



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 264 214 A5

4(51) C 07 D 491/107  
C 07 D 235/02

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

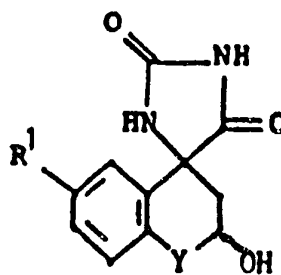
|      |                       |      |          |      |          |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | AP C 07 D / 309 079 0 | (22) | 27.05.86 | (44) | 25.01.89 |
| (31) | 738924                | (32) | 29.05.85 | (33) | US       |

(71) siehe (73)  
 (72) Lipinski, Christopher A., US  
 (73) Pfizer Inc., New York, US  
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Spiroimidazolidinen

(55) Herstellungsverfahren, Spiro-Verbindungen,  
 Imidazolin-Derivate, Behandlung bei Diabetes mellitus,  
 Aldosereduktase-Hemmer

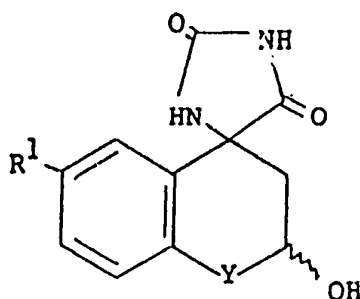
(57) Verfahren zur Herstellung von Spiroimidazolidinen der  
 Formel und von pharmazeutisch verwendbaren Salzen  
 davon, worin R<sup>1</sup> Fluor, Chlor, Wasserstoff oder Methyl  
 bedeutet und Y die Bedeutung -O- oder -CH<sub>2</sub>- hat, die  
 als Inhibitoren der Aldosereduktase verwendbar sind.  
 Formel



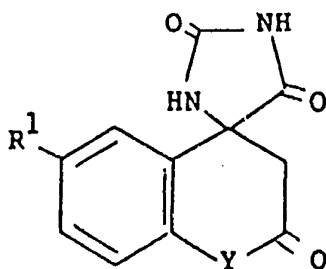
1

# P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Verfahren zur Herstellung von Spiroimidazolidinen der Formel



worin  $R^1$  Fluor, Chlor, Wasserstoff oder Methyl bedeutet und Y die Bedeutung -O- oder -CH<sub>2</sub> hat, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



- 27 -

in der R<sup>1</sup> und Y die angegebene Bedeutung haben, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel mit Diisobutylaluminiumhydrid umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionstemperatur -78 bis -40 °C beträgt und das reaktionsinerte Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist.

## Verfahren zur Herstellung von Spiroimidazolidinen

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Spiroimidazolidine, die bei der Behandlung von gewissen, auf Diabetes mellitus basierenden chronischen Komplikationen nützlich sind, wie diabetische Katarakte, Retinopathie und Neuropathie, pharmazeutische Präparate enthaltend solche Verbindungen und eine Methode zur Verwendung dieser Verbindungen.

### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

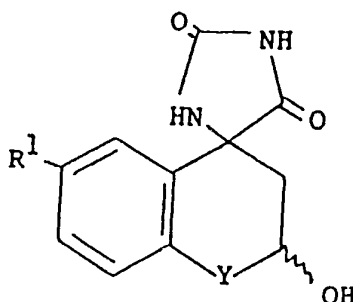
In der Vergangenheit wurden verschiedene Versuche gemacht, wirkungsvollere orale antidiabetische Mittel zu schaffen. Im allgemeinen haben diese Anstrengungen die Synthese neuer organischer Verbindungen, insbesondere Sulfonylharnstoffe, und die Bestimmung ihrer Fähigkeit, den Blutzuckerspiegel bei ihrer oralen Verabreichung wesentlich zu senken, zur Folge gehabt. Es ist jedoch wenig über die Wirkung organischer Verbindungen zur Verhütung oder Linderung von chronischen Komplikationen bei Diabetes, wie diabetische Katarakte, Neuropathie und Retinopathie, bekannt. Das US Patent No. 3 821 383 offenbart Aldosereduktase-Hemmer, wie 1,3-Dioxo-1H-benz/d,e/-isochinolin-2(3H)-essigsäure und Derivate davon, die bei der Behandlung dieser Zustände nützlich sind. Das US Patent 4 117 230 lehrt die Verwendung gewisser Hydantoine als Aldosereduktasehemmer zur Behandlung von Diabetes-Komplikationen. Solche Aldosereduktase-Hemmer wirken durch die Hemmung der Aktivität des Enzyms Aldosereduktase, das vor allem für die Regulierung der Reduktion von Aldosen, wie Glukose und Galaktose, zu den entsprechenden Polyolen,

wie Sorbit und Dulcitol, beim Menschen und bei anderen Tieren verantwortlich ist. Auf diese Weise werden unerwünschte Akkumulationen von Dulcitol in den Linsen von galaktosämischen Patienten und von Sorbit in den Linsen, peripheren Nervensträngen und Nieren von verschiedenen Diabetespatienten verhütet oder reduziert. Demgemäss sind solche Verbindungen als Aldosereduktase-Hemmer zur Kontrolle von gewissen chronischen Diabetes-Komplikationen von therapeutischem Wert, eingeschlossen solche okularer Natur, da es in der Fachwelt bekannt ist, dass die Anwesenheit von Polyolen in der Augenlinse zur Kataraktbildung unter gleichzeitigem Verlust der Linsenklarheit führt.

Beta-Carbonyl-Analoga der hier beanspruchten Verbindungen sind in meiner hängigen U.S. Anmeldung S.N. 545 450, angemeldet am 28. Oktober 1983, offenbart.

#### Ziel der Erfindung

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Spiroimidazolidine der Formel:



- 3 -

und die pharmazeutisch verwendbaren Salze davon, worin  $R^1$  Fluor, Chlor, Wasserstoff oder Methyl bedeutet und Y die Bedeutung -O- oder  $-CH_2-$  hat.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen auf Basis von Formel 1 sind solche, worin Y die Bedeutung O hat. Besonders bevorzugt ist die Verbindung, worin  $R^1$  Fluor ist.

Als Teil der vorliegenden Erfindung werden auch pharmazeutische Präparate umfasst, die ein pharmazeutisch verwendbares Trägermaterial und eine Verbindung der Formel 1 enthalten, wobei das Gewichtsverhältnis von pharmazeutisch verwendbarem Trägermaterial zu dieser Verbindung im Bereich von 1:4 bis 20:1 liegt.

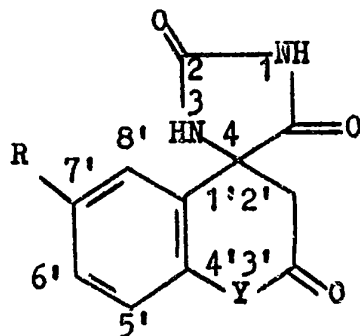
Die vorliegende Erfindung umfasst ausserdem eine Methode zur Behandlung von Diabetes-Patienten zur Verhütung oder Linderung von chronischen okularen oder neuritischen, mit Diabetes verbundenen Komplikationen, indem man diesen Diabetes-Patienten eine lindernde oder prophylaktisch wirksame Menge an Verbindung der Formel 1 verabreicht.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

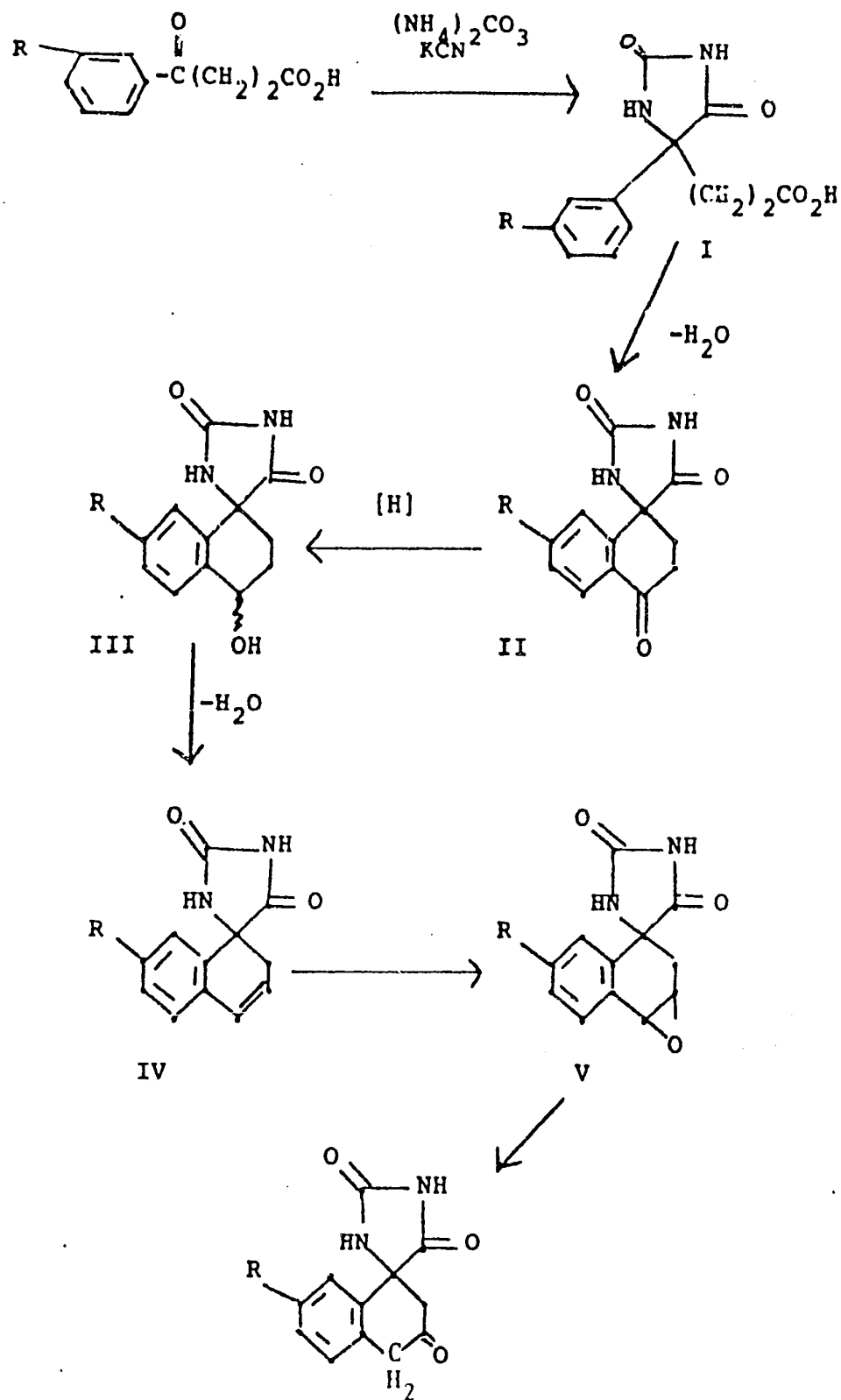
Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung von Spiroimidzolidinen bereitzustellen, um wirkungsvollere orale antidiabetische Mittel zur Verfügung zu stellen. Die Verbindungen der Formel 1 ( $Y = O$  oder  $CH_2$ ) werden durch Reduktion der entsprechenden Carbonyl-Verbindung unter Verwendung eines Aluminiumhydrid-Reduktionsmittels, vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid, hergestellt. In der Praxis wird die entsprechende Carbonyl-Verbindung mit einem Überschuß des Reduktionsmittels in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer Reaktionstemperatur von  $-78$  bis  $-40$  °C umgesetzt, Nach Beendigung der Reaktion, was etwa 30 - 60 Minuten erfordert, wird die Reaktionsmischung zu 10%iger Salzsäure zugesetzt und das Produkt, welches aus einer Mischung der epimeren Alkohole besteht, abfiltriert und mit einem mit Wasser unmischbaren Lösungsmittel, wie Äthylacetat, extrahiert. Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie.

### Herstellung der als Ausgangsverbindungen verwendeten Carbonylverbindungen

Spiro-Verbindungen der folgenden Formel 2, worin Y die Bedeutung von  $-CH_2-$  hat, weisen das folgende Numerierungssystem auf:



Sie werden gemäss den folgenden Reaktionsstufen hergestellt:





In der ersten Stufe bewirkt die Behandlung von einem Mol der geeigneten m-substituierten Benzoylpropionsäure mit zehn Molen Ammoniumcarbonat und zwei Molen Kaliumcyanid in einem wässrigen Medium bei 70°C während 24 Stunden die Bildung des gewünschten Imidazolidin-Zwischenproduktes I.

Die Verbindung I wird durch Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure bei 100°C während 1-2 Stunden zu II cyclisiert.

Reduktion der Carbonylfunktion von II mit einem molaren Ueberschuss von Natriumborhydrid ergibt eine Mischung von isomeren Alkoholen III.

Die Alkohole III werden anschliessend durch Behandlung mit p-Toluolsulfonsäure in zum Rückfluss erhitzten Toluol dehydratisiert, wobei die entsprechenden Dihydronaphthaline IV entstehen.

Epoxydierung von IV mit m-Chlorperbenzoesäure bewirkt die Bildung des Epoxyds V.

Schliesslich bewirkt die Behandlung von V mit etwa zwei Äquivalenten Bortrifluorid-ätherat in einem reaktionsinerten Lösungsmittel die Bildung des Endproduktes 1 ( $X=CH_2$ ).

Die Reaktion wird vorteilhafterweise in der Kälte, üblicherweise bei etwa 0°C durchgeführt. Höhere Temperaturen verkürzen die Reaktionszeit, führen aber zu unerwünschten Nebenprodukten. Bei der bevorzugten Reaktionstemperatur ist die Produktbildung nach etwa einer Stunde vollständig.

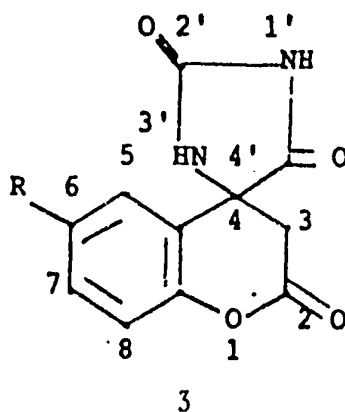
Das bevorzugte Lösungsmittelöl für die Reaktion ist Tetrahydrofuran, obwohl andere Lösungsmittel, die nicht mit den Ausgangsmaterialien und dem Produkt reagieren und die Reaktionspartner bei der Reaktionstemperatur lösen, verwendet werden können.

Nach Abschluss wird die Reaktionsmischung zur Unterbrechung der Reaktion mit Wasser behandelt und das Produkt mit einem mit Wasser unmischbaren Lösungsmittel, wie Toluol, Methylenchlorid oder Aethylacetat, extrahiert.

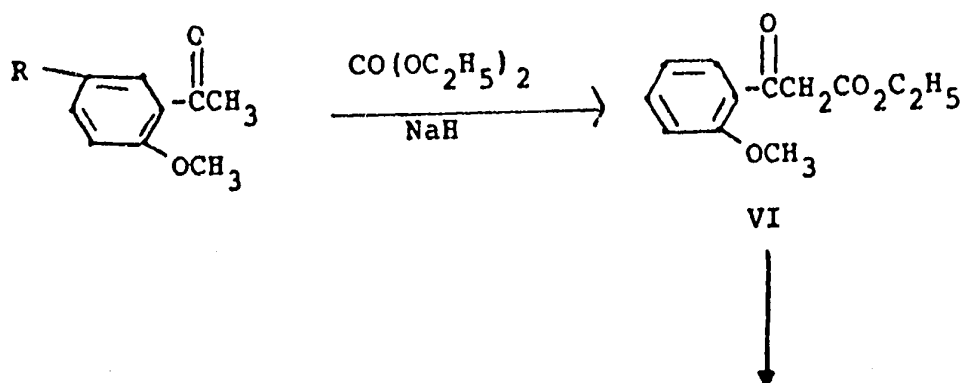
Die Reinigung des Produktes kann durch konventionelle Mittel erfolgen, wie Umkristallisieren oder Chromatographie.

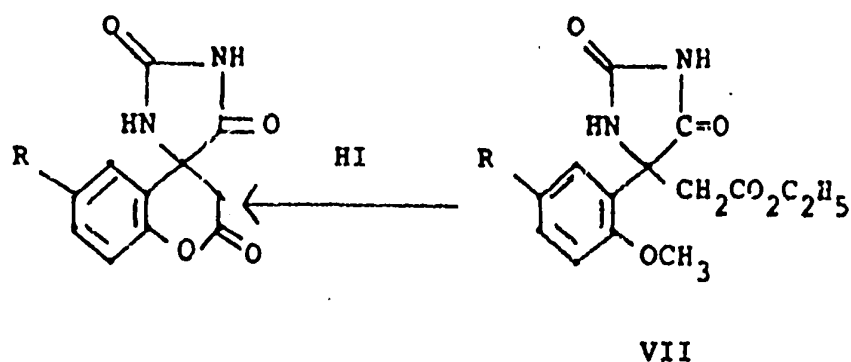
Die als Ausgangsmaterialien für diesen Syntheseweg verwendeten Benzoylpropionsäuren können hergestellt werden durch die Verfahren von Stelter, et al., Chem.Ber., 107, 210 (1974), McEvoy, et al., J. Org. Chem., 38, 4044, (1973) oder Fieser, et al., J. Am. Chem. Soc., 58, 2314, (1936).

Spiroverbindungen der folgenden Formel 3 weisen das folgende Numerierungssystem auf:



Sie werden durch die folgende Reaktionssequenz hergestellt:





In der ersten Stufe wird ein Mol eines o-Methoxyacetophenons mit Diäthylcarbonat in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrid, kondensiert, was das entsprechende Benzoylacetat VI liefert.

Reaktion von VI mit Ammoniumcarbonat und Kaliumcyanid ergibt die Bildung des substituierten Imidazolidin-2,5-dions VII.

Behandlung von VII mit einem Ueberschuss von Jodwasserstoffsäure ergibt die Hydrolyse der o-Methoxygruppe und die Cyclisierung zu 1 (X = O). Diese Reaktion wird bei erhöhten Temperaturen durchgeführt, wobei eine Temperatur von etwa 100°C bevorzugt ist. Es können niedrigere Temperaturen bei verlängerten Reaktionszeiten verwendet werden. Wenn man die bevorzugte Reaktionstemperatur anwendet, ist die Reaktion im wesentlichen in etwa 6-8 Stunden vollständig.

Nach Abschluss wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und das Produkt abfiltriert. Die Reinigung wird durch Chromatographie oder durch Umkristallisieren vorgenommen.

Die Acetophenon-Ausgangsmaterialien können durch bekannte Verfahren hergestellt werden, wie jene von Groggins, "Unit Processes in Organic Chemistry", McGraw-Hill Book Co., New York, 1947, S. 759 - 770.

Wegen des sauren Wasserstoffatoms im spiroheterocyclischen Ring der Verbindungen der Formel 1 können durch konventionelle Methoden Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Kationen erhalten werden. So können diese Salze leicht durch Behandeln der Verbindung der Formel 1 mit einer wässrigen Lösung des gewünschten pharmazeutisch verwendbaren Kations und Eindampfen der erhaltenen Lösung zur Trockene, vorzugsweise unter vermindertem Druck, erhalten werden. Al-

ternativ dazu kann eine Lösung der Verbindung der Formel 1 in einem niederen Alkylalkohol mit einem Alkoxyd des gewünschten Metalls vermischt und die Lösung sodann zur Trockene eingedampft werden. Für diesen Zweck geeignete pharmazeutisch verwendbare Kationen umfassen (sind aber nicht darauf beschränkt) Alkalimetall-Kationen, wie Kalium und Natrium, Ammonium oder wasserlösliche Amin-Additionssalze, wie nieder Alkanolammonium und andere Basensalze mit organischen Aminen, die pharmazeutisch verwendbar sind, und Erdalkalimetallkationen, wie Calcium und Magnesium.

Es ist klar, dass durch die Verwendung des Ausdrucks pharmazeutisch verwendbare Salze in der Beschreibung und in den Ansprüchen sowohl Säureadditionssalze als auch solche mit geeigneten Kationen, wie vorstehend angegeben, umfasst werden sollen.

Die neuen Verbindungen der Formel 1 und deren pharmazeutisch verwendbare Salze sind nützlich als Hemmer des Enzyms Aldosereduktase bei der Behandlung von chronischen Komplikationen des Diabetes, wie diabetischer Katarakt, Retinopathie und Neuropathie. Die Verwendung des Ausdrucks Behandlung in den Ansprüchen und in der Beschreibung soll sowohl die Vorbeugung gegen als auch die Linderung von solchen Zuständen umfassen. Die Verbindung kann behandlungsbedürftigen Patienten auf verschiedenen konventionellen Administrationswegen verabreicht werden, eingeschlossen die orale, parenterale und topische. Im allgemeinen wird man diese Verbindungen oral oder parenteral in Dosierungen zwischen 0.05 und 25 mg/kg Körpergewicht des zu behandelnden Patienten pro Tag, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, verabreichen. Es werden jedoch einige Variationen bei der Dosierung notwendig sein in Abhängigkeit von den Umständen, in denen sich der zu behandelnde Patient befindet. Die für die Verabreichung verantwortliche Person wird jedenfalls die für einen bestimmten Patienten geeignete Dosis festlegen.

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung können allein oder in Kombination mit pharmazeutisch verwendbaren Trägermaterialien in Einzel- oder Mehrfachdosierungen verabreicht werden. Geeignete pharmazeutische Trägermaterialien umfassen inerte feste Verdünnungs- oder Füllmaterialien, sterile wässrige Lösungen und verschiedene organische Lösungsmittel. Die pharmazeutischen Präparate, die man durch das Kombinieren der neuen Verbindungen der Formel 1 mit den pharmazeutisch verwendbaren Trägermaterialien erhält, werden sodann leicht in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht, wie Tabletten, Pulver, Pastillen, Sirups, injizierbare Lösungen u. dgl. Diese pharmazeutischen Präparate können erwünschtenfalls zusätzliche Bestandteile enthalten, wie Geschmacksstoffe, Bindemittel, Excipientien u. dgl. So kann man für die orale Verabreichung bei Tabletten, die verschiedene Excipientien, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat, enthalten, verschiedene Sprengmittel, wie Stärke, Alginsäure, und gewisse komplexe Silikate, zusammen mit Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon, Sucrose, Gelatin und Akazie verwenden. Zusätzlich sind häufig für Tablettierzwecke Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk, von Nutzen. Feste Präparate von ähnlicher Art können als Füllmaterialien in gefüllten Weich- oder Hartgelatinekapseln verwendet werden. Bevorzugte Materialien für diesen Zweck umfassen Lactose oder Milchzucker und Polyäthylenglykole mit hohem Molekulargewicht. Wenn für die orale Verabreichung wässrige Suspensionen oder Elixiere gewünscht werden, kann der darin enthaltene essentielle Aktivbestandteil mit verschiedenen Süßungs- oder Geschmacksmitteln, Färbungsmitteln oder Farbstoffen und erwünschtenfalls Emulgier- oder Suspendiermittel kombiniert werden, zusammen mit Verdünnungsmittel, wie Wasser, Aethanol, Propylenglykol, Glycerin und Kombinationen davon.

Für die parenterale Verabreichung können Lösungen der neuen Verbindung der Formel 1 in Sesam- oder Erdnussöl, wässrigem Propylenglykol, oder in sterilen wässrigen Lösun-

gen verwendet werden. Solche wässrige Lösungen sollten, wenn notwendig, in geeigneter Weise gepuffert sein und das flüssige Verdünnungsmittel sollte zuerst mit genügend Salz oder Glukose isotonisch gestellt werden. Diese besonderen wässrigen Lösungen sind besonders für die intravenöse, intramuskuläre, subkutane und intraperitoneale Verabreichung geeignet. Die in diesem Zusammenhang verwendeten sterilen Medien sind alle in Form von Standardverfahren dem Fachmann wohl bekannt.

Verbindungen der Formel 1 können nicht nur wie vorstehend beschrieben vorteilhafterweise für die Herstellung wässriger pharmazeutischer Präparate für die parenterale Anwendung eingesetzt werden, sondern in ganz besonderer Weise für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, die zur Verwendung als ophthalmologische Lösungen geeignet sind. Solche ophthalmologische Lösungen sind von hauptsächlichem Interesse bei der Behandlung von diabetischem Katarakt durch topische Verabreichung. Die Behandlung derartiger Zustände in dieser Art ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. So werden bei der Behandlung des diabetischen Katarakts die Verbindungen dieser Erfindung in das Auge des behandlungsbedürftigen Patienten in Form eines ophthalmologischen Präparates verabreicht, das durch Anwendung konventioneller pharmazeutischer Praxis hergestellt wird, siehe zum Beispiel "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15. Auflage, Seiten 1488 bis 1501 (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Die ophthalmologischen Präparate werden eine Verbindung der Formel 1 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon in einer Konzentration von etwa 0.01 bis etwa 1 Gew.%, vorzugsweise etwa 0.05 bis etwa 0.5 %, in einer pharmazeutisch verwendbaren Lösung, Suspension oder Salbe enthalten. Eine gewisse Variation in der Konzentration wird notwendigerweise vorkommen in Abhängigkeit von der besonderen verwendeten Verbindung, dem zu behandelnden Patienten u. dgl., wobei die für die Behandlung verantwortliche Person die geeignetste Konzentration für den einzelnen Patienten festlegen wird. Ophthalmologische Präparate werden bevorzugt in Form von

sterilen wässrigen Lösungen vorliegen, die erwünschtenfalls zusätzliche Bestandteile enthalten, zum Beispiel Konservierungsmittel, Buffer, Tonisierungsmittel, Antioxydantien und Stabilisatoren, nichtionische Netzmittel oder Klärungsmittel, die Viskosität erhöhende Mittel u. dgl. Geeignete Konservierungsmittel umfassen Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Chlorbutanol, Thimerosal u. dgl. Geeignete Buffer umfassen Borsäure, Natrium- und Kaliumbicarbonat, Natrium- und Kaliumborat, Natrium- und Kaliumcarbonat, Natriumacetat, Natriumbiphosphat u. dgl. in Mengen, die zur Aufrechterhaltung des pH zwischen etwa 6 und 8, vorzugsweise zwischen etwa 7 und 7.5, geeignet sind. Geeignete Tonisierungsmittel sind Dextran 40, Dextran 70, Dextrose, Glycerin, Kaliumchlorid, Propylenglykol, Natriumchlorid u. dgl., sodass das Natriumchlorid-Aequivalent der ophthalmologischen Lösung im Bereich von 0.9 plus oder minus 0.2% liegt. Geeignete Antioxydantien und Stabilisatoren umfassen Natriumbisulfit, Natriummetabisulfit, Natriumthiosulfit, Thioharnstoff u. dgl. Geeignete Netz- und Klärungsmittel umfassen Polysorbate 80, Polysorbate 20, Poloxamer 282 und Tyloxapol. Geeignete die Viskosität erhöhende Mittel umfassen Dextran 40, Dextran 70, Gelatine, Glycerin, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose, Lanolin, Methylcellulose, Petrolatum, Polyäthylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose u. dgl. Das ophthalmologische Präparat wird topisch in das Auge des behandlungsbedürftigen Patienten durch konventionelle Methoden verabreicht, zum Beispiel in Form von Tropfen oder durch Baden des Auges in der ophthalmologischen Lösung.

Die Aktivität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Mittel zur Behandlung von chronischen Diabetes-Komplikationen kann durch eine Reihe von biologischen oder pharmakologischen Standardtests bestimmt werden. Geeignete Tests umfassen (1) die Messung ihrer Fähigkeit, die Enzymaktivität von isolierter Aldosereduktase zu hemmen, (2) die Messung ihrer Fähigkeit, die Sorbitakkumulation im Ischiasnerv und



den Linsen von akut mit Streptozotozin behandelten, d. h. diabetischen Ratten zu reduzieren, (3) die Messung ihrer Fähigkeit, den bereits erhöhten Sorbitgehalt im Ischiasnerv und den Linsen von Ratten mit chronisch mittels Streptozotocin induzierten Diabetes zu erniedrigen, (4) die Messung ihrer Fähigkeit, die Dulcitbildung in der Linsen von akut galaktosämischen Ratten zu verhindern, (5) die Messung ihrer Fähigkeit, bei chronisch galaktosämischen Ratten die Kataraktbildung zu verzögern und die Schwere der Linsentrübung zu erniedrigen, (6) die Messung ihrer Fähigkeit, die Sorbitakkumulation und die Kataraktbildung bei isolierten Rattenlinsen, die mit Glukose inkubiert wurden, zu verhindern, und (7) die Messung ihrer Fähigkeit, den bereits erhöhten Sorbitspiegel in isolierten Rattenlinsen, die mit Glukose inkubiert wurden, zu erniedrigen.

#### Ausführungsbeispiele

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Erfindung durch die spezifischen Details dieser Beispiele nicht beschränkt wird. Magnetische Kernresonanzspektren (NMR; proton nuclear magnetic resonance spectra) wurden bei 60 MHz (ausser bei anderslautender Angabe) in Lösungen in perdeuteriertem Dimethylsulfoxyd (DMSO- $d_6$ ) gemessen und Signalpositionen werden in ppm (parts per million) abwärts von Tetramethylsilan angegeben. Die Signalformen werden wie folgt bezeichnet: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; q, Quartett; m, Multiplett; b, breit.

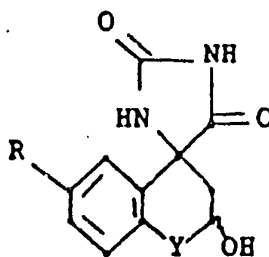
BEISPIEL 1.2-Hydroxy-6-fluorspiro[chroman-4,4'-  
imidazolidin]2',5'-dion

Zu einer Aufschlammung von 640 mg (0.002 Mol) 6-Fluorspiro-[chroman-4,4'-imidazolidin]2,2',5'-trion in 40 ml Toluol wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  852 mg (0.006 Mol) Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan zugesetzt und die Reaktionsmischung während 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Man liess die Reaktionsmischung sich auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmen und rührte während 24 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde abermals auf  $-40^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, mit 6 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt und auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Zusätzliches Diisobutylaluminiumhydrid (1.0 ml) wurde in 0.2 ml-Portionen zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde zu 10%iger Salzsäure zugesetzt und die Mischung mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert und lieferte 67 mg an gewünschtem Produkt Fp.  $247-251^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

Das NMR-Spektrum ( $\text{D}_6\text{DMSO}$ ) zeigte wegen einem Diastereomerenpaar Absorptionen bei 11.05 (bs, 1H), 8.85 und 8.3 (s, 1H), 7.2-7.08 (m, 1H), 6.93-6.80 (m, 2H), 5.79-5.71 und 5.36-5.27 (m, 1H) und 2.38-1.98 (m, 2H).

BEISPIEL 2

Ausgehend von geeigneten Reagentien und unter Anwendung der Verfahren des Beispiels 1 werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



| <u>R</u>          | <u>Y</u>        |
|-------------------|-----------------|
| F                 | CH <sub>2</sub> |
| Cl                | CH <sub>2</sub> |
| H                 | CH <sub>2</sub> |
| CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> |
| CH <sub>3</sub> O | CH <sub>2</sub> |
| H                 | O               |
| F                 | O               |
| Cl                | O               |
| CH <sub>3</sub>   | O               |

Herstellung geeigneter AusgangsverbindungenI. 6-Fluorspiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-  
2,2',5'-trion.A. Aethyl-2-methoxy-5-fluorbezoylacetat

Zu einer Aufschlammung von 4.35 g (0.18 Mol) ölfreiem Natriumhydrid in 100 ml kaltem Tetrahydrofuran wurden unter einer Stickstoffatmosphäre 40 g (0.34 Mol) Diäthylcarbonat zugesetzt gefolgt von tropfenweisem Zusatz von 0.18 Mol 2-Methoxy-5-fluoracetophenon in 150 ml des gleichen Lösungsmittels. Die Reaktionsmischung wurde während einer Stunde gerührt und dann während 4 Stunden auf 60°C erhitzt. Sie wurde dann abgekühlt und in 10%ige Salzsäure gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und das Produkt in 1N Kaliumhydroxydlösung extrahiert. Die basische Phase wurde abgetrennt, mit 12N Salzsäure angesäuert und mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser und einer Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, 16.3 g (38% Ausbeute).

B. 4-(2'-Methoxy-5'-fluorphenyl)-4-(carbäthoxymethyl)imidazolidin-2,5-dion

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 3B ergaben 16.3 g (0.068 Mol) Aethyl-2-methoxy-5-fluorbenzoylacetat, 8.8 g (0.136 Mol) Kaliumcyanid und 26.1 g (0.272 Mol) Ammoniumcarbonat in 350 ml wässrigem Aethanol nach Erhitzen auf 60°C während 4 Tagen 4.0 g (20% Ausbeute) an gewünschtem Produkt.

C. 6-Fluorspiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-  
2,2',5'-trion

Ausgehend von 4.0 g (0.23 Mol) 4-(2'-Methoxy-5'-fluorphenyl)-4-(carbäthoxymethyl)imidazolidin-2,5-dion und 50 ml 58%ige Jodwasserstoffsäure und unter Anwendung des Verfahrens gemäss Beispiel 3C wurden 1.7 g (53% Ausbeute) an gewünschtem Produkt erhalten, Fp. 298-300°C (Zers.).

Anal. Ber. auf  $C_{11}H_7O_4N_2F$ : C, 52.8; H, 3.0; N, 11.2  
Gef.: C, 52.4; H, 2.8; N, 11.0.

Das NMR-Spektrum ( $D_6$ DMSO) zeigte Absorption bei 11.15 (bs, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, d, 1H,  $J = 3$  und 10) und 3.28 (AB, q, 2H,  $J = 16$  und 15)ppm.

II. 6-Chlorspiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-  
2,2',5'-trion

A. Aethyl-2-methoxy-5-chlorbenzoylacetat

In ähnlicher Weise wie in den Beispielen 3A und 4A ergaben 25.5 g (0.14 Mol) 2-Methoxy-5-chloracetophenon, 6.7 g (0.14 Mol) Natriumhydrid und 33 g (0.28 Mol) Diäthylcarbonat nach dem Aufarbeiten 12.5 g (35% Ausbeute) an gewünschtem Produkt in Form eines gelben Oels.

B. 4-(2'-Methoxy-5'-chlorphenyl)-4-(carbäthoxy-  
methyl)imidazolidin-2,5-dion

Ausgehend von 12.5 g (0.049 Mol) Aethyl-2-methoxy-5-chlorbenzoylacetat, 6,3 g (0.095 Mol) Kaliumcyanid und 18.7 g (0.193 Mol) Ammoniumcarbonat und gemäss dem Verfahren von Beispiel 4B wurden 4.0 g (25% Ausbeute) an gewünschtem Produkt in Form eines bräunlichen Feststoffs erhalten.

C. 6-Chlorspiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-  
2,2',5'-trion

Eine Lösung von 4.0 g (0.0122 Mol) 4-(2'-Methoxy-5'-chlorphenyl)-4-(carbäthoxymethyl)imidazolidin-2,5-dion in 40 ml 58%iger Jodwasserstoffsäure wurde während 4 Stunden auf 115°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt, in Wasser gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit einer Natriumbisulfitlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Aethylacetat-Hexan (1:1; V:V) als Eluiermittel chromatographiert, wobei 106 mg des Produktes als weniger polares Material erhalten wurden, Fp. 289-290°C (Zers.).

Das NMR-Spektrum ( $D_6$ DMSO) zeigte Absorption bei 11.19 (bs, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.54 (d, d, 1H,  $J = 2$  und 8), 7.34 (d, 1H,  $J = 2$ ), 7.27 (d, 1H,  $J = 8$ ) und 3.3 (AB, 2H,  $J = 16$  und 14)ppm.

III. 3',4'-Dihydro-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,1'-  
(2'H)-naphthalin]2,3',5-trion

A. 4-(m-Fluorphenyl)-4-(2-carboxyäthyl)imidazolidin  
2,5-dion

Zu 60 ml Wasser wurden 1.57 g (8 mMol) 3-(m-Fluorbenzoyl)-propionsäure (Eur. J. Med. Chem., 13, 533 (1978), 7.7 g

(80 mMol) Ammoniumcarbonat und 1.04 g (16 mMol) Kaliumcyanid zugesetzt und die Mischung während 20 Stunden auf 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und der pH mit 12N Salzsäure auf 2 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, 1.8 g (85% Ausbeute), Fp. 206-208°C.

B. 3',4'-Dihydro-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,1'-(2'H)-naphthalin]2,4',5-trion

4-(m-Fluorphenyl)-4-(2-carboxyäthyl)imidazolidin-2,5-dion (1.06 g, 4 mMol) wurde zu 10 ml konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt und während 1.5 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad abgekühlt und vorsichtig mit Eis versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert, 245 mg (25% Ausbeute), Fp. 218-220°C.

C. 3',4'-Dihydro-4'-hydroxy-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,5-dion

Zu einer Lösung von 15.5 g (0.0625 Mol) 3',4'-Dihydro-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,4',5-trion in 300 ml auf 0°C gekühltes Methanol wurden im Verlaufe von 20 Minuten 4.8 g (0.012 Mol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach Rühren während einer Stunde bei 0°C wurde 100 ml 10%ige Salzsäure zugesetzt und das Methanol im Vakuum entfernt. Der suspendierte Feststoff wurde abfiltriert und der Filterrückstand getrocknet, 7.3 g (47% Ausbeute).

D. 7'-Fluorspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,5-dion

3',4'-Dihydro-4'-hydroxy-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]-2,5-dion (3.2 g, 0.013 Mol) wurde zu 75 ml eine Spur p-Toluolsulfonsäure enthaltendes Toluol zugesetzt und die Mischung während 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Toluol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diäthyläther verrieben und filtriert, 2.6 g (87% Ausbeute).

E. 3',4'-Dihydro-3',4'-epoxy-7'-fluorspiro-  
[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,5-dion

Zu einer Aufschlammung von 2.6 g (0.011 Mol) 7'-Fluorspiro-[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,5-dion in 50 ml Chloroform wurden 125 ml einer 5%igen Natriumbicarbonat-Lösung zugesetzt gefolgt von 3.0 g (0.014 Mol) m-Chlorperbenzoesäure. Die Reaktionsmischung wurde während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, worauf zusätzlich 1.2 g (0.0055 Mol) m-Chlorperbenzoesäure zugesetzt wurden. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Mischung in 100 ml 5%ige Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und die Mischung mit Chloroform (2 x 100 ml) und sodann mit Aethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels lieferte 600 mg (22% Ausbeute) an gewünschtem Produkt.

F. 3',4'-Dihydro-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,1'-  
(2'H)-naphthalin]2,3',5-trion

Zu einer Suspension von 600 mg (0.0024 Mol) 3',4'-Dihydro-3',4'-epoxy-7'-fluorspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,5-dion in 50 ml Tetrahydrofuran wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C 0.6 ml (0.0048 Mol) Bortri-fluoridätherat zugesetzt und die Reaktionsmischung während einer Stunde bei 0°C gerührt. Wasser (50 ml) wurde zugesetzt und das Reaktionsprodukt mit Aethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem halbfesten Produkt eingeeengt. Das Produkt wurde durch Kolonnen-Chromatographie unter Verwendung von Aethylacetat-Hexan (60:40; V:V) als Eluiermittel gereinigt, 220 mg (36% Ausbeute), Fp. 289-291°C (Zers.).

Anal. Ber. als  $C_{12}H_9O_3N_2F$ : C, 58.1; H, 3.7; N, 11.3.

Gef.: C, 57.5; H, 3.6; N, 11.1.



In ähnlicher Weise wird ausgehend von 3-(m-Chlorbenzoyl)-propionsäure \_\_\_\_\_

1-F 3',4'-Dihydro-7'-chlorspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,3',5-trion hergestellt.

IV. 3',4'-Dihydrospiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,3',5-trion

A. 3',4'-Dihydrospiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,3',5-trion

Eine Lösung von 2.48 g (10 mMol) 4-Phenyl-4-(2-carboxyäthyl)-imidazolidin-2,5-dion (C.A. reg. No. 30741-72-1) in 25 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde während einer Stunde auf 90°C und während 15 Minuten auf 120°C erwärmt und dann auf Eis gegossen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet, 1.85 g, Fp. 144-149°C. Durch Umkristallisieren aus Isopropanol wurden 1.11 g des gewünschten Produktes erhalten Fp. 261-263°C.

Anal. Ber. als C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C, 62.6; H, 4.4; N, 12.2.

Gef.: C, 62.3; H, 4.5; N, 12.2.

B. 3',4'-Dihydro-4'-hydroxyspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,5-dion

Zu einer Aufschlämmung von 14.3 g (0.062 Mol) 3',4'-Dihydrospiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,4',5-trion in 250 ml Methanol wurde bei 0°C im Verlaufe von 15 Minuten in kleinen Portionen 4.8 g (0.13 Mol) Natriumborhydrid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde in der Kälte während 60 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu 250 ml 10%ige Salzsäure und 50 ml gesättigte Kochsalzlösung zugesetzt.

Das Produkt wurde mit Äthylacetat (5 x 50 ml) extrahiert und die Extrakte vereinigt und mit 10%iger Salzsäure gewaschen. Die Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch ein fast weisser Feststoff erhalten wurde. Durch Verreiben mit Diäthyläther gefolgt von Filtration wurden 4.5 g (31.9% Ausbeute) erhalten.

Zu einer Aufschlammung von 1.0 g (0.0044 Mol) 3',4'-Dihydro-3',4'-epoxyspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,5-dion in 60 ml kaltem Tetrahydrofuran wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 0.5 ml Bortrifluoridätherat zugesetzt und die Reaktionsmischung während 30 Minuten bei 0°C gerührt. Die Lösung wurde in 60 ml Wasser gegossen und mit Äthylacetat (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit

einer Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die getrockneten organischen Extrakte wurden zu einem Öl eingengt, das nach Verreiben mit Diäthyläther 200 mg (20% Ausbeute) an Produkt ergab, Fp. 226-227°C (Zers.).

Anal. Ber. als  $C_{12}H_{10}O_3N_2$ : C, 62.6; H, 4.3; N, 12.2  
Gef.: C, 61.4; H, 4.6; N, 11.4.

Das NMR-Spektrum ( $D_6$ DMSO) zeigte Absorption bei 10.98 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.43-7.25 (m, 4H), 3.79 (AB, q, 2H,  $J = 27, 18$ ), 2.9 (AB, q, 2H,  $J = 14.27$ )ppm.

Ausgehend von 4-(m-Methylphenyl)-4-(2-carboxyäthyl)imidazolidin-2,5-dion und 4-(m-Methoxyphenyl)-4-(2-carboxyäthyl)imidazolidin-2,5-dion

werden 3',4'-Dihydro-7'-methylspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,3',5-trion bzw. 3',4'-Dihydro-7'-methoxyspiro[imidazolidin-4,1'(2'H)-naphthalin]2,3',5-trion hergestellt.

#### V. Spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]2,2',5'-trion

##### A. Aethyl-o-methoxybenzoylacetat

Zu einer Suspension von 7.7 g (0.32 Mol) ölfreiem Natriumhydrid in 200 ml kaltem (0°C) Tetrahydrofuran enthaltend 72.6 g (0.61 Mol) Diäthylcarbonat wurde tropfenweise unter einer Stickstoffatmosphäre 44 g (0.29 Mol) o-Methoxyacetophenon in 200 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach vollständigem Zusatz wurde die Reaktionsmischung während 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, in 10%ige Salzsäure gegossen und mit Aether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, 36 g.

B. 4-(o-Methoxyphenyl)-4-(carbäthoxymethyl)-  
imidazolidin-2,5-dion

Eine Mischung von 36 g (0.16 Mol) Aethyl-o-methoxybenzoylacetat, 21 g (0.32 Mol) Kaliumcyanid und 6.5 g (0.67 Mol) Ammoniumcarbonat in 700 ml 30%igem wässrigen Aethanol wurde während 5 Tagen auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt und mit 12N Salzsäure sorgfältig angesäuert. Das Aethanol wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff abfiltriert, mit Wasser, Methanol und Diäthyläther gewaschen und getrocknet, wobei 11 g an gewünschtem Produkt erhalten wurden.

C. Spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]2,2',5'-trion  
4-(o-Methoxyphenyl)-4-(carbäthoxymethyl)-imidazolidin-2,5-dion (5.0 g, 0.017 Mol) wurde zu 30 ml 57%iger Jodwasserstoffsäure zugesetzt und während 7 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt und in Wasser gegossen. Die Feststoffe wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden 1.3 g an gewünschtem Produkt erhalten, Fp. 273-276°C (Zers.).

Anal. Ber.: als  $C_{11}H_8O_4N_2$ : C, 56.9; H, 3.5; N, 12.1  
Gef.: C, 56.2; H, 3.7; N, 11.8.

Das NMR-Spektrum ( $D_6$ DMSO) zeigte Absorption bei 11.1 (bs, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.51-7.17 (m, 4H) und 3.26 (AB, q, 2H,  $J = 16$  und 14)ppm.

In ähnlicher Weise wird ausgehend von 2-Methoxy-5-methylacetophenon 6-Methylspiro[chroman-4,4'-imidazolidin]2,2',5'-trion erhalten.