

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 02696

(54) **Nouvelles spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')-oxazolidine]-2'-ones, utiles comme intermédiaires chimiques.**

(51) Classification internationale. (Int. Cl. 3) **C 07 D 498/10//A 61 K 31/42.**

(22) Date de dépôt **7 février 1980.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : **EUA, 21 août 1978, n. 935 199.**

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 33 du 14-8-1981.**

(71) Déposant : **Société dite : PFIZER INC., résidant aux EUA.**

(72) Invention de : **Rodney Caughren Schnur.**

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : **Rinuy, Santarelli, 14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.**

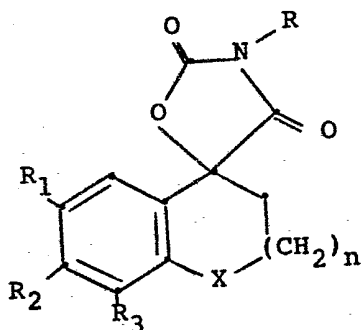
2e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 20 août 1979 de la demande de brevet initiale n. 79 20969 (art. 14 de la loi modifiée du 2 janvier 1968).

La présente invention concerne de nouvelles spiro-oxazolidine-diones intéressantes pour le traitement de certaines complications chroniques résultant du diabète sucré, par exemple la cataracte diabétique et la neuropathie, des composés intermédiaires pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques qui contiennent ces nouveaux composés.

Diverses tentatives ont été faites dans le passé en vue d'obtenir de nouveaux agents anti-diabétiques oraux doués d'une bonne efficacité. Généralement, ces efforts ont impliqué la synthèse de nouveaux composés organiques, notamment de sulfonyl-urées et la détermination de leur aptitude à réduire notablement les taux de glycémie lorsqu'on les administre oralement. Toutefois, on est peu renseigné sur l'aptitude de ces composés organiques à prévenir ou atténuer des complications chroniques du diabète telles que la cataracte diabétique, la neuropathie et la rétinopathie. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 821 383 fait connaître que des inhibiteurs d'aldose-réductase tels que l'acide 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]-isoquinoléine-2-(3H)-acétique et ses dérivés sont utiles pour le traitement de ces affections. Ces inhibiteurs d'aldose-réductase agissent en inhibant l'activité de l'enzyme appelé aldose-réductase, qui est le principal responsable de la régulation de la réduction des aldoses tels que le glucose et le galactose en polyols correspondants tels que le sorbitol et le galactitol chez les êtres humains et chez d'autres animaux. Il est ainsi possible de prévenir ou de réduire des accumulations indésirables de galactitol dans le cristallin de sujets galactosémiques et des accumulations indésirables de sorbitol dans le cristallin, le cordon nerveux périphérique et les reins de divers sujets diabétiques. En conséquence, ces composés offrent un intérêt thérapeutique en tant qu'inhibiteurs d'aldose-réductase dans la lutte contre certaines complications diabétiques chroniques telles que les complications de nature oculaire, attendu qu'il est connu dans la pratique que la présence de polyols dans le cristallin entraîne le

développement de la cataracte, avec une baisse concomitante de la transparence du cristallin.

La présente invention propose de nouveaux inhibiteurs d'aldose-réductase intéressants à utiliser comme agents thérapeutiques pour prévenir ou atténuer des complications diabétiques chroniques. Les composés de la présente invention sont de nouvelles spiro-oxazolidine-diones de formule :



I

(et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique),
 10 formule dans laquelle X est un atome d'oxygène ou de soufre,
n est égal à 1 ou 2 ; R est un atome d'hydrogène ou un
 groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, benzyle ou
 benzyle monosubstitué dont le substituant est choisi entre
 les radicaux chloro, bromo, fluoro, hydroxy, alkyle en C₁-C₃
 15 et alkoxy en C₁-C₃ ; et R₁, R₂ et R₃ représentent chacun
 un atome d'hydrogène ou un radical chloro, bromo, fluoro,
 alkyle en C₁-C₃, phényle ou phényle monosubstitué dont le
 substituant est un radical chloro, bromo, fluoro, hydroxy,
 alkyle en C₁-C₃ ou alkoxy en C₁-C₃.

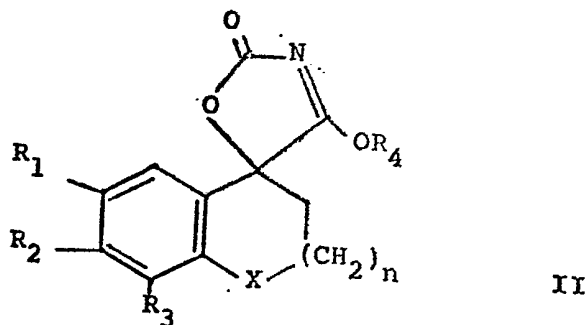
20 Un groupe de composés appréciés comprend les
 composés dans lesquels X est un atome d'oxygène et notamment
 ceux dans lesquels n est égal à 1. De préférence, R est un
 atome d'hydrogène et R₁, R₂ et R₃ représentent chacun un
 atome d'hydrogène ou un radical chloro, bromo ou fluoro.

25 Parmi ces composés, on apprécie particulièrement
 ceux dans lesquels R₂ et R₃ représentent chacun un atome

d'hydrogène, ainsi que ceux dans lesquels R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical chloro, bromo ou fluoro, notamment un radical chloro. On apprécie également les composés dans lesquels R_1 est un radical chloro, R_2 est un atome d'hydrogène et R_3 est un radical chloro et ceux dans lesquels R_1 est un radical chloro, R_2 est un atome d'hydrogène et R_3 est un groupe méthyle.

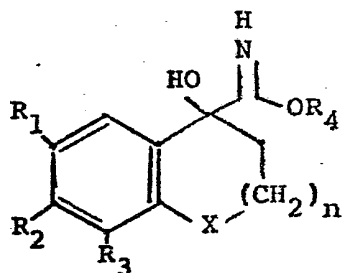
Un autre groupe de composés intéressants est le groupe des composés dans lesquels X est un atome de soufre, notamment lorsque n est égal à 1. De préférence, R est un atome d'hydrogène et R_1 , R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical chloro, bromo ou fluoro. On apprécie en particulier les composés dans lesquels R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène, ainsi que ceux dans lesquels R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical chloro ou fluoro.

La présente invention concerne également des composés intermédiaires intéressants à utiliser dans la préparation des spiro-oxazolidine-diones de formule I. Ainsi, l'invention couvre les composés de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X et n ont les définitions données ci-dessus et R_4 est un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzyle ou un groupe benzyle monosubstitué dont le substituant est un radical chloro, bromo, fluoro, hydroxy, alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone et alkoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone.

D'autres composés intermédiaires conformes à la présente invention sont les composés de formule :

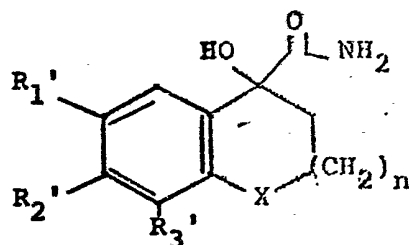


III

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et n ont les définitions données ci-dessus.

- 5 Des composés appréciés de formules II et III sont les composés intéressants à utiliser pour la préparation des spiro-oxazolidine-diones appréciées de l'invention, selon les définitions données ci-dessus, c'est-à-dire les composés dans lesquels les variables R_1 , R_2 , R_3 , X et n
- 10 ont les valeurs préférées correspondantes. R_4 est de préférence un groupe alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, notamment un groupe éthyle.

D'autres composés intermédiaires de la présente invention sont les composés de formule :



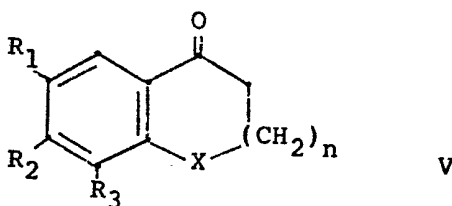
IV

- 15 dans laquelle X et n ont les définitions données ci-dessus et R_1' , R_2' et R_3' représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical chloro ou alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone. Un groupe apprécié de composés est formé des composés dans lesquels X est un atome d'oxygène, n est égal à 1

et R_1' , R_2' et R_3' représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical chloro ou méthyle. Parmi ces composés, on apprécie ceux dans lesquels R_1' est un radical chloro et R_2' , R_3' représentent chacun un atome d'hydrogène, ainsi
 5 que ceux dans lesquels R_1' et R_3' sont chacun un radical chloro et R_2' est un atome d'hydrogène. Un composé apprécié dans le groupe de composés pour lesquels X est un atome de soufre et $\underline{n}$ est égal à 1, est le composé dans lequel R_1' est un radical chloro et chacune des variables R_2' et R_3'
 10 est un atome d'hydrogène. Les composés de la présente invention permettent le traitement d'un sujet diabétique en vue de prévenir ou d'atténuer des complications associées au diabète, par exemple la cataracte, la neuropathie et la rétinopathie, par administration à l'hôte d'une quantité
 15 efficace d'un composé de formule I.

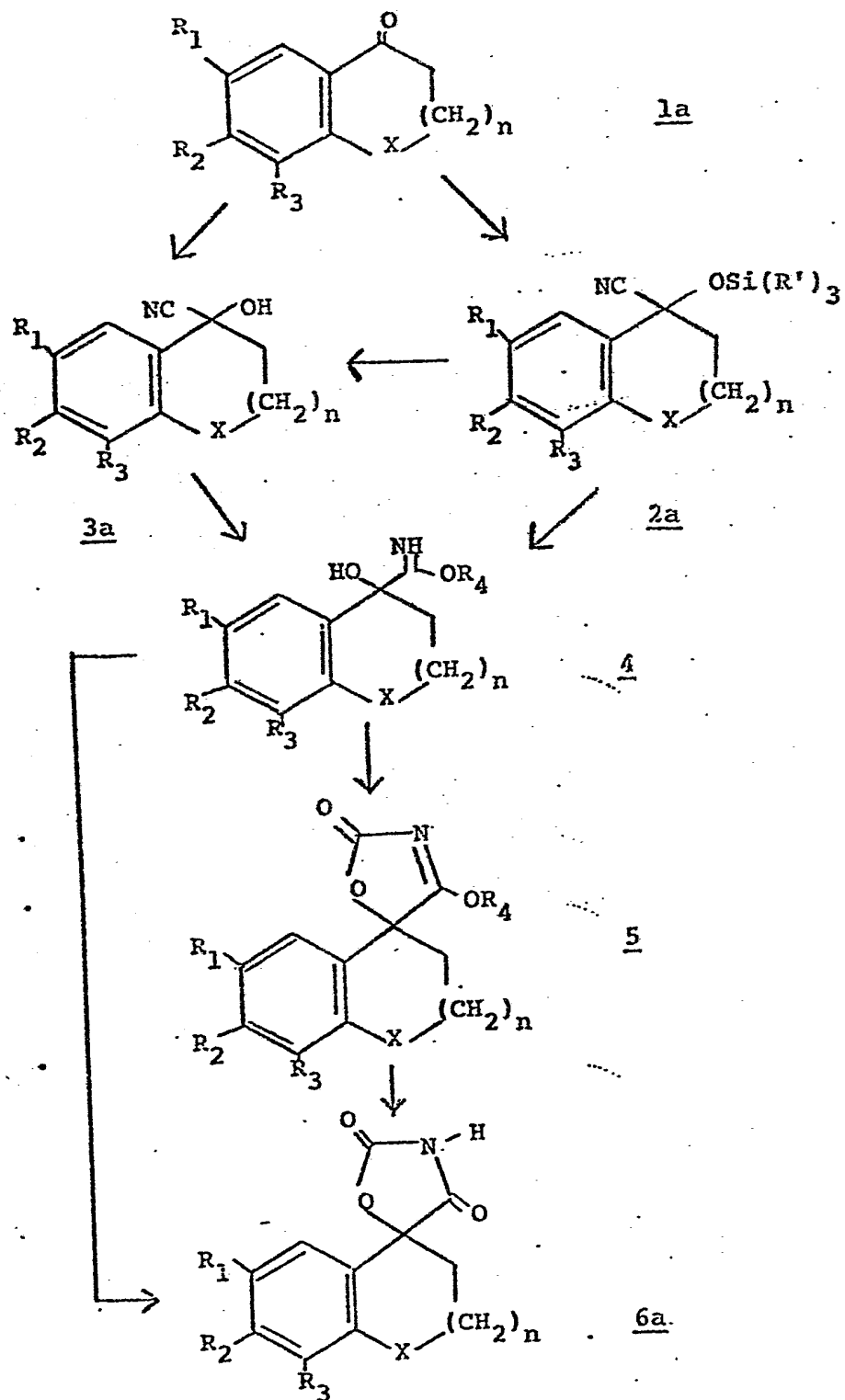
La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique qui comprend un support ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique et qui renferme un composé de formule I en une quantité efficace pour
 20 prévenir et atténuer les complications associées au diabète telles que la cataracte, la neuropathie et la rétinopathie.

Les nouvelles spiro-oxazolidine-diones de formule I sont préparées à partir de cétones convenablement substituées de formule :



25 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X et $\underline{n}$ ont les définitions déjà données. Ces composés sont faciles à obtenir ou peuvent être préparés par diverses voies de synthèse.

La séquence réactionnelle de formation de composés de formule I est illustrée sur le schéma réactionnel A
 30 auquel on se référera à propos des commentaires qui suivent.

6
SCHEMA A

A titre d'exemple, la nomenclature adoptée dans la description ci-après correspond à des composés dans lesquels n est égal à 1. Toutefois, il y a lieu de remarquer que les composés analogues dans lesquels n est égal à 2 sont également formés par les réactions décrites ci-après à partir de la cétone de départ convenablement choisie. La cétone 1a est tout d'abord amenée à réagir avec un cyanure de trialkylsilyle de formule $(R')_3SiCN$, pour former le dérivé 4-cyano-4-trialkylsilyloxy 2a. Un cyanure de trialkylsilyle apprécié dans cette réaction est le cyanure de triméthylsilyle, bien qu'on puisse utiliser d'autres cyanures trialkylsilyliques à radicaux alkyle inférieur, ayant chacun 1 à 4 atomes de carbone. On conduit la réaction en présence d'un catalyseur du type d'un acide de Lewis, tel qu'un halogénure de zinc, un halogénure d'aluminium ou le trifluorure de bore, l'iodure de zinc constituant un catalyseur de choix. On utilise généralement des températures d'environ 0 à 50°C et de préférence d'environ 0 à 20°C, dans un solvant organique inerte qui est ordinairement un éther tel que l'éther de diéthyle, le diméthoxyéthane, le tétrahydrofurane, le dioxanne, etc. Le composé 2a est ensuite converti en un 4-hydroxy-4-carboximide alkylique 4 par réaction avec un acide dans un solvant alcoolique R_4OH . Des acides convenables comprennent les halogénures d'hydrogène, notamment le chlorure d'hydrogène. L'alcool R_4OH peut être un alcool inférieur ayant 1 à 4 atomes de carbone, l'alcool benzylique ou un alcool benzylique substitué dont le substituant peut être un radical chloro, bromo, fluoro, hydroxy, alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone ou alkoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone. La réaction est en général conduite à des températures d'environ -10 à environ 25°C et de préférence d'environ 0 à 10°C.

Le 4-hydroxy-4-carboximide 4 peut aussi être préparé à partir de la cétone 1a de départ, en passant par le dérivé de cyanhydrine 3a. Ce dernier est formé par réaction de la cétone avec le cyanure d'hydrogène liquide, en présence d'une base telle que la pipéridine, la pyridine,

etc, à une température d'environ 0 à 50°C et de préférence d'environ 0 à 10°C, par le mode opératoire décrit par Stoughton dans "J.A.C.S." 63, 2376 (1941). La cyanhydrine est ensuite convertie en 4-hydroxy-4-carboximide 4 au moyen d'un halogénure d'hydrogène dans un alcool utilisé
5 comme solvant, comme décrit ci-dessus à propos de la transformation du composé 2a en composé 4.

La cyanhydrine 3a peut aussi être formée à partir du dérivé 4-cyano-4-trialkylsilyloxy 2a et elle peut être
10 isolée comme composé intermédiaire au cours des stades initiaux de conversion de 2a en 4 par réaction avec un halogénure d'hydrogène et un alcool convenablement choisi, comme indiqué dans ce qui précède.

Le 4-hydroxy-4-carboximide 4 peut être converti
15 directement en spiro-oxazolidine-2,4-dione 6a par divers procédés. Dans tous les cas, la spiro-oxazoline-2-one 5 est un composé intermédiaire et peut, le cas échéant, être isolée du mélange réactionnel. Toutefois, il est généralement préférable de convertir le composé 4 en composé 6a directe-
20 ment, sans cet isolement du composé intermédiaire 5. Le 4-hydroxy-4-carboximide peut être amené à réagir avec le phosgène en présence d'une base telle que la triéthylamine ou d'autres trialkylamines ayant 1 à 4 atomes de carbone dans chaque groupe alkyle, dans un solvant organique inerte
25 tel qu'un éther, par exemple l'éther de diéthyle, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane, le dioxanne, etc. On fait généralement barboter le phosgène dans la solution réactionnelle à une température d'environ -10 à environ +10°C pendant environ 15 à 75 minutes et on agite ensuite la
30 solution à environ 20-50°C, de préférence à la température ambiante, pendant environ 12 à 48 heures, la spiro-oxazoline-2-one 5 étant alors formée en proportion prédominante. Ce composé intermédiaire peut ensuite être converti en la spiro-oxazolidine-2,4-dione 6a désirée par un barbotage
35 prolongé de phosgène à une température d'environ -10 à +10°C pendant environ 15 à 75 minutes, suivi d'une agitation à la température ambiante pendant encore 12 à 48 heures environ. A titre de variante, un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de potassium ou de sodium, ou du carbo-

nate d'ammonium peut être ajouté à la solution du composé intermédiaire 5 et le mélange peut être agité à une température d'environ 15 à environ 50°C, de préférence aux environs de la température ambiante, pendant une période
5 d'environ 6 à 24 heures pour former la spiro-oxazolidine-2,4-dione désirée.

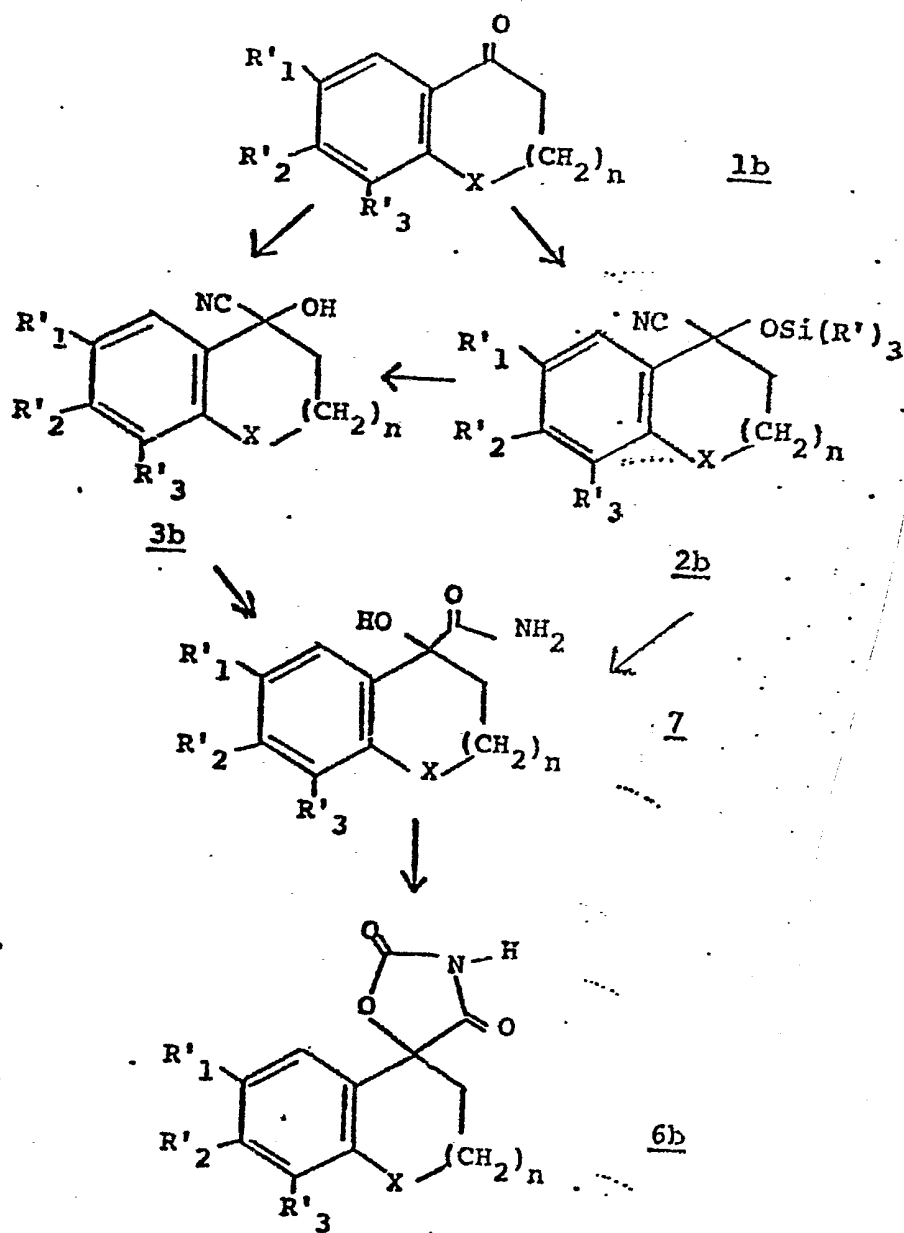
La spiro-oxazolidine-2,4-dione désirée peut aussi être préparée à partir du 4-hydroxy-4-carboximate 4 par réaction avec un halogénoformiate d'alkyle dont le
10 groupe alkyle comprend 1 à 4 atomes de carbone, un corps réactionnel apprécié étant le chloroformiate d'éthyle. On conduit généralement la réaction en agitant le composé intermédiaire 4 ainsi que l'halogénoformiate d'alkyle dans un solvant inerte tel que la pyridine, à une température
15 d'environ -10 à +15°C, de préférence à environ 0°C pendant une période d'environ 30 minutes à environ 2 heures, cette opération étant suivie d'un chauffage de la solution à une température élevée, d'environ 50 à environ 150°C et de préférence d'environ 90 à 120°C, par exemple à la
20 température de reflux dans la pyridine, pendant une période d'environ 2 à 6 heures. Le cas échéant, la spiro-oxazoline-2-one intermédiaire 5 peut être isolée du mélange réactionnel initial après chauffage de la solution pendant des périodes relativement courtes, par exemple pendant
25 environ 1 heure.

Les spiro-oxazolidine-2,4-diones peuvent aussi être préparées à partir du composé intermédiaire 4 par réaction avec le 1,1'-carbonyldimidazole, la réaction étant généralement conduite à une température d'environ 50 à
30 150°C et de préférence d'environ 80 à 110°C, sans solvant ou dans un solvant organique inerte tel que le dioxanne, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane, l'éther de diméthyle, etc., pendant une période d'environ 12 à 36 heures. Le cas échéant, la spiro-oxazoline-2-one 5 intermédiaire
35 peut être obtenue par chauffage pendant une période relativement courte seulement, par exemple pendant une période

d'environ 30 à 90 minutes.

Un autre procédé de préparation disponible pour certaines des spiro-oxazolidine-2,4-diones substituées de l'invention est illustré par le schéma réactionnel B, auquel on se référera à propos du commentaire qui suit. A titre d'exemple, la nomenclature adoptée dans le commentaire suivant se réfère à des composés dans lesquels n est égal à 1. Toutefois, il y a lieu de remarquer que les composés analogues dans lesquels n est égal à 2 sont également formés par les réactions décrites ci-après à partir de la cétone de départ convenablement choisie.

SCHEMA B



Les composants de départ sont des cétones de formule 1b dans laquelle R_1' , R_2' et R_3' sont choisis entre l'hydrogène et des radicaux chloro et alkyle en C_1-C_3 tandis que X et n ont les définitions déjà données.

- 5 La première étape est la formation du dérivé 4-cyano-4-triméthylsilyloxy 2b ou de la cyanhydrine 3b dans les conditions réactionnelles et avec les réactifs déjà décrits à propos de la transformation du composé 1a en composés respectifs 2a et 3a. Les composés intermédiaires
- 10 2b et 3b sont convertis en l'amide 7 par traitement avec un acide tel que l'acide chlorhydrique ou sulfurique concentré en solution aqueuse à une température d'environ 0 à 30°C. Par exemple, on peut conduire la réaction en faisant barboter du gaz chlorhydrique anhydre dans une
- 15 solution du composé 2b ou 3b dans l'acide chlorhydrique concentré à environ 0-5°C pendant environ 5 à 30 minutes, puis agitation à environ 15 à 35°C pendant une période d'environ 6 à 24 heures.

- L'amide 7 peut être converti en la spiro-oxazolidine-
- 20 2,4-dione 6b désirée par réaction avec un carbonate dialkylque tel que le carbonate de diéthyle, en présence d'un alcoolate de métal alcalin tel que le tertio-butylate de sodium ou le tertio-butylate de potassium dans un solvant alcanolique normal ayant 1 à 6 atomes de carbone, tel que
- 25 le n-butanol. La réaction est en général conduite par chauffage du mélange à environ 70-150°C et de préférence à environ 100-125°C pendant environ 12 à 72 heures.

- L'amide 7 peut aussi être converti en la spiro-oxazolidine-2,4-dione désirée par réaction avec le
- 30 chloroformiate d'éthyle par des procédés analogues à ceux qui ont été décrits par Stoughton dans "J.A.C.S." 63, 2376 (1941).

- La production de composés de formule I dans laquelle R est un groupe alkyle, benzyle ou benzyle substitué
- 35 s'effectue en poursuivant la réaction des composés dans lesquels R est un atome d'hydrogène de manière à introduire le substituant désiré, par des opérations d'alkylation bien connues dans la pratique. Ces composés peuvent aussi

être préparés par réaction similaire du 4-hydroxy-4-carboximide 4 du schéma réactionnel A de manière à former le composé correspondant porteur d'un substituant alkyle ou benzyle sur l'atome d'azote, puis transformation en la spiro-oxazolidine-2,4-dione substituée sur l'atome d'azote, comme décrit à propos de la conversion du composé 4 en composé 6a.

Les spiro-oxazolidine-2,4-diones de l'invention, formées de la manière décrite ci-dessus, peuvent être aisément isolées du milieu réactionnel par des opérations classiques, par exemple par évaporation du solvant suivie d'une extraction à l'éther et au chloroforme et d'une recristallisation dans du toluène ou dans un solvant aromatique similaire.

Des sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être préparés sans difficulté à partir de composés de formule I dans laquelle R est un atome d'hydrogène, par des opérations classiques. Ainsi, ces sels peuvent être aisément préparés par traitement de spiro-oxazolidine-2,4-diones avec une solution aqueuse du cation acceptable du point de vue pharmaceutique désiré puis évaporation à sec de la solution résultante, de préférence sous pression réduite. A titre de variante, une solution de la spiro-oxazolidine-2,4-dione dans un acide alcooïque inférieur peut être mélangée avec un alcoolate du métal désiré et la solution peut ensuite être évaporée à sec. Des cations acceptables du point de vue pharmaceutique qui conviennent à cette fin comprennent, à titre non limitatif, les cations potassium, sodium, ammonium, calcium et magnésium.

Il y a lieu de remarquer que les nouvelles spiro-oxazolidine-2,4-diones de la présente invention renferment un centre d'asymétrie et qu'elles présentent donc une isomérisme optique. Le cas échéant, la spiro-oxazolidine-2,4-dione racémique formée par les procédés décrits ci-dessus peut être dédoublée en les formes isomères d et l par application de méthodes classiques de dédoublement. Par exemple,

la cinchonidine peut être utilisée pour former sélectivement un produit d'addition avec l'isomère dextrogyre, par exemple, de la 6-chlorospiro-[4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5')oxazolidin]-2',4'-dione. Ensuite, l'isomère dextrogyre peut être obtenu aisément à partir du produit d'addition isolé, par exemple par traitement avec un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique puis extraction avec un solvant organique convenable tel que l'acétate d'éthyle, etc. L'isomère lévogyre peut aussi être isolé de la liqueur-mère après enlèvement du produit d'addition formé sélectivement avec l'isomère dextrogyre. On peut aussi obtenir l'isomère lévogyre par formation d'un produit d'addition avec la l-amphétamine, suivie de la réaction subséquente du produit d'addition avec un acide pour former l'isomère libre. Les isomères l (c'est-à-dire les isomères dont la rotation optique est négative) de la 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidin]-2',4'-dione et de la 6,8-dichloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidin]-2',4'-dione offrent un intérêt particulier comme inhibiteurs d'aldose-réductase.

Le cas échéant, un isomère optique de configuration d ou l peut être converti en son épimère correspondant par des procédés analogues à ceux qui ont été décrits par A.K. Bose, dans "Tetrahedron Letters", 1973, 1619. L'isomère optique obtenu par les opérations de dédoublement décrites ci-dessus est ainsi traité tout d'abord avec une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium, à environ 0-100°C dans un solvant tel que l'eau, un alcool, un éther tel que le dioxanne ou des mélanges de ces solvants. La spiro-oxazolidine-dione est ainsi convertie en le 4-hydroxy-carboxamide précurseur (formule 7 indiquée dans le schéma réactionnel B) de même configuration que la spiro-oxazolidine-dione initiale. Ce carboxamide 7 est ensuite amené à réagir avec un azodicarboxylate dialkylé tel que l'azodicarboxylate de diéthyle ou ses analogues alkylés inférieurs, en présence d'un composé de phosphore trivalent tel qu'une triarylp-

phine, par exemple la triphénylphosphine, et d'un acide carboxylique tel que l'acide formique ou l'acide benzoïque. La réaction est en général conduite à une température d'environ 0 à 150°C dans un solvant organique inerte tel

5 que le tétrahydrofuranne. Le produit de cette réaction est l'esther du 4-hydroxycarboxamide épimère correspondant, c'est-à-dire le formiate ou le benzoate du carboxamide de formule 7 épimérisé en position 4. Le groupe ester est ensuite hydrolysé par traitement avec une base telle qu'un

10 hydroxyde de métal alcalin pour former le 4-hydroxy-carboxamide de formule 7 épimérisé en position 4, c'est-à-dire de configuration opposée à celle des spiro-oxazolidine-diones dédoublées initiales. Le 4-hydroxy-carboxamide épimérisé est ensuite converti en l'épimère des spiro-oxazolidine-

15 diones initiales par les procédés décrits ci-dessus à propos de la transformation du composé 7 en composé 6b. Une racémisation peut avoir lieu à un certain degré au cours des réactions successives ci-dessus. L'isomère optique désiré peut ensuite être obtenu par les opérations de dédoublement

20 déjà décrites. En utilisant le procédé ci-dessus, on peut obtenir à partir de l'épimère correspondant un isomère de spiro-oxazolidine-dione d'activité appréciée en tant qu'agent inhibiteur d'aldose-réductase. Ainsi, par exemple, les isomères 1 de la 6-chloro-spiro-[4H-2,3-dihydrobenzopyranne

25 (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione et de la 6,8-dichloro-spiro-[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5') oxazolidine]-2',4'-dione peuvent être obtenus à partir des isomères d correspondants.

Les nouvelles spiro-oxazolidine-2,4-diones de l'invention sont utiles comme inhibiteurs d'aldose-réductase

30 et, à ce titre, elles présentent un intérêt thérapeutique dans le traitement de complications chroniques du diabète, telles que la cataracte, la rétinopathie et la neuropathie. Le terme "traitement" utilisé dans le présent mémoire englobe le traitement préventif et le traitement curatif de ces

35 affections. Les composés peuvent être administrés à un sujet nécessitant un tel traitement par diverses voies classiques

d'administration, par exemple par voie orale et par voie parentérale. En général, ces composés sont administrés à des doses d'environ 1 à 500 mg par kg de poids corporel du sujet à traiter par jour, de préférence à la dose quotidienne d'environ 1 à 25 mg/kg. Toutefois, certains écarts posologiques apparaissent nécessairement en fonction de l'état du sujet en cours de traitement et du composé particulier que l'on choisit d'utiliser, et le médecin est à même dans chaque cas de déterminer la dose qui convient au patient individuel.

Les composés de l'invention peuvent être administrés seuls ou en association avec des supports acceptables du point de vue pharmaceutique, en une seule dose ou en doses multiples. Des supports pharmaceutiques convenables comprennent des diluants ou des charges solides inertes, des solutions aqueuses stériles et divers solvants organiques non toxiques. Les compositions pharmaceutiques formées en associant une spiro-oxazolidine-2,4-dione et un support ou véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique sont alors administrées aisément sous diverses formes posologiques telles que comprimés, poudres, cachets, sirops, solutions injectables, etc. Ces compositions pharmaceutiques peuvent, le cas échéant, contenir d'autres ingrédients tels que des parfums, des liants, des excipients, etc. Ainsi, pour l'administration orale, des comprimés contenant divers excipients tels que le citrate de sodium, le carbonate de calcium et le phosphate de calcium peuvent être utilisés en association avec divers agents de désintégration tels que l'amidon, de préférence la fécule de pomme de terre ou de manioc, l'acide alginique et certains silicates complexes, ainsi que des liants tels que la polyvinylpyrrolidone, le saccharose, la gélatine et la gomme arabique. De plus, des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, le laurylsulfate de sodium et le talc sont souvent utiles pour la confection de comprimés. Des compositions solides d'un type similaire peuvent aussi être utilisées comme charges dans des capsules garnies en gélatine molle et dure ; des

substances appréciées à cette fin comprennent le lactose ou sucre de lait et des polyéthylène-glycols de haut poids moléculaire. Lorsqu'on désire obtenir des suspensions aqueuses ou des élixirs pour l'administration orale, l'ingrédient actif essentiel de ces formes peut être associé avec divers édulcorants ou divers parfums, une matière colorante ou des colorants et, le cas échéant, des agents émulsionnants ou de mise en suspension, ainsi que des diluants tels que l'eau, l'éthanol, le propylène-glycol, le glycérol et leurs mélanges.

Pour l'administration parentérale, on peut utiliser des solutions des spiro-oxazolidine-2,4-diones dans l'huile de sésame ou l'huile d'arachide ou dans le polypropylène-glycol aqueux, de même que des solutions aqueuses stériles des sels hydrosolubles correspondants de métaux alcalins ou alcalino-terreux déjà décrits. Ces solutions aqueuses doivent être tamponnées correctement, le cas échéant, et le diluant liquide doit d'abord être rendu isotonique par addition d'une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. Ces solutions aqueuses particulières conviennent très bien à l'injection intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou intrapéritonéale. Sous ce rapport, les milieux aqueux stériles utilisés sont tous aisément obtenus par des techniques classiques bien connues de l'homme de l'art. En outre, il est également possible d'administrer une spiro-oxazolidine-2,4-dione topiquement, en utilisant une solution ophtalmique, convenablement choisie qui peut ensuite être versée dans l'oeil goutte-à-goutte.

L'activité des composés de la présente invention dans la lutte contre des complications diabétiques chroniques peut être déterminée par divers tests biologiques ou pharmacologiques classiques. Des tests convenables comprennent (1) la mesure de l'aptitude des composés à inhiber l'activité enzymatique de l'aldose-réductase isolée; (2) la mesure de leur aptitude à réduire ou à inhiber l'accumulation de sorbitol dans le nerf sciatique de rats ayant reçu une dose aiguë de streptozotocine (c'est-à-dire des rats diabétiques) ; (3) mesure de leur aptitude à in-

verser des taux déjà élevés de sorbitol dans le nerf sciatique et le cristallin de rats frappés de diabète chronique sous l'effet de la streptozotocine ; (4) mesure de leur aptitude à prévenir ou inhiber la formation de galactitol dans le cristallin de rats atteints de galactosémie aiguë et (5) mesure de leur aptitude à retarder le développement de la cataracte et à réduire la gravité de l'opacité du cristallin chez des rats atteints de galactosémie chronique. Des méthodes expérimentales convenables sont décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 821 383 ainsi que dans les références précitées.

L'invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif.

EXEMPLE 1

15 6-chloro-4-cyano-4-triméthylsilyloxy-4H-2,3-dihydrobenzo-
pyranne

On agite pendant 18 heures un mélange de 20,0 g (0,11 mole) de 6-chloro-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-one (Aldrich), 13,0 g (0,13 mole) de cyanure de triméthylsilyle (Silar) et de 0,2 g d'iodure de zinc en milieu Alfa, dans 50 ml d'éther. On décolore la solution par addition de charbon de bois (Darco), on la filtre et on l'évapore sous vide pour obtenir une huile de couleur orangée qui donne par addition de pentane des cristaux de 6-chloro-4-cyano-4-triméthylsilyloxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne (26,4 g ; 84 %) fondant à 67-69°C.

EXEMPLE 2

6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboximide d'éthyle

30 On refroidit à 0°C une solution saturée de 273,0 g (0,97 mole) de 6-chloro-4-cyano-4-triméthylsilyloxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne dans 2,0 l d'éthanol et on y fait barboter du gaz chlorhydrique anhydre pendant 40 minutes. Une réaction légèrement exothermique a lieu, cependant que le mélange devient homogène. Après avoir maintenu le mélange pendant 16 heures à 4°C, on chasse les substances volatiles sous vide et on obtient un résidu semi-solide. Par tritura-

tion avec 800 ml d'éther diéthylique suivie d'une filtration, on obtient une substance solide que l'on partage entre 3,8 litres de chloroforme et 500 ml de bicarbonate de sodium saturé. La phase organique est lavée avec une quantité additionnelle de 500 ml de bicarbonate de sodium saturé, puis elle est déshydratée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide en donnant 193,0 g (78 %) de 6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboximide d'éthyle. Après trituration dans l'éther, le produit fond à 124-126°C.

EXEMPLE 3

6-chloro-spiro [4H-2,3-dihydrobenzopyranne-(4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione

On fait barboter dans un mélange de 500 g (1,95 mole) de 6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-carboximide d'éthyle et de 400 g (3,96 moles) de triéthylamine dans 13 litres de tétrahydrofurane anhydre à 5°C, 1818 g (18,4 moles) de phosgène à un débit choisi de manière à maintenir la température au-dessous de 27°C. On continue d'agiter pendant le barbotage et la formation concomitante d'un précipité. Après le barbotage, on laisse la température s'élever à 20°C et on maintient le mélange à cette température pendant 48 heures. L'analyse par chromatographie sur couche mince présente une tache de Rf égal à 0,57 et révèle l'absence de tache à un Rf de 0,29. (Chloroforme:acétate d'éthyle à 1:1 sur gel de silice). (La matière de Rf égal à 0,29 est l'imide de départ tandis que la matière de Rf égal à 0,57 est l'éthoxy-oxazoline-2'-one intermédiaire de l'exemple 6 donné plus loin). Le mélange est ensuite versé dans 13 litres de glace pilée, sous agitation, avec libération de phosgène et d'anhydride carbonique. Le mélange de deux phases est neutralisé avec de l'hydroxyde de sodium à 50 % (1,7 litre) jusqu'à ce que le pH soit égal à 7. On ajoute ensuite 248 g (2,0 moles) de carbonate de sodium et on agite le mélange pendant 16 heures à 20°C. On isole le produit par l'opération d'extraction suivante : on ajoute 12 litres

d'acétate d'éthyle au mélange et, après agitation par secousses, on recueille la phase aqueuse. On lave la phase organique deux fois avec 12 litres de bicarbonate de sodium à 7 %. Les phases aqueuses rassemblées sont acidifiées à pH égal à 1 par addition d'acide chlorhydrique concentré, tout en étant refroidies à 10-15°C. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 12 litres d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 12 litres de chlorure de sodium saturé, déshydratées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide en donnant 392 g (79 %) d'une substance solide fondant à 191-195°C. Par recristallisation dans le toluène, on obtient la 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione fondant à 196-198°C ; Rf = 0,44 (CHCl₃:EtOAc à 1:1 sur silice).

EXEMPLE 4

6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione

On chauffe pendant 16 heures à 90°C dans 5 ml de dioxanne un mélange de 5,0 g (0,019 mole) de 6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboximide d'éthyle et de 3,7 g (0,023 mole) de 1,1'-carbonyl-diimidazole (Aldrich). L'analyse du mélange réactionnel par chromatographie sur couche mince au bout d'une heure présente une tache de Rf égal à 0,57 (chloroforme : acétate d'éthyle à 1:1 sur acide silicique) qui correspond à l'éthoxy-oxazoline-2'-one de l'exemple 6 décrit plus loin. Après refroidissement, on dilue le mélange avec 100 ml d'acétate d'éthyle et on le lave deux fois avec 100 ml d'acide chlorhydrique 1N. On extrait la phase organique deux fois avec 100 ml de bicarbonate de sodium saturé. On acidifie la phase basique avec de l'acide chlorhydrique 6N à un pH égal à 1 et on l'extrait trois fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave cette dernière phase organique avec de la saumure, on la déshydrate sur du sulfate de magnésium, on la filtre et on l'évapore sous vide pour obtenir 1,20 g (25 %) de substance

solide fondant à 189-191°C. Par recristallisation dans le toluène, on obtient la 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione fondant à 192-193°C.

EXEMPLE 5

5 6-chloro-spiro [4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]
-2',4'-dione

On fait réagir à 0°C pendant 1 heure un mélange de 2,00 g (2,82 moles) de chloroformiate d'éthyle, 1,69 g (1,56 mmole) de 6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzo-
10 pyranne-4-carboximide d'éthyle et 5 ml de pyridine, puis on laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et finalement on le fait refluer pendant 4 heures. Par concentration sous vide et extraction de la manière décrite dans l'exemple 3, on obtient la 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzo-
15 pyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione en un rendement de 10 %, fondant à 195-198°C.

EXEMPLE 6

6-chloro-4'-éthoxy-spiro [4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')
oxazoline]-2'-one

20 On refroidit à 0°C une solution de 1,15 g (4,00 mmoles) de 6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboximide d'éthyle dans 60 ml de tétrahydrofurane et on agite tout en y faisant barboter du phosgène pendant 5 minutes. Au bout de 30 minutes, l'analyse par chroma-
25 tographie sur couche mince du mélange réactionnel fait apparaître une nouvelle tache de Rf égal à 0,57 (chloroforme: acétate d'éthyle à 1:1 sur acide silicique) et révèle l'absence d'imide de départ de Rf égal à 0,29. On verse le mélange sur 90 ml de mélange de glace et d'eau et on
30 l'extrait deux fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées deux fois avec 30 ml de bicarbonate de sodium à 5 %, déshydratées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide, ce qui donne une huile (0,651 g) que l'on fait cristalliser à basse
35 température dans un mélange d'éther et d'hexane ; rendement 0,350 g (31 %), point de fusion 108-110°C. On prépare également cette éthoxy-oxazoline en un rendement de 62 %

à partir de l'imidate, en utilisant le chloroformiate d'éthyle dans la pyridine.

EXEMPLE 7

6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione

5 On agite à 20 °C pendant 16 heures un mélange de 100 mg (0,355 mmole) de 6-chloro-4'-éthoxy-spiro [4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazoline]-2'-one et de 88 mg (0,710 mmole) de carbonate de sodium dans 2 ml de mélange à 10 1:1 de tétrahydrofuranne et d'eau. Après addition de 10 ml d'acétate d'éthyle et de 10 ml d'eau, on obtient par extraction de la manière décrite dans l'exemple 3 63 mg (70 %) de 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine] 2',4'-dione fondant à 192-195°C.

EXEMPLE 8

6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboxamide

15 On fait barboter à 0°C du gaz chlorhydrique anhydre pendant 5 minutes dans un mélange de 1,40 g (5,0 mmoles) de 6-chloro-4-cyano-4-triméthylsilyloxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne et 20 de 3 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange ne devient jamais homogène même après avoir été maintenu pendant 23 heures à 20°C. On le dilue avec 30 ml d'eau et autant d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique deux fois avec 50 ml de chlorure de sodium saturé, on la déshydrate sur du 25 sulfate de magnésium, on la filtre et on l'évapore sous vide pour obtenir un résidu qui, après trituration avec le chlorure de méthylène, donne 0,606 g (54 %) de 6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboxamide fondant à 168-169°C. Rf = 0,18 (chloroforme : acétate d'éthyle à 1:1, acide 30 silicique).

EXEMPLE 9

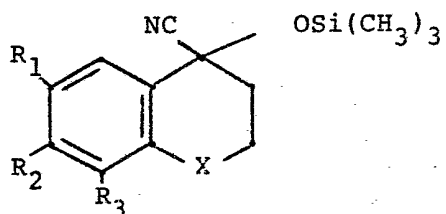
6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione

35 On fait réagir 0,101 g (4,40 atomes-grammes) de sodium avec 3,34 g (44,0 mmoles) de n-butanol et 0,545 g (4,62 mmoles) de carbonate de diéthyle. Lorsque le dégagement d'hydrogène a cessé, on ajoute 1,00 g (4,40 mmoles) de 6-chloro-

- 4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboxamide et on chauffe le mélange à 115°C pendant 3 jours. En ajoutant encore 0,545 g (4,62 mmoles) de carbonate de diéthyle et 0,100 g (0,89 mmole) de tertibutylate de potassium
- 5 (Aldrich) en chauffant pendant encore 4 jours, on obtient la réaction totale. Le mélange refroidi est versé sur 100 ml d'acide chlorhydrique 1N refroidi à la glace. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont extraites
- 10 deux fois avec 50 ml de bicarbonate de sodium à 5 %. La phase basique est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 6N et extraite deux fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est déshydratée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide en
- 15 donnant une substance solide. Par recristallisation dans le toluène, on obtient 0,299 g (27 % de 6-chloro-spiro-[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione fondant à 190-193°C.

EXEMPLES 10 à 17

- 20 En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on prépare les composés ci-après, en remplaçant la 6-chloro-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-one par les cétones convenablement choisies. Tous les composés sont isolés sous la forme d'huiles après lavage avec du bicarbonate de sodium à 5 %
- 25 et de la saumure puis déshydratation sur du sulfate de magnésium suivie d'une évaporation sous vide. La caractérisation est effectuée par résonance magnétique nucléaire et/ou par chromatographie sur couche mince d'acide silicique.

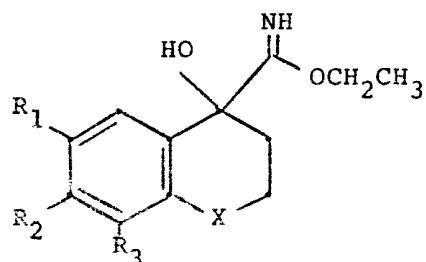


N° d'exemple	R ₁	R ₂	R ₃	X	Durée réact.	Rendement (%)	Rf (solvant)
10	Br	H	H	O	16 h	Quantitatif	0,90 (éther diéthylique)
11	F	H	H	O	16 h	99	0,79 (éther diéthylique)
12	Cl	H	Cl	O	72 h	89	0,90 (acétate éthylique)
(P.F. 68-71°C)							
13	Cl	H	CH ₃	O	24 h	58*	0,90 (acétate éthylique)
14	F	H	H	S	18 h	Quantitatif	-
15	Cl	H	H	S	72 h	98,6	0,89 (éther diéthylique: pentane)
16	H	H	H	S	72 h	99	0,77 (éther diéthylique: pentane)
17	H	H	H	O	18 h	Quantitatif	-

* Valeur déterminée par résonance magnétique nucléaire.

EXEMPLES 18-23

En suivant le mode opératoire de l'exemple 2, on prépare les composés ci-après en utilisant les corps réactionnels correspondants à la place du 6-chloro-4-cyano-4-triméthylsilyloxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne, mais en adoptant le traitement modifié suivant. Le mélange brut est partagé entre de l'eau et de l'acétate d'éthyle et les phases sont séparées. La phase aqueuse est rendue basique à pH 12 par addition d'hydroxyde de sodium 6N et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à la saumure, déshydratée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide en donnant les imidates solides.



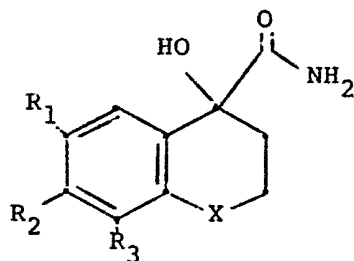
Exemple No.	R ₁	R ₂	R ₃	X	Réaction (barbotage)	Rendement (%)	P.F.
18	F	H	H	O	4 h ^a (30 min)	69	118,5-120°
19	Br	H	H	O	18 h ^a (20 min)	23	117-122°
20	H	H	H	S	18 h ^b (15 min)	65	145-147°
21	F	H	H	S	18 h (15 min)	44	139-140,5° (éther diéthylique-hexane)
22	Cl	H	Cl	O	48 h (30 min)	59	125,5-129° (hexane)
23	H	H	H	O	18 h ^b (30 min)	86	98-101°

a) mélange maintenu à la température ambiante (20°C)

b) mélange réfrigéré à 4°C.

EXEMPLES 24 à 26

En suivant la mode opératoire de l'exemple 8, on prépare les composés ci-après en utilisant les corps réactionnels correspondants à la place du 6-chloro-4-cyano-4-triméthylsilyloxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne.



Exemple No.	R ₁	R ₂	R ₃	X	Durée de barbotage	Rendement (%)	P.F.
24	Cl	H	CH ₃	O	1 min	37	157-159°C
25	Cl	H	Cl	O	10 min	83	200-200,5°C
26	Cl	H	H	S	60 min	68	121-123°C

EXEMPLE 27

Spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione

On sature de phosgène gazeux pendant 30 minutes, un mélange de 5,50 g (24,9 mmoles) de 4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboximide d'éthyle et de 5,03 g (49,7 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml de tétrahydrofurane à 0°. Une substance solide se forme immédiatement au cours du barbotage. On agite le mélange pendant 16 heures à 20°C. Dans ces conditions, l'oxazolidine-dione est obtenue directement sans isolement ni hydrolyse de l'oxazoline intermédiaire. Le mélange réactionnel est versé sur 200 ml de glace pilée et il est extrait à l'acétate d'éthyle. La spiro-[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')-oxazolidine]2',4'-dione est isolée de cette phase organique par les opérations décrites dans l'exemple 3, en un rendement de 56,7 %; ce composé fond à 168-170°C.

EXEMPLE 28

6-fluoro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione

La 6-fluoro-spiro-4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine-2',4'-dione est préparée de la manière décrite dans l'exemple 4 à partir de 6-fluoro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboximide d'éthyle en un rendement de 48 %, mais le mélange est chauffé à 100°C pendant 1,0 heure ; le composé fond à 177,5-180°C après recristallisation dans le toluène.

EXEMPLE 29

6-bromo-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione

La 6-bromo-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')oxazolidine]-2',4'-dione est préparée de la manière décrite dans l'exemple 4 à partir de 6-bromo-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboximide d'éthyle en un rendement de 38 %, mais le mélange est chauffé à 100°C pendant 0,5 heure ; le composé fond à 188-191°C après recristallisation dans le toluène.

EXEMPLE 30

Spiro [4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne (4,5') oxazolidine] -2',4'-dione

La spiro[4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne (4,5') oxazolidine]-2',4'-dione est préparée de la manière décrite dans l'exemple 4 à partir de 4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne-4-carboximide d'éthyle en un rendement de 45 %, mais le mélange est chauffé à 100°C pendant 7,0 heures ; le composé fond à 165-167°C après recristallisation dans le toluène.

EXEMPLE 31

6-fluoro-spiro [4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne (4,5') oxazolidine] 2',4'-dione

La 6-fluoro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione est préparée de la manière décrite dans l'exemple 4 à partir de 6-fluoro-4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne-4-carboximide d'éthyle en un rendement de 41 %, mais le mélange est chauffé à 100°C pendant 48 heures ; le composé fond à 193-194,5°C après recristallisation dans le toluène.

EXEMPLE 32

6,8-dichloro-spiro [4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5') oxazolidine] -2',4'-dione

On fait refluer pendant 64 heures un mélange de 524 mg (2,00 mmoles) de 6,8-dichloro-4-hydroxy-4-carboxamide, 531 mg (4,5 mmoles) de carbonate d'éthyle, 396 mg (2,67 mmoles) de tertio-butylate de potassium (Aldrich) et 1,80 ml de n-butanol. On désactive le mélange réactionnel avec 100 ml d'acide sulfurique normal et 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase aqueuse avec encore 100 ml d'acétate d'éthyle et on extrait ensuite les phases organiques rassemblées, deux fois avec 50 ml de bicarbonate de sodium à 5 %. La phase basique est acidifiée à l'acide chlorhydrique 6N et extraite deux fois avec 75 ml d'acétate d'éthyle. Les deux dernières phases organiques rassemblées sont lavées avec 50 ml de saumure, déshydratées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide en une substance solide pesant 330 mg (rendement 57 %).

Par recristallisation de cette substance dans le toluène, on obtient la 6,8-dichloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione fondant à 193-195°C.

EXEMPLE 33

5 6-chloro-8-méthyl-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione

On prépare la 6-chloro-8-méthyl-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione de la manière décrite selon l'exemple 32 à partir de 6-chloro-8-méthyl-
10 4-hydroxy-4H-2,3-dihydrobenzopyranne-4-carboxamide, en un rendement de 21,6 % ; le composé fond à 185,5-187°C après recristallisation dans le toluène.

EXEMPLE 34

15 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione

La 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzothiopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione est préparée de la manière décrite dans l'exemple 32 à partir de 6-chloro-4-hydroxy-4H-2,3-benzothiopyranne-4-carboxamide en un rendement de 38 %, mais
20 le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 54 heures. Le composé fond à 213-216°C après recristallisation dans le toluène.

EXEMPLE 35

25 (-)-6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione

On dissout en chauffant 32,0 g (0,126 mole) de 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione racémique et 37,1 g (0,126 mole) de cinchonidine dans 290 ml d'éthanol anhydre. Après refroidissement, on
30 recueille par filtration 28,0 g (81 %) d'une substance solide qui est le produit d'addition de la (+) oxazolidine-dione et de la cinchonidine. On concentre le filtrat sous vide pour obtenir un résidu qu'on partage entre 500 ml d'acétate d'éthyle et 400 ml d'acide chlorhydrique 1N. On lave la phase
35 organique avec une quantité additionnelle de 400 ml d'acide chlorhydrique 1N et 200 ml de saumure, on la déshydrate sur du sulfate de magnésium, on la filtre et on la concentre à un volume de 150 ml. On ajoute à cette solution organique

10,13 g (0,075 mole) de L-amphétamine liquide. Le précipité dense qui se forme ensuite est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide en donnant 14,85 g (60 %) de produit d'addition de (-)-oxazolidine-dione et de L-amphétamine de rotation optique $[\alpha]_D^{EtOH}$ égale à $-36,29^\circ$; point de fusion $171-174^\circ C$. Ce produit d'addition (14,80 g) est partagé entre 300 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml d'acide chlorhydrique 3N. La phase organique est lavée avec une quantité supplémentaire de 200 ml d'acide chlorhydrique 3N et 100 ml de saumure puis elle est déshydratée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide en donnant 9,45 g d'une substance solide incolore (rendement 97,8 %) ; $[\alpha]_D^{EtOH} = -60,58^\circ$; P.F. = $201-202,5^\circ C$. Par recristallisation dans le toluène, on obtient 8,203 g de (-)-6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne-(4,5')-oxazolidinel]-2',4'-dione fondant à $200-200,5^\circ C$; $[\alpha]_D^{EtOH} = -61,59^\circ$.

EXEMPLE 36

Métabolisme de la 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne-(4,5')-oxazolidinel]-2',4'-dione

On dissout dans de l'éthanol chaud 1,00 g (3,95 mmoles) de 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne-(4,5')-oxazolidinel]-2',4'-dione et 1,16 g (3,95 mmoles) de cinchonidine. Lorsque le produit d'addition a précipité, on le recueille et on le fait recristalliser dans de l'éthanol ; il fond à $206-207^\circ C$. On partage cette substance solide entre 50 ml d'acétate d'éthyle et autant d'acide chlorhydrique 1N. On extrait la phase acide avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 50 ml de saumure, déshydratées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide en donnant un résidu qui est recristallisé dans du toluène ; 288 mg (57 %), P.F. = $193-197^\circ C$. Par recristallisation de ce composé dans le toluène, on obtient 200 mg (40 %) de (+)-6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne-(4,5')-oxazolidinel]-2',4'-dione fondant à $200-201,5^\circ C$; $[\alpha]_D^{EtOH} = (+)60,55^\circ$.

A partir de la première liqueur-mère éthanolique, on obtient en seconde récolte une petite quantité de

cristaux de l'isomère positif du produit d'addition, après repos pendant environ 18 heures. Après filtration, on partage cette liqueur-mère entre 50 ml d'acide chlorhydrique 1N et autant d'acétate d'éthyle. L'oxazolidine-dione
 5 obtenue de la manière indiquée ci-dessus est recyclée deux fois dans le toluène en donnant 143 mg (29 %) de 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne (4,5')oxazolidine]-2',4'-dione fondant à 199-200°C ; $[\alpha]_D^{EtOH} = (-) 61,72^\circ$.

EXEMPLE 37

10 Dédoublément de la 6-chloro-spiro[4H-2,3-dihydrobenzopyranne-(4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione

On dissout 1,00 g (3,95 mmoles) de 6-chloro-spiro-[4H-2,3-dihydrobenzopyranne(4,5')-oxazolidine]-2',4'-dione et 264 mg (2,00 mmoles) de L-amphétamine dans de l'acétate
 15 éthylique chaud. Les cristaux séchés et recueillis après refroidissement (419 mg, P.F. 165-168°C) sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle ; on obtient 221 mg de composé fondant à 171-173°C ; $[\alpha]_D^{EtOH} = (-) 32,7^\circ$. Le
 20 clivage du produit d'addition et l'isolement de la (-) oxazolidine-dione sont effectués de la manière décrite dans l'exemple 33 ; on obtient 53 mg de composé fondant à 198-200°C ; $[\alpha]_D^{EtOH} = (-) 60,83^\circ$.

EXEMPLE 38

Des spiro-oxazolidine-diones préparées de la
 25 manière décrite dans les exemples ci-dessus ont été testées en vue de déterminer leur aptitude à réduire ou à inhiber l'activité enzymatique de l'aldose-réductase, d'après la méthode décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 821 383 précité, et basée sur la méthode décrite par
 30 Hayman et collaborateurs dans "Journal of Biological Chemistry", 240, 877 (1965). Le substrat utilisé est l'aldose-réductase partiellement purifiée extraite du cristallin de veau. Les résultats obtenus avec chaque composé à une concentration de 10^{-6} M sont exprimés par le pourcentage
 35 d'inhibition de l'activité enzymatique.

	N° d'exemple du composé	Pourcentage d'inhibition à la concentration de $10^{-6}M$
		<u>86/68</u>
	3	65
5	28	100/87
	29	42
	30	61
	31	100
	32	81/99
10	33	70/100
	34	96
	35	

(Une barre oblique placée entre deux valeurs correspond à des tests effectués en double).

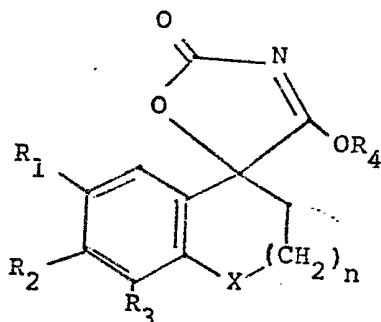
EXEMPLE 39

Des spiro-oxazolidine-diones préparées de la manière décrite dans les exemples ci-dessus ont été testées en vue de déterminer leur aptitude à réduire ou à inhiber l'accumulation de sorbitol dans le nerf sciatique de rats traités à la streptozotocine (c'est-à-dire diabétiques) en suivant essentiellement la méthode décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 821 383 précité. Dans cette étude, la quantité de sorbitol accumulée dans les nerfs sciatiques a été mesurée 27 heures après le déclenchement du diabète. Les composés ont été administrés par voie orale aux doses indiquées, 4, 8 et 24 heures après l'administration de streptozotocine. Les résultats obtenus de cette manière sont reproduits ci-dessous et exprimés par le pourcentage d'inhibition offert par le composé d'essai comparativement au cas où aucun composé n'a été administré (c'est-à-dire l'animal non traité dont les taux de sorbitol s'élèvent normalement d'une valeur d'environ 50-100 mM/g de tissu à une valeur pouvant atteindre 400 mM/g de tissu dans la période d'essai de 27 heures). Dans cet essai, des valeurs inférieures à 20 n'ont pas toujours une signification expérimentale et statistique.

<u>N° d'exemple du composé</u>		<u>Pourcentage d'inhibition à la dose indiquée en mg/kg</u>		
		<u>1,5</u>	<u>5</u>	<u>15</u>
5	3	28	-	-
	28	8	-	-
	29	35	-	-
	32	44	-	-
	33	33	-	-
10	34	14	-	-
	35	41	67	88

REVENDICATION

Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



- dans laquelle X est un atome d'oxygène ou de soufre ;
- 5 n est égal à 1 ou 2 ; R₁, R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical chloro, bromo, fluoro, alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone, phényle ou phényle monosubstitué dont le substituant est un radical chloro, bromo, fluoro, hydroxyle, alkyle ayant 1 à 3 atomes de
- 10 carbone ou alkoxy ayant 1 à 3 atomes de carbone et R₄ est un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, benzyle ou benzyle monosubstitué, dont le substituant est un radical chloro, bromo, fluoro, hydroxy, alkyle ayant 1 à 3 atomes de carbone ou alkoxy ayant 1 à 3 atomes
- 15 de carbone.