

386409

19 FEB 1971



P.- 46.559

AHR Case 175

## Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad / ~~nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia,  
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-AZAESPIRO  
[2,4] HEPTANO-4,6-DIONAS"  
(Clase Internacional C07d)

17.2.71

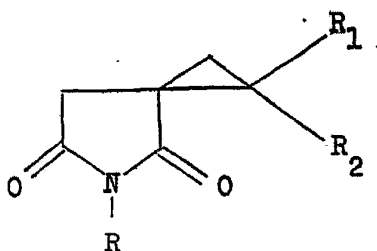
A.A.B.



La presente invención se refiere a 5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-dionas novedosas.

Las 1,1,5-trisustituído-5-azaespiro[2,4]dionas están representadas por la fórmula:

5



10

FORMULA I

15

en donde R es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior, alcoxiinferior-fenilo, alquilfenilo inferior, trifluorometilfenilo y halogenofenilo; R<sup>1</sup> es fenilo, alcóxifenilo inferior, alquilfenilo inferior, trifluorometilfenilo y halgenofenilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, fenilo, alcóxifenilo inferior, alquilfenilo inferior, trifluorometilfenilo, halgenofenilo y los intermediarios novedosos útiles para producir dichos compuestos.

20

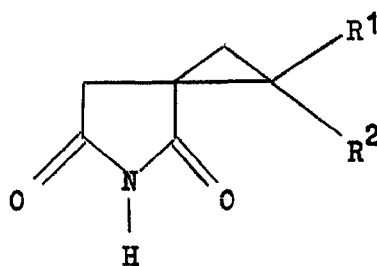
25

Los compuestos de la presente invención de la fórmula I son útiles como diuréticos y como intermediarios para los 5-azaespiro[2,4]heptanos que tienen actividad antidepresora.

30

Un grupo preferido de compuestos está representado por la fórmula II:

386409



5

FORMULA II

en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definió anteriormente.

10

Es el propósito de la presente invención proporcionar 5-azaespiro [2,4]heptano-4,6-dionas nov<sub>2</sub> dosas.

15

Los compuestos que caen dentro de la fórmula general I pueden existir en más de una forma, debido a la posibilidad de estereoisomerismo que resulta de por lo menos un centro de asimetría. También debe entenderse que la fórmula I anterior incluye los racematos posibles, así como las formas ópticamente activas individuales.

20

En la definición de los símbolos de la fórmula I anterior, y dondequiera que aparezcan en toda la descripción y sus cláusulas, los términos usados aquí tienen el siguiente significado:

25

El término "alquilo inferior" incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta ocho átomos de carbono, inclusive, y se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, amilo, isomilo, hexilo, heptilo, octilo, y similares. El término "alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alquilo in-

30

386409



ferior.

Quando se hace referencia aquí a halógeno, preferente, pero no necesariamente, se emplea un halógeno de peso atómico superior a 18, pero no mayor de ochenta.

Incluidos en el término "fenilalquilo" están los grupos tales como bencilo, feniletilo, metilbencilo, fenilpropilo y similares.

El proceso para producir las 1,1,5-trisustituidas-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-dionas y los intermedios novedosos, se muestra en el diagrama A. R,  $R^1$  y  $R^2$  son como se definió anteriormente;  $R^3$  es alquilo inferior, preferentemente metilo; MZ es un hidruro o amida de metal alcalino; y Z es halógeno.





Un itaconato de dialquilo (III), prefe-  
 rentemente itaconato de dimetilo, se hace reaccionar --  
 con diazometanos que se preparan mediante métodos cono-  
 cidos en el arte, para dar un 1-carboalcoximetil-ciclo-  
 propilcarboxilato de alquilo (IV). La reacción se lle-  
 5 va a cabo generalmente a la temperatura ambiente o cer-  
 ca de ella, durante un período de alrededor de tres a  
 alrededor de siete días, en un solvente tal como éter,  
 acetato de etilo o similares. Los diésteres se aíslan  
 10 mediante evaporación del solvente, y el material resi-  
 dual que puede ser líquido o sólido, se purifica me-  
 diante cristalización, destilación o cromatografía en -  
 columna.

Representativos de los compuestos produci-  
 15 dos mediante la reacción descrita son:

- alfa-(1-carboximetoxi-2-(fenilciclopropil)-acetato de metilo.
- alfa-(1-carbometoxi-2,2-difenilciclopropil)-acetato de metilo.
- 20 - alfa-[1-carbometoxi-2,2-di-(p-fluorofenil)-ciclopropil]-acetato de metilo,
- alfa-[1-carbometoxi-2,2-di-(p-anisil)-ciclopropil]-acetato de metilo,
- 25 - alfa-[1-carbometoxi-2,2-di-(p-tolil)-ciclopropil]-acetato de metilo,
- alfa-[1-carbometoxi-2,2-di-(p-bromofenil)-ciclopropil]-acetato de metilo, y
- alfa-[1-carbometoxi-2,2-di-(m-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-acetato de metilo.
- 30

386409

11201



El diéster se hidroliza al ácido 1-car-

5 boximetilciclopropancarboxílico (V), preferentemente --  
en un medio alcohólico básico, ilustrativamente hidró--  
xido de sodio etanólico. La hidrólisis se lleva a ca--  
bo a la temperatura de reflujo durante un período de --  
alrededor de cuatro horas a alrededor de ocho horas. -  
El ácido dibásico se aísla acidificando el hidrolizado  
básico, extracción del producto en una mezcla ácida - -  
mediante un solvente adecuado, ilustrativamente éter, -  
10 evaporación del solvente y recristalización del residuo  
sólido.

El ácido dibásico se cicliza mediante ca-  
lentamiento con un agente deshidratador tal como, por -  
ejemplo, anhídrido acético, a la 5-oxaespira  $\square$ 2,4/-  
15 heptano-4,6-diona (VI). Este último compuesto usual--  
mente es un sólido cristalino que se purifica fácilmen-  
te mediante cristalización en un solvente adecuado.

La diona cíclica se hace reaccionar con -  
una amina alquílica o arílica para dar un ácido 1-car-  
20 bamoilmetilciclopropancarboxílico (VII). La apertura  
preferencial de la diona cíclica en la posición 5,6 - -  
para dar un ácido 1-carbamoilmetilciclopropancarboxí--  
lico, en lugar de un ácido alfa-(1-carbamoil)-ciclopro-  
panacético, se ha mostrado mediante la preparación de -  
25 éste mediante otro método y comparando los datos físi--  
cos y los datos espectrales. La diona cíclica se añ--  
de en porciones a una solución agitada de la amina - -  
en un solvente inerte, tal como benceno, éter o simila-  
res. La adición se lleva a cabo preferentemente a una  
30 temperatura ambiente o ligeramente inferior a ella. --



Después de agitar a la temperatura ambiente durante un período de alrededor de dos a alrededor de veinticuatro horas, se recoge el ácido 1-carbamoilmetilciclopropancarboxílico ya sea por filtración de la mezcla de reacción, o se evapora el solvente de la mezcla de reacción, dejando el producto como un residuo sólido. Generalmente, se usa un exceso de la amina en la reacción, y el exceso se separa convenientemente formando en lodo el ácido 1-carbamoilmetilciclopropancarboxílico, en ácido mineral diluido, o lavando con una solución clorofórmica o con ácido mineral diluido.

Representativos de los ácidos 1-carbamoilmetilciclopropancarboxílicos que se preparan de esta manera, son:

- 15 - ácido 2,2-difenil-1-[N-(m-trifluorometilfenil)-carbamoil]-metilciclopropancarboxílico,
- ácido 2,2-difenil-1-[N-(o-anisil)-carbamoil]-metilciclopropancarboxílico,
- 20 - ácido 2,2-difenil-1-[N-(o-tolil)-carbamoil]-metilciclopropancarboxílico,
- ácido 2,2-difenil-1-[N-(p-bromofenil)-carbamoil]-metilciclopropancarboxílico,
- ácido 2,2-difenil-1-[N-(p-clorofenil)-carbamoil]-metilciclopropancarboxílico,
- 25 - ácido 2-(p-tolil)-carbamoilmetil-1-fenilciclopropancarboxílico,
- ácido 1-(N-etil)-carbamoilmetil-2,2-di(p-anisil)-ciclopropancarboxílico,
- 30 - ácido 1-(N-etil)-carbamoilmetil-2,2-di-(p-tolil)-ci-



clopropancarboxílico,

386 409 12 DIC 1970

- ácido 1-(N-metil)-carbamoilmetil-2,2-di-(p-fluorofenil)-ciclopropancarboxílico,
- ácido 1-(N-metil)-carbamoilmetil-2,2-di-(p-bromofenil)-ciclopropancarboxílico, y
- ácido 1-(N-metil)-carbamoilmetil-2,2-di-(m-trifluorometilfenil)-ciclopropancarboxílico.

5

10

15

20

25

La ciclización de un ácido 1-carbamoilmetilciclopropancarboxílico a una 5-azaespiro[2,4]-heptano-4,6-diona noveodsa (I) se efectúa en un medio deshidratador adecuado. Como un método general, se disuelve un ácido 1-carbamoilmetilciclopropancarboxílico en una base débil tal como, por ejemplo, piridina, y la solución se trata con un agente deshidratante, - - ilustrativamente anhídrido acético, a una temperatura de alrededor de 80° C. a alrededor de 110° C., durante un período de alrededor de cuatro a alrededor de veinte horas en una atmósfera de nitrógeno. La 5-azaespiro[2,4]-heptano-4,6-diona así preparada, se aísla mediante concentración de la mezcla de reacción, extracción con ácido-base de la amida cruda residual, seguida por cristalización en un solvente adecuado o mediante purificación en cromatografía de columna, usando silicato de magnesio.

30

Los compuestos de la fórmula II son de especial interés y pueden prepararse fácilmente mediante ciclización de los ácidos 1-carbamoilmetilciclopropancarboxílico adecuados descritos anteriormente. Un método alternativo y preferido es la fusión de una 5-



-oxaespиро-[2,4]heptano-4,6-diona y urea bajo nitróg.  
no, a una temperatura de alrededor de 150° C. a alrede-  
dor de 180° C., durante un período de alrededor de una  
a alrededor de cinco horas. La 5-azaespиро-[2,4]hepta-  
no-4,6-diona preparada de esta manera, se obtiene gene-  
ralmente en un rendimiento elevado.

La 5-azaespиро-[2,4]heptano-4,6-diona -  
preparada como se describió anteriormente, se transfor-  
ma a un compuesto metalo fácilmente usando un hidruro -  
o amida de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, --  
amida de sodio, amida de litio o hidruro de litio. La -  
reacción se efectúa llevando los reactivos juntos, en -  
un medio de reacción líquido, anhidro, inerte, tal co-  
mo benceno, xileno, tolueno o tetralina. La reacción -  
se lleva a cabo preferentemente a la temperatura de --  
reflujo del solvente seleccionado. La 5-metalo-5-aza- -  
espиро-[2,4]heptano-4,6-diona así preparada, se hace -  
reaccionar entonces con un compuesto que tenga un átomo  
de halógeno reemplazable para dar una 5-azaespиро-[2,4]  
heptano-4,6-diona.

Opcionalmente, las 5-azaespиро-[2,4]-hep-  
tano-4,6-dionas novedosas pueden prepararse mediante --  
la secuencia de reacción VIII - IX - X - I. Una so- -  
lución etérea de anhídrido itacónico (VIII) se deja --  
reaccionar con una amina alquímica o arílica para dar -  
un ácido alfa-metilensuccinámico (IX), que se deshi- --  
drata subsecuentemente a una metilensuccinimida (X). -  
La reacción entre el anhídrido itacónico y la amina - -  
seleccionada se lleva a cabo usualmente a o por deba- -  
jo de la temperatura ambiente, y usualmente se comple- -

386409

12 DIC. 19



5 ta en un período de alrededor de una a alrededor de - -  
tres horas. Usualmente, no es necesario purificar el -  
ácido alfa-metilensuccinámico, que se cicliza mezclán--  
dolo con una mezcla deshidratante tal como, por ejem- -  
plo, acetato de sodio y anhídrido acético, a la tempe--  
ratura ambiente. La temperatura de recipiente de la --  
mezcla deshidratante usualmente se eleva a 50° C. -  
60° C. durante un breve período para asegurar la cicli-  
zación completa. La metilensuccinimida se aísla me- -  
10 diante concentración de la mezcla deshidratante, diso-  
lución del residuo crudo en un solvente adecuado, lava-  
do de la solución con una solución acuosa de bicarbona-  
to de sodio, seguida por evaporación del solvente. El  
aceite residual se purifica adicionalmente mediante - -  
15 cromatografía en columna o mediante cristalización en -  
un solvente adecuado.

La metilensuccinimida se hace reaccionar  
entonces en un solvente inerte, preferentemente éter, -  
con un diazometano sustituido, durante un período de --  
20 alrededor de cuatro a alrededor de seis horas a la tem-  
peratura ambiente para dar una 5-azaespiro[2,4]hepta--  
no-4,6-diona. La diona que se separa como un sólido --  
cristalino a medida que se forma, se recoge por filtra-  
ción y se recristaliza en un solvente adecuado.

25

EJEMPLO 1

alfa-(1-carbometoxi-2-fenilciclopropil)-acetato de  
30 metilo

12 JIC. 1970



Se añade itaconato de dimetilo ( 11,85 -  
 g., 0,075 mol), a una solución etérea filtrada de fe--  
 nildiazometano crudo. Después de reposar a la tempera-  
 tura ambiente durante tres días, se evapora el éter a -  
 presión reducida. El aceite amarillo residual se des--  
 5 tila a 123-128° C. (0,30 mm.); el rendimiento es de --  
 4,0 g. (65 por ciento). Se prepara alfa- $\square$ 1-carbometo-  
 xi-2-fenil-2-(3,4-dimetilfenil(-ciclopropil)-carboxilato  
 de metilo; el éster funde a 133-134°C.

10

EJEMPLO 2

alfa- $\square$ 1-carbometoxi-2-fenil-2-(3,4-dimetilfenil)-  
 15 ciclopropil]-carboxilato de metilo

Mediante el procedimiento del ejemplo, se  
 prepara alfa- $\square$ 1-carbometoxi-2-fenil-2-(3,4-dimetilfe--  
 20 nil)-ciclopropil]-acetato de metilo, p. f. 133-134° C.,  
 a partir de itaconato de dimetilo y fenil-(3,4-dimetil-  
 fenil)-diazometano.

25

EJEMPLO 3

alfa- $\square$ 1-carbometoxi-2-fenil-2-(p-tolil)-ciclopro-  
 30 pi]-carboxilato de metilo

Mediante el procedimiento del ejemplo 1,

30

386409

12 DIC



se prepara alfa-[1-carbometoxi-2-fenil-(p-tolil)-ciclopropil]-carboxilato de metilo, p. de f. 140-143° C., a partir de itaconato de dimetilo y fenil-(p-tolil)-diazometano.

5

EJEMPLO 4

Acido alfa-(1-carboxi-2-fenilciclopropil)-acético

10

Una solución de alfa-(1-carbometoxi-2-fenilciclopropil)-acetato de metilo en hidróxido de potasio etanólico al 50 %, se pone al reflujo durante -- seis horas, la mezcla enfriada se acidifica con ácido -- clorhídrico diluido, y la mezcla ácida se extrae con -- éter. La solución etérea seca se concentra para producir ácido alfa-(1-carboxi-2-fenilciclopropil)-acético, -- que funde a 101-193° C.

15

20

También se prepara el ácido alfa-(1-carboxi-2-fenilciclopropil)-acético, mediante hidrólisis -- básica de 1-fenil-4-oxaspiro[2,4]heptano-4,6-diona.

25

EJEMPLO 5

1-fenil-5-oxaspiro[2,4]heptano-4,6-diona.

30

Una mezcla de 7,0 g. (0,032 mol) de ácido alfa-(1-carboxi-2-fenil)-ciclopropilacético y 20 ml. de



anhídrido acético, se pone al reflujo hasta que la solución se vuelva homogénea. Se evapora el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida a un aceite amarillo que solidifica. Se cristaliza el sólido en éter --  
5 isopropílico para dar 4,4 g. (rendimiento de 70 %) de --  
producto que funde a 131-135°C.

EJEMPLO 6

10

1.1-difenil-5-oxaspiro[2,4]heptano-4,6-diona

15

Se añade anhídrido itacónico (7,5 g., --  
0,0664 mol), en porciones, a una solución etérea que --  
contiene 12,2 gramos (0,0664 mol) de difenildiazometa--  
no crudo. Después que cesa el desprendimiento de nitró--  
geno, se recoge el producto insoluble en éter, se lava  
con éter y se seca al aire. El producto pesa 16,6 g. --  
(rendimiento de 90%), y funde a 172-173°C.

20

EJEMPLO 7

25

Acido 2,2-difenil-1-(N-etilcarbamoilmetil)-ciclo-  
propanocarboxílico

30

A una solución agitada de 5,0 g. de etilamina en 50 ml. de benceno, se añade 5,6 g. (0,02 mol) --  
de 1,1-difenil-5-oxaspiro[2,4]heptano-4,6-diona. Des-  
pués de reposar durante la noche a la temperatura am--

386409

12 DIC.



biente, se recoge la sal de etilamonio y se seca. La -  
sal seca se disuelve en agua y la solución se acidifica  
con ácido clorhídrico. El ácido precipitado se extrae  
con cloroformo, se evapora el cloroformo y el sólido re-  
5 sidual cristaliza en acetato de etilo isooctano; el --  
producto funde a 109-211° C.

EJEMPLO 8

10

Acido 2,2-difenil-1-carbamoilmetilciclopropan-  
carboxílico

15

Mediante el procedimiento del ejemplo - -  
7, se prepara ácido 2,2-difenil-1-carbamoil-metilci-  
clopropancarboxílico, p. f. 195-198° C., a partir de -  
1,1-difenil-5-oxaespиро[2,4]heptano-4,6-diona, y con -  
hidróxido de amonio acuoso.

20

EJEMPLO 9

2-metilensuccinanilida

25

Se añade a gotas anilina (3,32 g., - - -  
0,036 mol), a una solución agitada de 4 gramos (0,036 -  
mol) de anhídrido itacónico en 30 ml. de éter; la tem-  
peratura de reacción se mantiene a 5-10° C. Después de  
agitar, la mezcla de reacción a baja temperatura duran-  
30 te una hora adicional, se añade éter de petróleo. La -



2-metilensuccinamida se recoge y se seca para dar 6,0 g. (81,0% de rendimiento) de 2-metilensuccinamida.

5

EJEMPLO 10N-fenil-2-metilensuccinimida.

10

15

20

25

Una mezcla de 5,5 g. (0,027 mol) de 2-metilensuccinamida, 1,5 g. (0,018 mol) de acetato de sodio y 50 ml. de anhídrido acético, se agita durante la noche a la temperatura ambiente y después se calienta a 50° C. durante un período de una hora. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disuelve en cloroformo y la solución cloroformica se lava sucesivamente con agua helada y solución de bicarbonato de sodio. Después de secar la solución durante sulfato de sodio, se evapora el cloroformo, dejando un aceite de color café crudo, que se cromatografía sobre silicato de magnesio. Se eluye el producto con 1% de metanol sobre silicato de magnesio. El eluido bencénico se concentra y el aceite residual se cristaliza en isocatano para dar 2,0 g. (40 por ciento de rendimiento) de producto que funde a 118,5-120° C.

EJEMPLO 111,1-difenil-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-diona

30

386409

12 DIC.



Una mezcla de 11,12 g. (0,04 mol) de 1,1-difenil-5-oxaespиро[2,4]-heptano-4,6-diona y 2,8 g. (0,046 mol) de urea, en un matraz de fondo redondo, se coloca en un baño metálico de Wood, precalentado a 150° C. Se calienta la mezcla bajo nitrógeno mientras se eleva la temperatura del baño a 180° C., en donde se mantiene durante tres horas. Se disuelve la mezcla de reacción enfriada en isopropanol hirviente, se filtra el material insoluble y el filtrado se deja reposar durante la noche. Las agujas cristalinas finas que se forman se recogen y se secan para dar 10 g. (89 por ciento de rendimiento) de producto que funde a 250-243° C.

Análisis calculado para  $C_{18}H_{15}NO_2$ :  
C, 77,96; H, 5,47; N, 5,05;  
Encontrado: C, 77,65; H, 5,48; N, 5,18.

20

EJEMPLO 12

5-bencil-1-1-difenil-5-oxaespиро[2,4]-heptano  
4,6-diona

25

Procedimiento A:

30

Una mezcla de 7,6 g. (0,02 mol) de ácido 1-bencilcarbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxílico y 50 ml. de piridina, se calienta con 15 ml. --



de anhídrido acético a una temperatura de 90° C. durante 16 horas. El residuo crudo que queda después de la concentración de la mezcla de reacción, se extrae con ácido-base y después se cromatografía sobre silicato de magnesio. Se eluye el producto con cloroformo y se evapora el cloroformo dejando un aceite que solidifica y se recristaliza en etanol. El producto pesa 3,5 g. (rendimiento de 48%) y funde a 188-191°C.

10 Análisis calculado para  $C_{25}H_{21}NO_2$ :

C, 81,72; H, 5,76; N, 3,81;

Encontrado: C, 81,50; H, 5,81; N, 3,82.

15

Procedimiento B:

Se combina 1,1-difenil-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-diona (2,7 g.; 0,01 mol), 0,39 g. (0,01 mol) de amida de sodio y 100 ml. de benceno seco, y se agitan al reflujo hasta que cese el desprendimiento de amoníaco. Se trata la mezcla fría con 3,67 g. (0,01 mol) de bromuro de bencilo y se vuelve a establecer el reflujo durante cuatro horas. Se concentra la mezcla de reacción lavada y enfriada, y el residuo se cromatografía sobre silicato de magnesio. Se aísla el producto como se describió en el procedimiento A y un punto de fusión en mezcla de los productos procedentes de los dos procedimientos, no muestra depresión.

30

386409

12



EJEMPLO 13

1,1-difenil-5-metil-5-azaespiro[2,4]heptano  
-4,6-diona

5

Una mezcla de 12 g (0,036 mol) de ácido -  
1-metil-carbamoilmetil-2-2-difenilciclopropancarboxíli-  
co y 175 ml. de piridina, se trata con 15 ml. de anhí-  
drido acético. Se calienta la mezcla durante cuatro --  
10 horas bajo nitrógeno a 100-110° C., y después se concen-  
tra a presión reducida. El residuo se cristaliza en --  
etanol para dar 7,8 g. (75 por ciento de rendimiento)  
de producto que funde a 209,5-211,5°C.

20

EJEMPLO 14

1,1-difenil-5-(2-feniletíl)-5-azaespiro[2,4]  
heptano-4,6-diona

20

Usando el procedimiento del ejemplo 3, --  
se prepara 1,1-difenil-5-(2-feniletíl)-5-azaespiro[2,  
4]heptano-4,6-diona, p. f. 132-135° C., en un rendi- -  
miento de 85 por ciento, a partir de ácido 1-feniletíl-  
25 carbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxílico.

EJEMPLO 15

1,1,5-trifenil-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-diona

30

386409



Procedimiento A.

5 Una mezcla de 2,5 g. (0.007 mol) de áci--  
do 1-fenilcarbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxí-  
lico, 1,0 g. (0,012 mol) de acetato de sodio y 30 ml. -  
de anhídrido acético, se calienta durante tres horas a  
100° C. Se concentra la mezcla, una solución etérea --  
del residuo se extrae con ácido-base, y se concentra la  
solución etérea. El residuo se cristaliza en acetato -  
10 de etilo-isooctano para dar 1,4 g. (rendimiento de 61 -  
por ciento) de producto que funde a 188-190° C.

Análisis calculado para  $C_{24}H_{19}NO_2$ :

15 C, 81,56; H, 5,42; N, 3,96;  
Encontrado: C, 81,28; H, 5,36; N, 3,99.

Procedimiento B.

20 Una solución etérea de 1,6 g. (0,0085 mol)  
de N-fenil-2-metilensuccinimida, se combina con una so-  
lución etérea de difenildiazometano. Después de repo--  
sar durante cuatro horas a la temperatura ambiente, --  
se recoge la 1,1,5-trifenil-5-azaespiro[2,4]heptano-  
25 4,6-diona separada, y se lava con éter de petróleo. El  
sólido se cristaliza en acetato de etilo/isooctano para  
dar 1,95 g. (64 por ciento de rendimiento) de producto  
que funde a 188-190° C.

30

386409



EJEMPLO 16

1,1-difenil-5-etil-5-azaespiro/2,4/heptano  
-4,6-diona

5

Se combinan diez gramos de ácido l-etil-carbamoilmetil-2,2-difenilciclopropanocarboxílico, 100 ml. de piridina y 20 ml. de anhídrido acético, y se calienta la mezcla durante la noche a 85-95° C. Se concentra la mezcla de reacción y se lava una solución de cloroformo del residuo, sucesivamente, con ácido clorhídrico diluido, hidróxido de sodio diluido y agua. La solución clorofórmica se seca, se evapora el cloroformo y el residuo se cristaliza en acetato de etil-iso octano para dar 9 g. (rendimiento de 63%) de producto que funde a 150-152° C.

10

15

Análisis calculado para  $C_{20}H_{19}NO_2$ :

20

C, 78,66; H, 6,27; N, 4,81;

Encontrado: C, 78,82; H, 6,29; N, 4,57;

EJEMPLO 17

25

1-fenil-1-(p-anisil)-5-azaespiro/2,4/heptano  
-4,6-diona

30

Usando el procedimiento del ejemplo 1, se hace reaccionar 1-fenil-1-(p-anisil)-5-oxaespiro/2,4/heptano-4,6-diona con urea para dar 1-fenil-1-(p-anisil)-5-azaespiro/2,4/heptano-4,6-diona.

386409

120



sil)-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-diona, que funde a --  
229-232° C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{17}NO_3$ :

5

C, 74,25; H, 5,57; N, 4,56;

Encontrado: C, 74,27; H, 5,71; N, 4,57

EJEMPLO 18

10

1-fenil-1-(p-tolil)-5-azaespiro[2,4]heptano  
4,6-diona

15

Usando el mismo procedimiento del ejemplo 1, se hace reaccionar 1-fenil-1-(p-tolil)-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-diona con urea para dar 1-fenil-1-(p-tolil)-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-diona, que funde a 213-218° C.

20

EJEMPLO 19

25

Mediante el procedimiento del ejemplo 3, usando en lugar del ácido 1-metilcarbamoil-metil-2,2-difenilciclopropanocarboxílico, lo siguiente:

- ácido 1-etilcarbamoilmetil-2-fenilciclopropanocarboxílico,

30

386409

12 DIC



- ácido 1-(2-hidroxietil)-carbamoilmetil-2-fenilciclopropancarboxílico,
- ácido 1-(m-trifluorometilfenil)-carbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxílico,
- 5 - ácido 1-(o-anisil)-carbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxílico,
- ácido 1-(o-tolil)-carbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxílico,
- ácido 1-(p-bromofenil)-carbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxílico,
- 10 - ácido 1-(p-clorofenil)-carbamoilmetil-2,2-difenilciclopropancarboxílico,
- ácido 1-fenilcarbamoilmetil-2-(p-anisil)-ciclopropancarboxílico,
- 15 - ácido 1-fenilcarbamoilmetil-2-(p-tolil)-ciclopropancarboxílico,
- ácido 1-etilcarbamoilmetil-2,2-di(p-anisil)-ciclopropancarboxílico,
- ácido 1-etilcarbamoilmetil-2,2-di(p-tolil)-ciclopropancarboxílico,
- 20 - ácido 1-metilcarbamoilmetil-2,2-di(p-fluorofenil)-ciclopropancarboxílico,
- ácido 1-metilcarbamoilmetil-2,2-di-(p-bromofenil)-ciclopropancarboxílico; y
- 25 - ácido 1-metilcarbamoilmetil-2,2-di(m-trifluorometilfenil)-ciclopropancarboxílico,

los productos son, respectivamente:

- 30 - 5-etil-1-fenil-5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-diona,



- 1,1-difenil-5-(m-trifluorometilfenil)-5-azaespiro-  
 $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6-diona,
- 5-(o-anisil)-1,1-difenil-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6  
 -diona,
- 5     - 1,1-difenil-5-(o-tolil)-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6-  
 diona,
- 5-(p-bromofenil)-1,1-difenil-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ hepta-  
 no-4,6-diona,
- 5-(p-clorofenil)-1,1-difenil-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ hepta-  
 10     no-4,6-diona,
- 1-(p-anisil)-5-fenil-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6-  
 diona,
- 5-fenil-1-(p-tolil)-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6-  
 diona,
- 15     - 1,1-di-(p-anisil)-5-etil-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6  
 -diona,
- 5-etil-1,1-di-(p-tolil)-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6  
 -diona,
- 1,1-di-(p-fluorofenil)-5-metil-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ hep-  
 20     tano-4,6-diona,
- 1,1-di-(p-bromofenil)-5-metil-5-azaespiro $\angle$ 2,4 $\angle$ hepta-  
 no-4,6-diona, y
- 1,1-di-(m-trifluorometilfenil)-5-metil-5-azaespiro  
 $\angle$ 2,4 $\angle$ heptano-4,6-diona.

25

386409 . 195

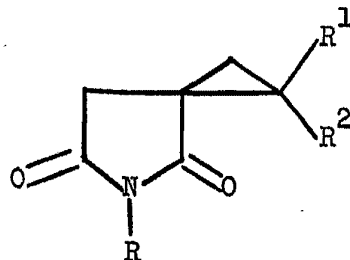


5 Esta solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en los Estados Unidos de América, el 26 de Ene-  
ro de 1970, bajo el número 5.904, se acoge a los bene-  
ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-  
piedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

10 Los puntos de invención propia y nueva  
que se presentan para que sean objeto de esta solici-  
tud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,  
son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación  
de 5-azaespiro[2,4]heptano-4,6-dionas que tienen la  
fórmula:



en donde:

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

386 409



alquilo inferior, 2-hidroxietilo, fenilo, fenilalquilo, inferior, alcoxfenilo inferior, alquifenilo inferior, trifluorometilfenilo y halogenofenilo;  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste de fenilo, alcoxfenilo inferior, alquifenilo inferior, trifluorometilfenilo y halogenofenilo; y  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo, alcoxfenilo inferior, alquifenilo inferior, trifluorometilfenilo y halogenofenilo, que comprende las etapas de: (1) tratar un itaconato de dialquilo con un diazometano sustituido; (2) hidrolizar el l-carboalcoximetilciclopropancarboxilato de alquilo preparado en la etapa (a), (3) ciclizar el ácido l-carboximetilciclopropancarboxílico procedente de la etapa (2); (4) hacer reaccionar la 5-oxaespíro [2,4] heptano-4,6-diona procedente de la etapa (3), con una alquil- o arilamina; y (5) ciclizar el ácido l-carbamoil metilciclopropancarboxílico procedente de la etapa (4).

2.- Un procedimiento para la preparación de 5-azaespíro [2,4] heptano-4,6-dionas.

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

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 FEB 1971

P.A.

Alberto de E...  
Por Poder...

12.2.71  
JJV

- 26 -