

5 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

(1) NUMERO	464.765	(10) A1
(2) FECHA DE PRESENTACION	5-12-1.977	

IN.-



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
747.575	6-12-1.976	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA ESPIROOXAZOLIDIN-DIONA.

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)

Jean Corinne Miller y Gerald Edward Gutowski, ambos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

(73) TITULAR (ES)

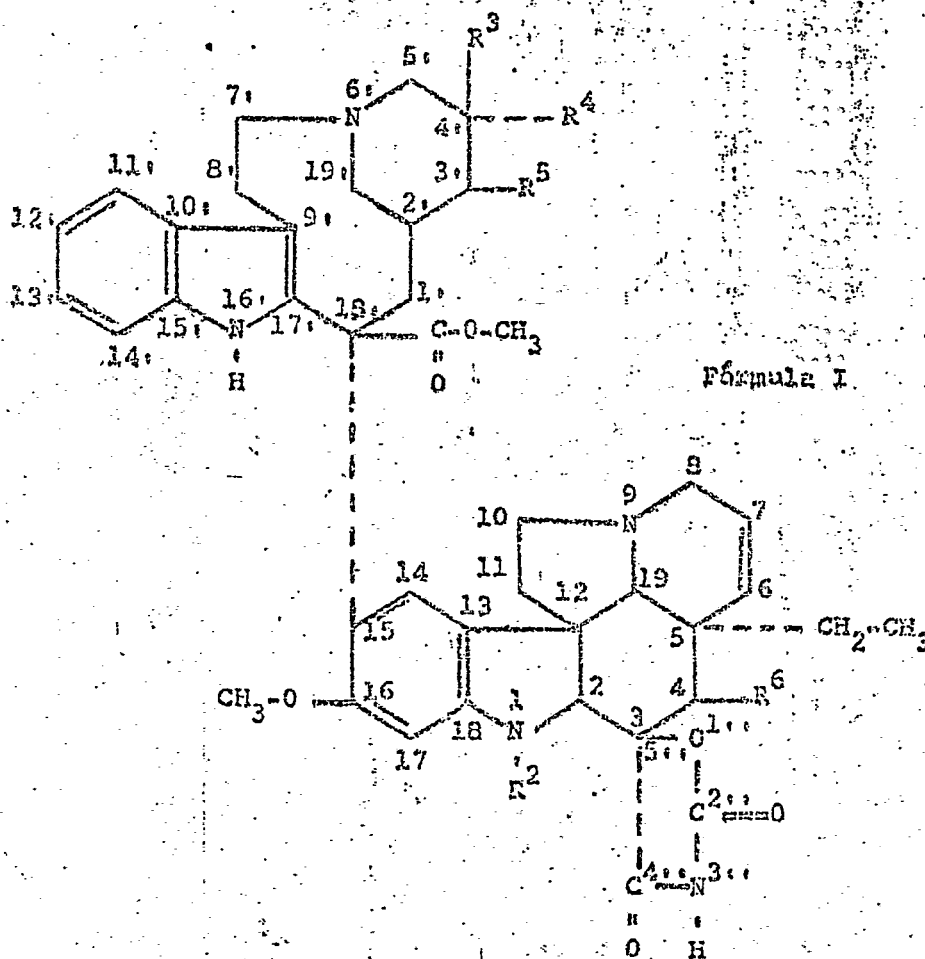
El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1            Esta invención se relaciona con un procedimiento para  
preparar derivados de 3-espiro-5"-oxazolidin-2",4"-diona de  
alcaloides de la Vinca que son útiles como agentes contra  
los tumores.

5            La invención proporciona un procedimiento para prepara  
una espirooxazolidindiona de la fórmula



30  $R^2$  es H,  $CH_3$  o CHO;

cualquiera de  $R^3$  y  $R^4$ , cuando se toman individualmente, es H  
o OH y la otra es  $C_2H_5$  y  $R^5$  es H;

o  $R^4$  y  $R^5$ , tomadas juntas, forman un anillo de epóxido y  $R^3$   
es  $C_2H_5$ ; y

1 R<sup>6</sup> es OH o O-C-CH<sub>3</sub>;

caracterizado por hacer reaccionar una indoldihidroindoldio-  
na dímica de la fórmula

5

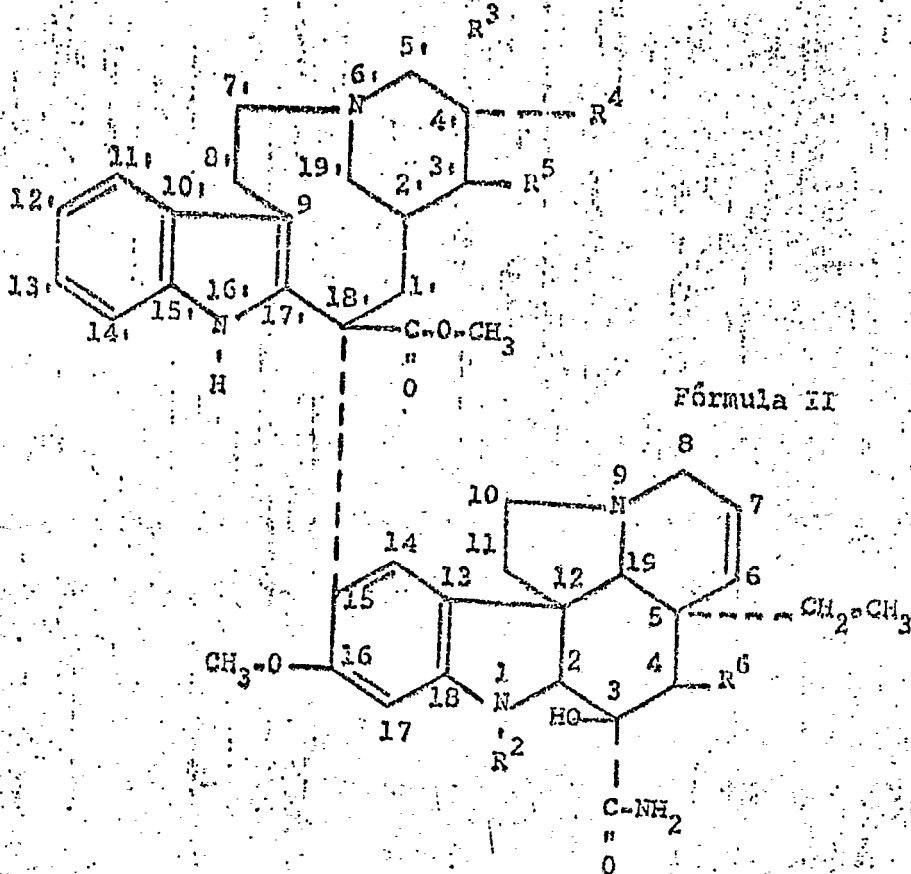
10

15

20

25

30



en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el mismo significado que se dió anteriormente;

con carbonato de dimetilo en presencia de hidruro de sodio.

En las fórmulas anteriores el término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye grupos alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, n-butilo, isopropilo, sec-butilo y t-butilo, y el término "alquénilo de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>" incluye alilo, metililo y crotilo.

Se ha encontrado que varios alcaloides que se presentan en forma natural obtenibles de la Vinca rosea son activos

1 en el tratamiento de tumores malignos experimentales en los  
animales. Entre estos se encuentran la leurosina (Patente de  
los Estados Unidos No. 3.370,057), la vincaleukoblastina  
5 (vinblastina) que se denomina en lo sucesivo como VLB (Patente  
de los Estados Unidos No. 3.097.137), la leuroformina (Pa-  
tente Belga No. 811.110); la leurosidina (vinrosidina) y la  
leurocristina (vincristina) (ambas en la Patente de los Esta-  
dos Unidos No. 3.205.220); la deoxi VLB "A" y "B", Tetrahe-  
10 dron Letters, 783 (1958); la 4-desacetoxivinblastina (Patente  
de los Estados Unidos No. 3.954.773; la 4-desacetoxi-3'-  
hidroxivinblastina (Patente de los Estados Unidos No. 3.944.554)  
la leuroclobina (Patente de los Estados Unidos No. 3.890.325)  
y la vincadiolina (Patente de los Estados Unidos 3.887,565).  
Dos de estos alcaloides, la VLB y la vincristina, ahora son  
15 vendidos como medicamentos para el tratamiento de tumores ma-  
lignos, particularmente las leucemias y enfermedades relacio-  
nadas en los seres humanos. La vincristina es el agente más  
activo y útil en el tratamiento de leucemias pero también es  
el menos abundante de los alcaloides anti-neoplásticos de  
20 Vinca rosea. Estos alcaloides ordinariamente se administran  
por la vía i.v.

La modificación química de los alcaloides de la Vinca  
se ha limitado. En primer lugar, las estructuras moleculares  
involucradas son extremadamente complejas, y son difíciles  
25 de desarrollar las reacciones químicas que afectan un grupo  
funcional específico de la molécula sin cambiar otros grupos.  
En segundo lugar, los alcaloides que carecen de propiedades  
quimioterapéuticas deseables han sido recuperados o produci-  
dos de fracciones o alcaloides de Vinca rosea, y una determi-  
30 nación de sus estructuras ha conducido a la conclusión de

1 que estos compuestos están estrechamente relacionados con  
los alcaloides activos. La actividad anti-neoplástica parece  
estar limitada a estructuras muy específicas, y las oportuni-  
dades de obtener medicamentos más activos mediante la modifi-  
5 cación de estas estructuras parece ser ligera. Entre las mo-  
dificaciones con éxito de los alcaloides fisiológicamente ac-  
tivos ha estado la preparación de la dihidro VLB (Patente de  
los Estados Unidos No. 3.352.868) y la sustitución del grupo  
acetilo en C-4 (carbono 4 del sistema de anillo del alcaloi-  
10 de de Vinca-véase la estructura numerada que se da a conti-  
nuación) con un grupo alcanilo superior o con grupos acilo  
no relacionados. (Véase la Patente de los Estados Unidos No.  
3.392.173). Varios de estos derivados son capaces de prolongar  
la vida de ratones inoculados con leucemia P1534. Uno de  
15 los derivados en los cuales un grupo cloracetilo sustituye  
el grupo acetilo en C-4 de la VLB también es un intermediario  
útil para la preparación de compuestos de VLB estructuralmen-  
te modificados en donde un grupo N,N-dialquilglicilo sustitu-  
ye el grupo acetilo en C-4 de la VLB (Véase la Patente de  
20 los Estados Unidos No. 3.387.001). También se han preparado  
derivados de carboxamida en C-3 de VLB, vincristina, vinca-  
diolina, etc., y se ha encontrado que son activos como agen-  
tes contra los tumores (Patente Belga No. 813.168). Estos  
compuestos son extremadamente interesantes debido, por ejem-  
25 plo, a que las 3-carboxamidas de VLB son más activas contra  
el sarcoma osteogénico de Ridgeway y el linfosarcoma de  
Gardner que lo que es la VLB de la cual se derivan. Algunos  
de los derivados de amida verdaderamente se aproximan a la  
actividad de la vincristina contra estos tumores. Una de es-  
30 tas amidas, la carboxamida en C-3 de 4-desacetil VLB o vinde

1       sina, ordinariamente se encuentra en ensayos clínicos en seres humanos y se ha encontrado activa en ciertas leucemias. En los seres humanos, aparece que la vindesina tiene menos neurotoxicidad que la vincristina.

5               Uno de los principales problemas médicos es el tratamiento y cuidado de las enfermedades neoplásticas en los seres humanos. Hay una variedad de estas enfermedades y se encuentra una especificidad considerable en los compuestos que tienen actividad contra las diferentes enfermedades. Una pequeña modificación en la estructura del compuesto puede afectar tanto la especificidad como la actividad. Estos nuevos derivados de la Vinca son nuevas armas bienvenidas en el arsenal de los quimioterapistas que buscan nuevos métodos para el tratamiento de enfermedades neoplásticas.

15              Los compuestos de la fórmula I anterior pueden describirse genéricamente como derivados de VLB en donde  $R^6$  es acetoxi,  $R^2$  es metilo,  $R^3$  es hidroxilo,  $R^4$  es etilo y  $R^5$  es H, de vincristina en donde  $R^6$  es acetoxi,  $R^2$  es formilo,  $R^3$  es hidroxilo,  $R^4$  es etilo y  $R^5$  es H, como derivados de desmetil VLB (también conocida como desformilvincristina) en donde  $R^6$  es acetoxi,  $R^2$  es hidrógeno,  $R^3$  y  $R^4$  son hidroxilo y etilo, respectivamente, y  $R^5$  es H, de leurosina en donde  $R^6$  es acetoxi,  $R^2$  es metilo,  $R^3$  es etilo,  $R^4$  es hidroxilo y  $R^5$  es H, de Deoxi VLB "A", en donde  $R^6$  es acetoxi,  $R^2$  es metilo,  $R^3$  y  $R^5$  son H y  $R^4$  es etilo; de Deoxi VLB "B" en donde  $R^6$ ,  $R^2$  y  $R^5$  son lo mismo que en Deoxi VLB "A" pero  $R^3$  es etilo y  $R^4$  es hidrógeno, de leurosina en donde  $R^6$  es acetoxi,  $R^2$  es metilo,  $R^3$  es etilo y  $R^4$  y  $R^5$  tomadas juntas forman un anillo de alfa-epóxido o de leuroformina, el compuesto correspondiente en donde  $R^2 = CHO$ . Los compuestos de esta invención se han

1 denominado como derivados de 3-espiro-5"-oxazolidindiona del  
alcaloide particular enumerado en lo que antecede; por ejem-  
plo, una oxazolidindiona derivada de VLB sería denominada co-  
mo 3-espiro-5"-oxazolidin-2"-4"-diona de 3-descarbometoxi-3-  
5 deshidroxi VLB. De acuerdo con lo mencionado anteriormente,  
se forma un compuesto espiro en donde el átomo de carbono  
del espiro es el carbono 3 del sistema anular del alcaloide  
Vinca y el carbono 5" del sistema anular de la oxazolidindio-  
na. Al mencionar los compuestos de esta invención sistemáti-  
camente, los términos "3-descarbometoxi-3-deshidroxi" han si-  
10 do utilizados para indicar que el grupo carbometoxi y el gru-  
po hidroxí en la posición 3 han sido reemplazados por (o in-  
corporados en) el anillo de oxazolidina. Con objeto de sim-  
plificar la mención de los compuestos de esta invención, sin  
15 embargo, se omitirá el término "3-descarbometoxi-3-deshidroxi"  
ya que se entenderá que la presencia del anillo de oxazolidi-  
na en cada uno de los compuestos ha reemplazado los grupos  
hidroxí y carbometoxi en el carbono 3 en el alcaloide de Vin-  
ca. Por lo tanto, se entenderá que cada mención en la presen-  
20 te de una oxazolidindiona contendrá implícitamente los térmi-  
nos "3-descarbometoxi-3-deshidroxi".

Los ácidos no tóxicos útiles para formar sales de adi-  
ción de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos  
de esta invención incluyen sales derivadas de ácidos inorgá-  
25 nicos tales como: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido  
fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhí-  
drico, ácido nitroso, ácido fosforoso y similares, así como  
también sales de ácidos orgánicos no tóxicos incluyendo los  
mono- y di-carboxilatos alifáticos, alcanosatos fenilo susti-  
30 tuídos, hidroxialcanosatos y alcandioatos, ácidos aromáticos,

1 ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Dichas sales  
farmacéuticamente aceptables incluyen de esta manera el sul-  
fato, el piro sulfato, el bisulfato, el sulfito, el bisulfito,  
5 el nitrato, el fosfato, el fosfato monoácido, el fosfato diá-  
cido, el metafosfato, el pirofosfato, el cloruro, el bromuro,  
el yoduro, el acetato, el propionato, el decanoato, el capri-  
lato, el acrilato, el formiato, el isobutirato, el caprato,  
el heptanoato, el propiolato, el oxalato, el malonato, el  
succinato, el suberato, el sebacato, el fumarato, el maleato,  
10 el butin-1,4-dioato, el hexin-1,6-dioato, el benzoato, el  
clorobenzoato, el metilbenzoato, el dinitrobenzoato, el hi-  
droxibenzoato, el metoxibenzoato, el ftalato, el tereftalato,  
los bencensulfonatos, el toluensulfonato, el clorobencensul-  
fonato, el xilensulfonato, el fenilacetato, el fenilpropiona-  
15 to, el fenilbutirato, el citrato, el lactato, el 2-hidroxi-  
butirato, el glicolato, el malato, el tartrato, el metanosul-  
fonato, el propanosulfonato, el naftalen-1-sulfonato, el naf-  
talen-2-sulfonato y sales similares.

20 Al llevar a cabo el procedimiento de la invención se  
suspende hidruro de sodio en un disolvente orgánico inerte  
tal como tetrahidrofurano y el alcaloide de Vinca de fórmula  
II se agrega a la suspensión, seguido por el carbonato de di-  
metilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambien-  
te hasta que sustancialmente se completa la formación de la  
25 oxazolidindiona. La separación del disolvente produce la oxa-  
zolidindiona como un residuo que puede purificarse posterior-  
mente, por ejemplo, mediante cromatografía. Otros disolven-  
tes que pueden utilizarse en la reacción anterior incluyen  
dicloruro de metileno, cloroformo y similares.

30 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R

1 es H se preparan de preferencia por medio del siguiente procedimiento alternativo.

5 Por ejemplo, se hace reaccionar vindesina con carbonato de dimetilo en presencia de hidruro de sodio. El producto de esta reacción tiene un anillo de espirooxazolidindiona no sustituido pero también tiene un grupo hidroxilo en lugar de un grupo acetoxi en C-4. La reacción de este compuesto con 1 mol de anhídrido acético bajo condiciones de reacción moderadas produce un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior en donde R<sup>6</sup> es acetoxi.

10 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los derivados de 3-espiro-5"-oxazolidin-2",4"-diona de aquellos alcaloides de Vinca que son representados por la fórmula I se preparan mezclando una solución de la base libre alcaloidal con 1 mol del ácido no tóxico deseado en un disolvente inerte. Si la sal es soluble, se recupera mediante evaporación del disolvente a vacío. Si la sal es insoluble en el medio de reacción, se precipitará y se recogerá mediante filtración. Algunas de las sales inorgánicas se preparan por medio de un procedimiento un poco diferente. Por ejemplo, la sal sulfato se prepara disolviendo una base libre de acuerdo con la fórmula I anterior en una cantidad mínima de un disolvente orgánico polar tal como etanol y luego ajustando el pH de esta solución a aproximadamente 4.0 mediante la adición a gotas de ácido sulfúrico acuoso en etanol al 2%. La sal sulfato se recupera mediante evaporación de los disolventes hasta sequedad. La sal clorhidrato puede prepararse en forma similar añadiendo una solución alcohólica de HCl a una solución alcohólica de la base libre. Las sales de adición de ácido preparadas en la forma anterior pueden puri-

15

20

25

30

1     ficarse por medio de técnicas bien conocidas tales como cro-  
matografía o recristalización.

5     Los materiales de partida de carboxamida en C-3 de la  
fórmula II se derivan por medio del procedimiento de la Pa-  
tente Belga No. 813.018 anteriormente citada, a partir de al-  
caloides ya sea aislados de las hojas de la planta Vinca ro-  
sea tal como VLB, vincristina, leurosidina, leurosina, leuro-  
formina, deoxi VLB "A" y "B" o, cuando R<sup>6</sup> en la fórmula II  
es OH, preparados por medio de hidrólisis ácida del compues-  
to correspondiente en donde R<sup>6</sup> es  $\text{-O-C-CH}_3$ . El compuesto 4-  
10     desacetilo puede reacetilarse si se desea en C-4 por medio  
del procedimiento de Margrove, Lloydia, 27, 340 (1964) o me-  
diante acetilación bajo condiciones moderadas utilizando 1  
mol de anhídrido acético. Los materiales de partida represen-  
15     tados por la fórmula II en donde R<sup>2</sup> es H o formilo, con la  
excepción de la vincristina, la N-desformilleurocristina, la  
N-desformilleuroformina, y la leuroformina, las cuales se ob-  
tienen de las hojas de la Vinca rosea, se preparan oxidando  
el grupo 1-metilo de la Deoxi VLB "A" o "B", etc., con óxido  
20     de cromo en ácido acético glacial a una temperatura de -60°C,  
para producir una mezcla de compuestos en donde R<sup>2</sup> es H o for-  
milo, de acuerdo con el procedimiento señalado en la Patente  
de los Estados Unidos 3.899.493. Los compuestos en donde R<sup>2</sup>  
es H pueden formilarse o los compuestos en donde R<sup>2</sup> es formi-  
25     lo pueden desformilarse.

Esta invención se ilustra adicionalmente por medio de  
los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

PREPARACION DE 3-ESPIRO-5"-OXAZOLIDIN-2",4"-DIONA DE VLB

30

Se prepara una suspensión de 208.0 mg. de hidruro de

1 sodio (como una dispersión en aceite al 50%) en 20 ml. de tetrahydrofurano. Se agregan a la misma 200.9 mg. de vindesina (carboxamida en C-3 de VLB). Después de que la solución se ha agitado a temperatura ambiente durante 25 minutos, se agregan 4.0 ml. de carbonato de dimetilo. La mezcla de reacción luego se agita a temperatura ambiente durante 4.5 horas después de cuyo tiempo se separan mediante evaporación los constituyentes volátiles. Se agrega agua y la solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico diluido. La capa ácida se extrae tres veces con dicloruro de metileno y los extractos de dicloruro de metileno se descartan. La capa acuosa luego se hace básica con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La 3-espiro-5"-oxazolidin-2",4"-diona de VLB, que es insoluble en la capa básica, se separa y se extrae con 4 porciones de dicloruro de metileno. Los extractos de dicloruro de metileno se combinan y el disolvente se separa mediante evaporación. El residuo que pesa 98.4 mg. se somete a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando un sistema disolvente de acetato de etilo y metanol, 1:1. Se observan cuatro bandas, la cuarta banda comprende la 3-espiro-5"-oxazolidin-2",4"-diona de 4-desacetil VLB. La banda se separa mecánicamente y se eluye de la sílice. La evaporación del disolvente de elución produce un residuo que pesa 10.9 mg. con las siguientes características físicas. Resonancia magnética nuclear en deutereocloroformo; delta a 0.90, 2.87, 3.57, 3.65, 3.84, 3.95, 5.5-6.0, 6.08, 8.5. Espectro infrarrojo, máximos a 3680, 3470, 1810, 1735, 1620, 1505, 1460, 1435, 1335, 1010, 910  $\text{cm}^{-1}$ . Espectro molecular; iones a 807, 793, 763, 749, 718, 706, 692, 690, 634, 434, 422, 408, 355, 351, 325, 323, 297, 295, 269, 268, 187, 167, 154, 149 y 135. Iones moleculares

1 de la desorción de campo; 779, 753, 735.

5 Las oxazolidindionas que no tienen un sustituyente en el nitrógeno del anillo pueden existir en formas tautoméricas en donde el hidrógeno en el nitrógeno del anillo puede enolizarse con cualquiera de los grupos carbonilo presentes en el anillo para formar una hidroxioxazolinona. Más específicamente, una oxazolidin-2,4-diona puede tautomerizarse a una 2-hidroxi-2-oxazolin-4-ona o a una 4-hidroxi-3-oxazolin-2-ona. Se cree que el producto de la reacción anterior contiene por lo menos dos de tales formas tautoméricas si no es que las tres.

10

EJEMPLO 2

PREPARACION DE SALES

15 Las sales de las oxazolidindionas de la fórmula I se preparan como sigue:

La base libre se disuelve en una cantidad mínima de etanol. El pH se disminuye a  $4.0 \pm 0.2$  mediante la adición a gotas de ácido sulfúrico en etanol al 2 por ciento. El pH se determina tomando una alícuota de 2 gotas, diluyendo la gota a 1 ml. con agua y luego determinando el pH utilizando un medidor del pH. La solución etanólica ácida se evapora hasta sequedad. El residuo que comprende la sal sulfato puede recristalizarse en metanol o en etanol si se desea.

20

25 Los compuestos de esta invención han mostrado ser activos contra tumores transplantados en ratones in vivo y para inducir la detención de la metafase en células de ovarios de hámster chinos mantenidas en cultivo de tejido. Para demostrar la actividad de los medicamentos de esta invención contra tumores transplantados en ratones, se utiliza un tratamiento que involucra la administración del medicamento,

30

1 usualmente por la vía intraperitoneal, a un nivel de dosis  
dado durante 7 a 10 días después de la inoculación con el tu  
mor.

5 La siguiente Tabla 1 da los resultados de varios expe  
rimentos en los cuales se trataron con éxito ratones que lle  
van tumores transplantados con un compuesto de esta inven  
ción. En la Tabla, la columna 1 da el nombre del compuesto;  
la columna 2, el tumor transplantado (B<sup>16</sup> es un melanoma);  
la columna 3, el nivel de dosis o la escala de nivel de do  
10 sis y el número de días en que se administró la dosis; la co  
lumna 4, la vía de administración (IP es intraperitoneal), y  
la columna 5, el porcentaje de inhibición del desarrollo del  
tumor o el porcentaje de prolongación del tiempo de supervi  
vencia.

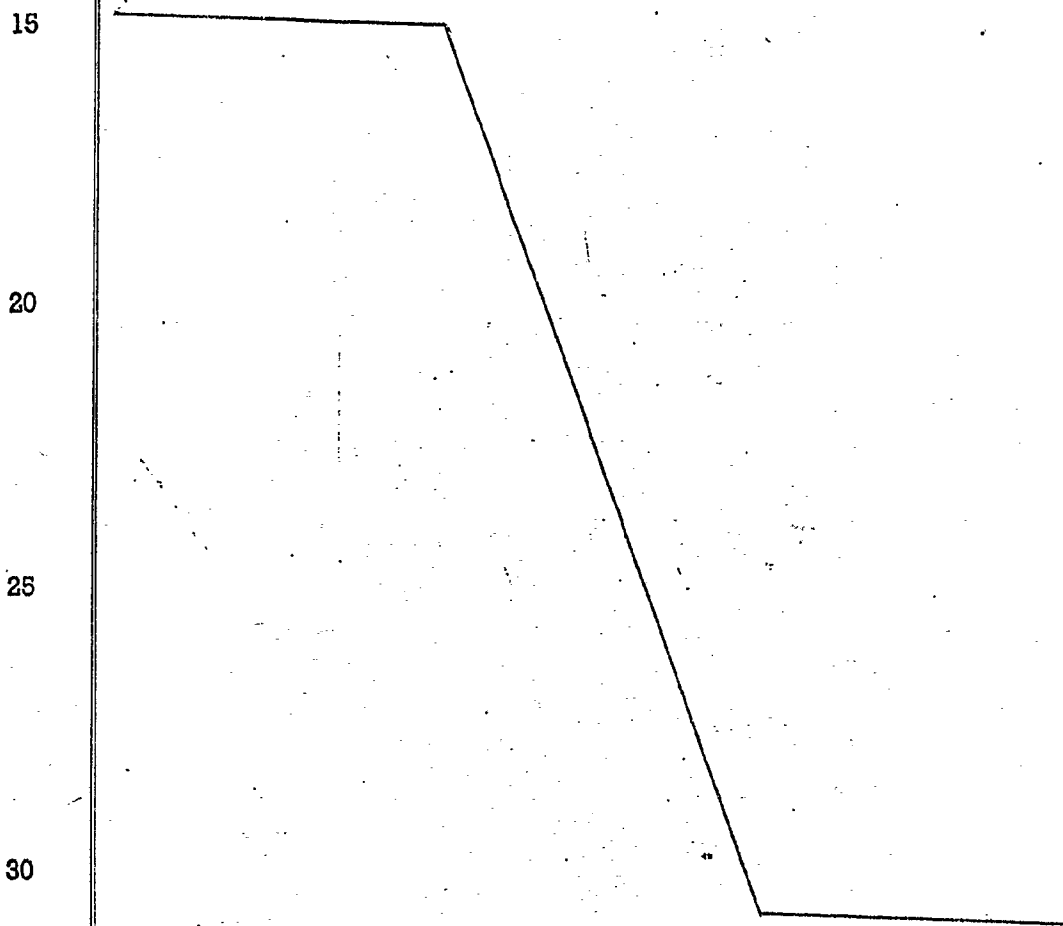


TABLA 1

<u>Compuesto</u>	<u>Tumor</u>	<u>Dosis</u> <u>mg./kg. x días</u>	<u>Vía</u>	<u>Porcentaje de Inhibición</u> <u>o Prolongación del Tiem-</u> <u>po de Supervivencia</u>
3-espino-5"-oxazolidin- 2",4"-diona de VLB	B16	0.2-0.8 x 10	IP	62-92% (0-3 sobrevivien- tes indefinidos)*

\* Sobrevivieron durante 60 días hasta el final de la prueba.

1

5

10

15

20

25

30

1

5

TABLA 1

<u>Compuesto</u>	<u>Tumor</u>	<u>Dosis</u> <u>mg./kg. x días</u>
3-espiro-5"-oxazolidin- 2",4"-diona de VLB	B16	0.2-0.8 x 10

10

15

\* Sobrevivieron durante 60 días hasta el final de la prueba

20

25

30

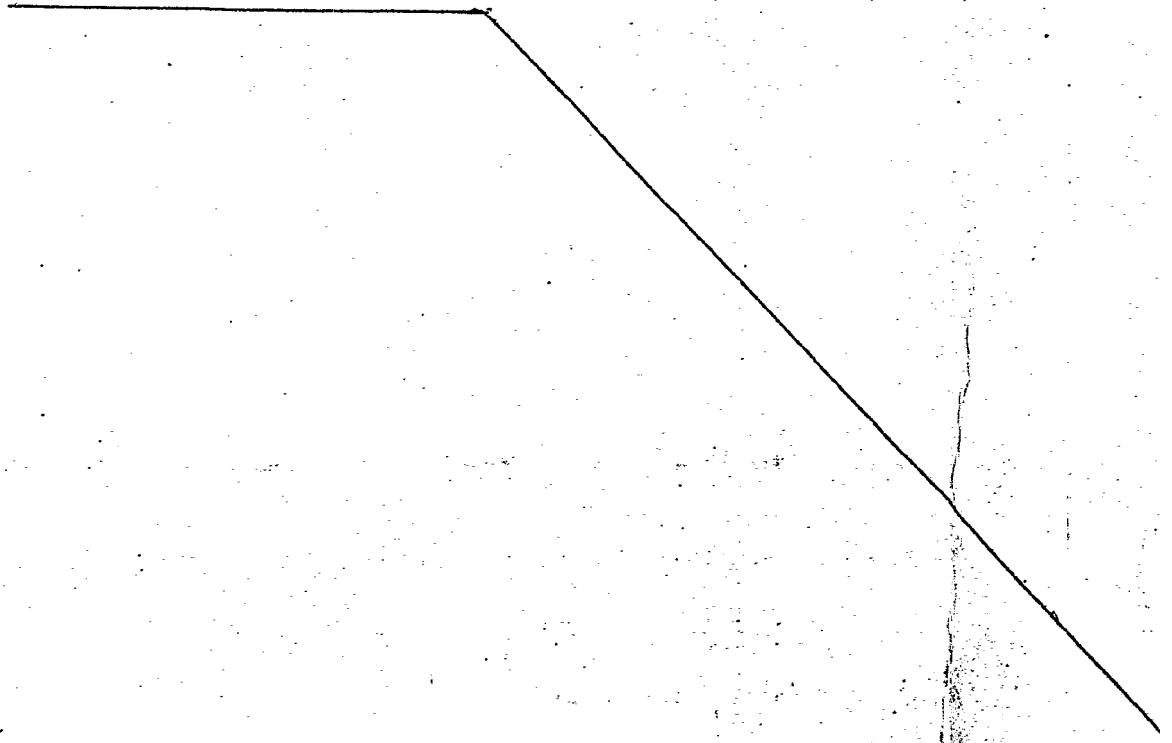
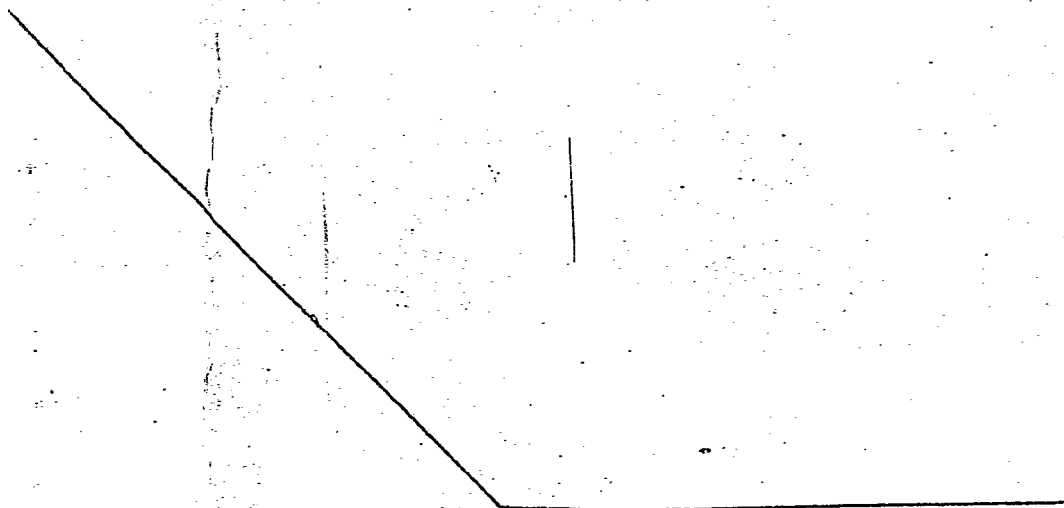


TABLA 1

<u>Dosis</u> <u>mg./kg. x días</u>	<u>Vía</u>	<u>Porcentaje de Inhibición</u> <u>o Prolongación del Tiem-</u> <u>po de Supervivencia</u>
0.2-0.8 x 10	IP	62-92% (0-3 sobrevivien- tes indefinidos)*

sta el final de la prueba.

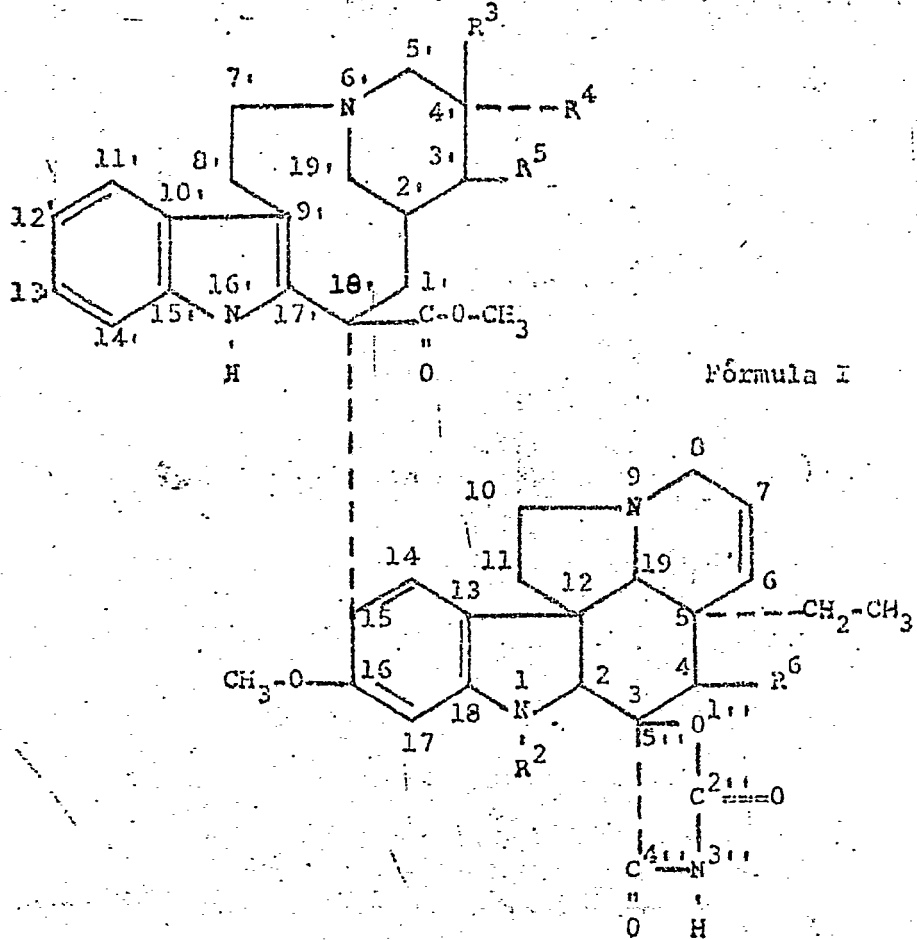


1 Al utilizar las nuevas oxazolidindionas de esta inven  
ción como agentes contra los tumores en mamíferos, pueden em  
plearse o bien la vía de administración parenteral o bien la  
vía oral. Para la dosificación oral, se mezcla una cantidad  
5 adecuada de una sal farmacéuticamente aceptable de una base  
de acuerdo con las fórmulas I, formada con un ácido no tóxi-  
co con almidón u otro excipiente, y la mezcla se coloca en  
cápsulas de gelatina telescópicas, conteniendo cada una de  
7.5 a 50 mg. de ingredientes activos. De manera semejante,  
10 una sal farmacéuticamente aceptable puede mezclarse con almi-  
dón, un aglutinante y un lubricante y la mezcla comprimirse  
en tabletas conteniendo cada una de 7.5 a 50 mg. de sal. Las  
tabletas pueden marcarse si se van a utilizar dosis dividi-  
das o inferiores. Con la administración parenteral, se pre-  
15 fiere la vía intravenosa aunque con mamíferos más pequeños  
tales como los ratones, se utiliza la vía intraperitoneal.  
Para la administración parenteral, se emplean soluciones iso-  
tónicas que contienen de 1 a 10 mg./ml. de una sal de una  
oxazolidindiona de la fórmula I. Los compuestos se adminis-  
20 tran a un régimen de 0.01 a 1 mg./kg. y, de preferencia, de  
0.1 a 1 mg./kg. de peso de cuerpo del mamífero una o dos ve-  
ces a la semana, o cada dos semanas dependiendo en ambos ca-  
sos de la actividad y la toxicidad del medicamento. Un méto-  
do alternativo para llegar a una dosis terapéutica, se basa  
25 en el área superficial del cuerpo, con una dosis en la esca-  
la de 0.1 a 10 mg./metro cuadrado de superficie de cuerpo del  
mamífero cada 7 ó 14 días.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar una espirooxazolidindiona de la fórmula I



$R^2$  es H,  $CH_3$  o  $CHO$ ;

cualquiera de  $R^3$  y  $R^4$ , cuando se toman individualmente, es

H o OH y la otra es  $C_2H_5$  y  $R^5$  es H;

o  $R^4$  y  $R^5$ , tomadas juntas, forman un anillo de epóxido y  $R^3$

es  $C_2H_5$ ; y

$R^6$  es OH o  $O-C(=O)-CH_3$ ;

caracterizado por hacer reaccionar una indoldihidroindoldiona dimérica de la fórmula

1

5

10

15

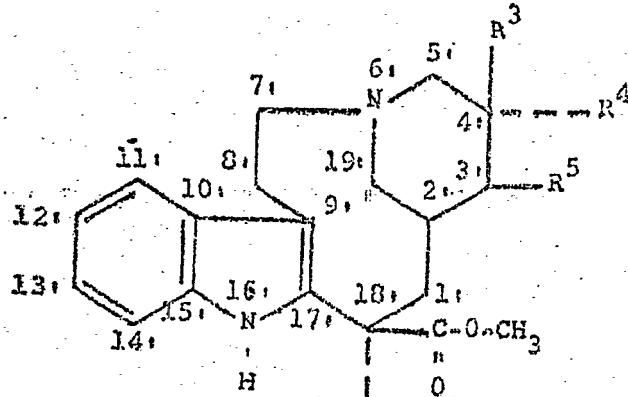
20

25

30

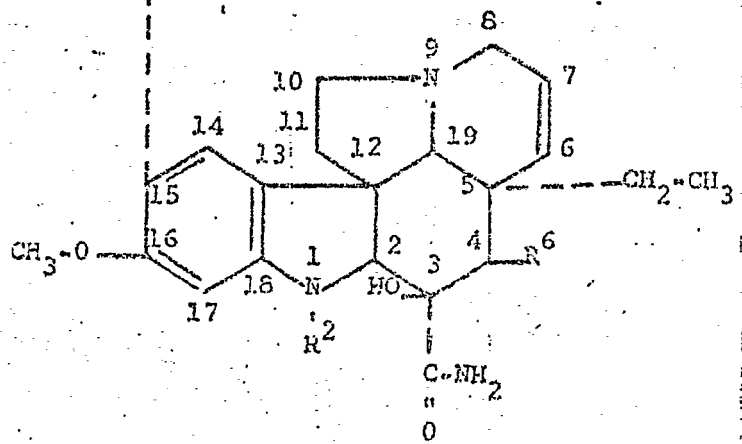
1

5



Fórmula II

10



15

en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen el mismo significado que se dió anteriormente;

20

con carbonato de dimetilo en presencia de hidruro de sodio.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 3-espiro-5"-oxazolidin-2",4"-diona de VLB, caracterizado por hacer reaccionar vendesina con carbonato de dimetilo en presencia de hidruro de sodio.

25

3.- Se reivindica por último como objeto sobre el - que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA ESPIROOXAZOLIDINDIONA.

30

