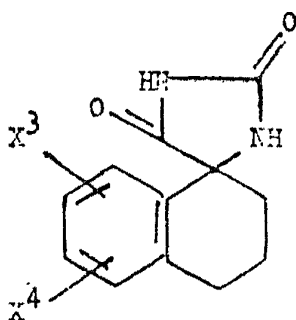
X y X² cuando se toman separadamente, cada uno es alcoxi inferior, y cuando se toman juntos son -CH₂(CH₂)_nO-; y n es cero o uno.

7. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 6, en donde X es hidrógeno y X² es fluór.

8. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 6, en donde X es hidrógeno y X² es 6' metoxi.

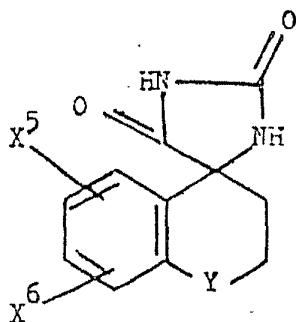
9. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el compuesto de espiro-hidantoina preparado es de la fórmula:

69



en donde X³ es hidrógeno y X⁴ es fluór, cloro o bromo; δ
X³ y X⁴ cuando se toman separadamente, cada uno es
cloro y cuando se toman juntos son -OCH₂(CH₂)_nO; y
n es cero o uno.

10. El procedimiento de conformidad con lo reivin-
dicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el
compuesto de espiro-hidantoina preparado es de la fórmula:



en donde X⁵ es hidrógeno y X⁶ es fluór, hidroxi o alcoxi infe-
rior; δ

109

X^5 y X^6 cuando se toman separadamente, cada uno es cloro, o alcohol inferior y cuando se toman juntos son $-OCH_2(CH_2)_nO$;

Y es oxígeno o azufre; y

n es cero o 1.

11. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 10, en donde X^5 es hidrógeno, X^6 es flúor, e Y es oxígeno.

12. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 10, en donde X^5 es hidrógeno, X^6 es alcohol inferior e Y es oxígeno.

13. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 10, en donde X^5 es hidrógeno, X^6 es flúor, e Y es azufre.

14. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 10, en donde X^5 es hidrógeno, X^6 es alcohol inferior e Y es azufre.

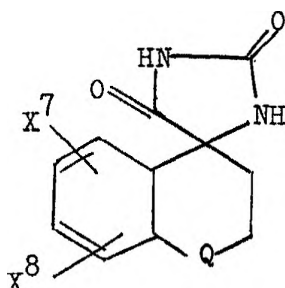
15. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 10, en donde X^5 y X^6 cada uno es cloro e Y es oxígeno.

16. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 10, en donde X^5 y X^6 cada uno es cloro e Y es azufre.

17. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el

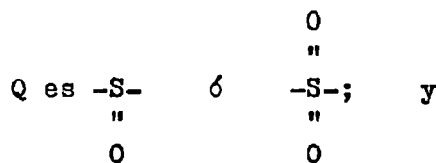
107

el compuesto de espiro-hidantoina preparado es de la fórmula:



en donde X^7 es hidrógeno y X^8 es flúor, cloro, bromo o alcoxi inferior; ó

X^7 y X^8 , cuando se toman separadamente, cada uno es cloro o alcoxi inferior, y cuando se toman juntos son $-OCH_2(CH_2)_nO$;



n es cero o uno; o bien X^8 es hidrógeno cuando X^7 es hidrógeno.

18. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 17, en donde X^7 es hidrógeno, X^8 es flúor y Q es $-S-$.



19. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 17 en donde X^7 es hidrógeno, X^8 es alcoxi inferior y Q es $-S-$.



20. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 17, en donde X^7 y X^8 cada uno son hidró-

0
"
geno y Q es -S-.
"
0

21. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 17, en donde X^7 es hidrógeno, X^8 es

0
"
fluór y Q es -S-.
"
0

22. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2 en donde el compuesto de espiro-hidantofina que se prepara es 6-fluór-espiro-[-croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona.

23. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el compuesto que es de espiro-hidantofina se prepara de 6,7-dicloro-espiro-[-croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona.

24. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el compuesto de espiro-hidantofina preparado es 6,8-dicloro-espiro-[-croman-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona.

25. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el compuesto de espiro-hidantofina preparado es 6'-fluór-espiro-

Imidazolidin-4,4'-tiocroman-7-2,5-diona.

26. El procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, en donde el compuesto de espiro-hidantoina preparado es 6',7'-dicloro-espiro

Imidazolidin-4,4'-tiocroman-7-2,5-diona.

27. Un procedimiento para preparar un compuesto de espiro-hidantoina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de setenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15. OCT. 1977

P.A.

Albergo de Elzabete
Por Poder

(Pg)