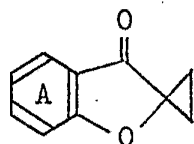


1 Esta invención se refiere a compuestos espiro, que
tienen una nueva estructura de esqueleto o cadena fundamen-
tal, siendo utilizables los compuestos como medicinas y como
5 productos intermedios para la producción de medicinas, y a
métodos para producir dichos compuestos.

Más en particular, se refiere esta invención a nue-
vos compuestos espiro de la fórmula:



(I)

10 en la que el anillo A representa un anillo bencénico o un
anillo naftalénico, estando dichos anillos no sustituidos
o sustituidos por lo menos por un grupo alcoholo inferior,
15 nitro, halógeno, amino, que puede estar opcionalmente subs-
tituido, hidroxilo, que puede estar opcionalmente substituf
do, acilo y sulfamoilo, y a métodos para producir dichos
compuestos.

20 Con referencia a la fórmula (I) anterior, el anillo
bencénico o el anillo naftalénico, tal como es designado
por anillo A, puede estar no sustituido o sustituido por
cualesquiera de los substituyentes mencionados en lo que
antecede. Estos substituyentes serán explicados ahora con
detalle.

25 Como ejemplos del grupo alcoholo inferior, pueden
mencionarse los grupos alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono
(por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-buti-
lo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pen-
tilo, isopentilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo,
30 etc.). El halógeno puede ser cloro, bromo, flúor o yodo.

1 Como ejemplos del grupo amino, que puede estar op-
cionalmente substituído, se pueden mencionar los grupos ami-
no, mono- o dialcoholamino, acilamino, sulfonilamino y ci-
cloamino. El grupo mono- o dialcoholamino, puede ser un gru-
5 po amino mono- ó di-substituído por grupos alcoholo aproxi-
madamente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilamino,
etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, di-
metilamino, dietilamino, di-n-propilamino, metiletilamino,
etc. El grupo acilamino puede ser, por ejemplo, un grupo al-
canoilamino, que contiene aproximadamente de 2 a 4 átomos
10 de carbono (por ejemplo, acetilamino, propionilamino, n-bu-
tirilamino, isobutirilamino, etc.). El grupo sulfonilamino
puede ser, por ejemplo, un grupo alcanosulfonilamino, que
contiene aproximadamente de 1 a 4 átomos de carbono (por
15 ejemplo, metanosulfonilamino, etanosulfonilamino, etc.). Co-
mo grupo cicloamino, se pueden mencionar los grupos cicloa-
mino de 5 ó de 6 miembros, que pueden contener nitrógeno u
oxígeno, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidino, piperazi-
nilo o morfolino. El grupo piperazinilo puede tener un subs-
20 tituyente en el átomo de nitrógeno de su posición 4, tal co-
mo un grupo alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbo-
no (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo fenil-alcoholo de
1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo) o un grupo
alcanóilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono (por ejem-
25 plo, acetilo, propionilo).

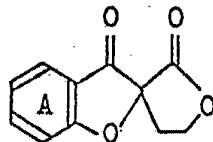
 Como ejemplos del grupo hidroxilo que puede estar
opcionalmente substituído, se pueden mencionar los grupos
hidroxilo, alcoxi, aralcoholoxi o aciloxi. El grupo alcoxi
contiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono (por
30 ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi,

1 isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario) y dicho gru
 po alcoxi puede estar substituído adicionalmente, por ejem
 plo, por grupos mono- o di-alcoholamino de 1 a 4 átomos de
 carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino,
 5 dietilamino). El grupo aralcoholoxi puede ser, por ejemplo,
 un grupo fenil-alcoholoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por
 ejemplo, benciloxi, fenetiloxi). El grupo aciloxi es, pre-
 feriblemente, un grupo alcanoiloxi que contiene aproximada-
 mente de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetiloxi,
 10 propioniloxi, n-butililoxi, isobutililoxi), o un grupo ben-
 zoiloxi, por ejemplo.

El grupo acilo puede ser, por ejemplo, un grupo al-
 canoilo aproximadamente de 2 a 6 átomos de carbono (por ejem-
 plo, acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo) o benzoí-
 15 lo.

Estos substituyentes del anillo bencénico o del anillo
 naftalénico como el anillo A arriba mencionad, pueden
 estar presentes, como máximo hasta 4, en posiciones substi-
 túbles de dicho anillo, y pueden ser iguales o diferentes.
 20 Es preferible que el anillo bencénico esté substituído, en
 su posición 5 ó 6 (es más deseable la posición 5), por un
 grupo amino que puede estar opcionalmente substituído (es-
 pecialmente un grupo mono- ó di-alcoholamino de 1 a 4 áto-
 mos de carbono), o por un grupo acilo (especialmente un gru-
 25 po alcanoiloxi de 2 a 4 átomos de carbono).

El compuesto espiro de la presente invención se
 produce, por ejemplo, por descarboxilación de un compuesto
 de la fórmula



(II)

1 en la que el anillo A es como se ha definido en lo que antecede.

5 Esta reacción se realiza normalmente, en presencia de un catalizador que ayuda a la descarboxilación. Entre los catalizadores preferidos para este fin, están los halogenuros metálicos (por ejemplo, cloruro sódico, bromuro sódico, yoduro sódico, bromuro potásico, cloruro potásico, yoduro potásico, etc.) y las sales de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de tetrametilamonio, etc.). La temperatura de reacción es normalmente entre 100 y 200°C y, preferiblemente, entre aproximadamente 140°C y 160°C, aunque la reacción puede conducirse a temperaturas más altas o más bajas, si se desea esto para controlar la velocidad de reacción. Algunas veces es eficaz purgar el recipiente de reacción con un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón) para evitar reacciones secundarias y mejorar los rendimientos. Esta reacción se realiza, normalmente, en un disolvente adecuado. Aunque puede emplearse cualquier disolvente que no interfiera con la reacción, es normalmente ventajoso emplear un disolvente que tenga un punto de ebullición más alto que la temperatura de reacción (por ejemplo, sulfoxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, hexametilfosforamida).

25 Entre los compuestos espiro (I) de esta invención, los que tienen un sustituyente, o sustituyentes, en el anillo A pueden ser producidos también, sometiendo un compuesto (I), en el que el anillo A está sin substituir, o un compuesto (I) que tiene por lo menos un átomo de hidrógeno en su anillo A, a una alcoholación, nitración, halogenación o acilación, en sí convencionales, dependiendo de la clase de los sustituyentes que se pretendan después. Un compues-

30

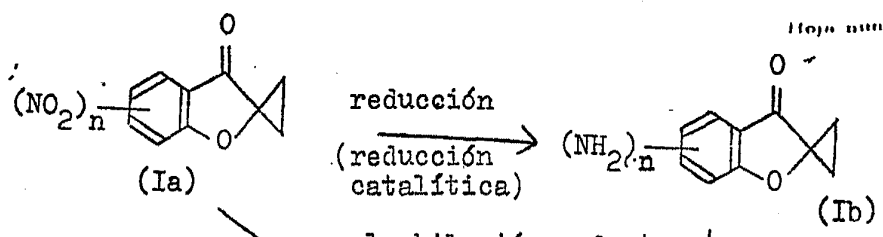
01019

1 to (I), en el que el sustituyente o sustituyentes del anillo A es o son un grupo o grupos amino, puede producirse también, sometiendo un compuesto (I), en el que la posición o posiciones en la que o en las que ha de introducirse un grupo
5 po o grupos amino, está o están ocupadas por un átomo o átomos de hidrógeno, a una nitración y, seguidamente, a una reducción, tal como una reducción catalítica. Además, es también posible reemplazar el sustituyente o sustituyentes del anillo A de un compuesto (I) con otro sustituyente o
10 sustituyentes, mediante una reacción en sí conocida. Un compuesto (I), en el que el sustituyente o sustituyentes es o son grupo o grupos mono- o di-alcoholamino, puede producirse, por ejemplo, sometiendo un compuesto (I), en el que el sustituyente o sustituyentes es o son un grupo o grupos
15 amino, a una alcoholación reductora, es decir, a una reducción con un hidruro metálico, tal como cianoborohidruro sódico, o a una reducción catalítica en presencia de un compuesto carbonílico (por ejemplo, formalina, acetaldehído, acetona), o a la reacción con halogenuro de alcohol para
20 producir la mono o dialcoholación. El compuesto (I) que tiene un grupo o grupos mono- o dialcoholamino, puede producirse también, sometiendo un compuesto (I), en el que el sustituyente o sustituyentes es o son un grupo o grupos nitrato, a reducción catalítica con un catalizador, tal como
25 óxido de platino o níquel Raney, en presencia del compuesto carbonílico anteriormente mencionado. La producción arriba mencionada del compuesto (I), que tiene mono- o di-alcoholamino, puede ser ilustrada, por ejemplo, en el siguiente esquema de reacción:

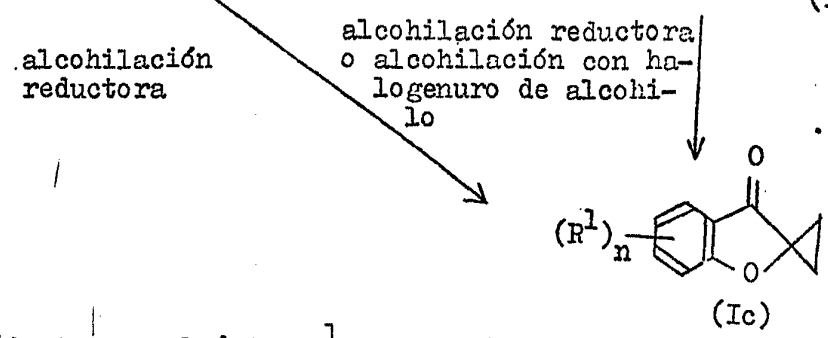
30

10019

1



5



10

(donde n es 1 ó 2 y R¹ representa mono- ó di-alcoholamino, como se ha definido en lo que antecede).

15

El compuesto (I) considerado, obtenido de la manera precedente, puede aislarse de la mezcla de reacción y purificarse por métodos convencionales (por ejemplo, destilación, recristalización, cromatografía en columna, etc.). De acuerdo con los tipos de sustituyentes en el anillo A, el compuesto (I) puede ser aislado como sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un grupo amino (por ejemplo, amino, mono- o di-alcoholamino, cicloamino) está presente como el sustituyente, puede aislarse el compuesto (I) como una sal por adición de ácido (por ejemplo, una sal de ácido mineral, tal como clorhidrato o bromhidrato, o una sal de ácido orgánico, tal como citrato u oxalato), o cuando el sustituyente es un grupo hidroxilo, puede aislarse el compuesto (I) como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, etc.).

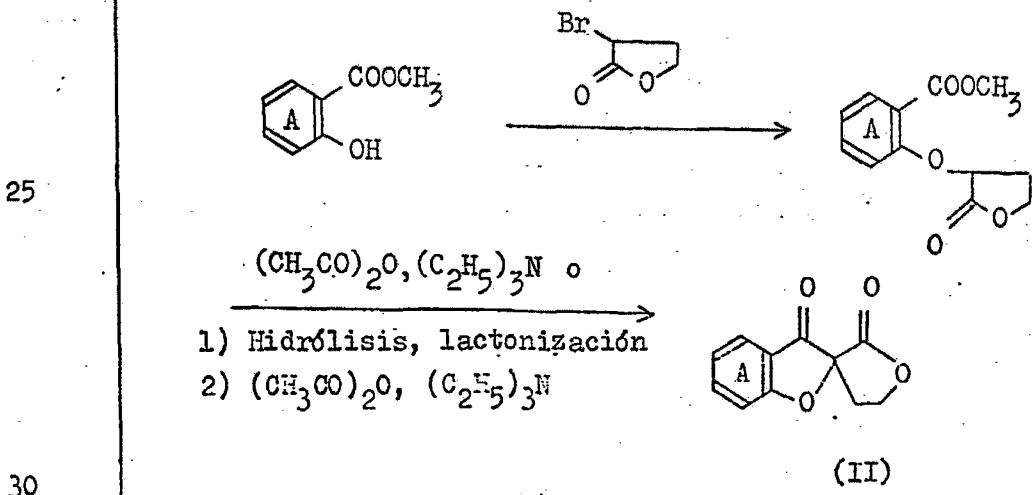
25

Los compuestos espiro (I) de acuerdo con esta invención, son compuestos que tienen una nueva estructura de esqueleto, que muestra una acción inhibidora de la secreción gástrica, antiinflamatoria, analgésica, y otras acciones, en los animales mamíferos (por ejemplo, hombre, rata,

30

1 ratón, cobaya, perro y cerdo), por ejemplo, y que son de
 2 valor como antiulcerosos, antiinflamatorios, analgésicos
 3 y como otros medicamentos para el tratamiento de la úlcera
 4 péptica, de la gastritis aguda o crónica, del lumbago, de
 5 la artritis y de otras enfermedades. En tales aplicaciones
 6 medicinales, cada uno de los compuestos (I) puede ser admi-
 7 nistrado de manera inocua, por vía oral o parenteral, bien
 8 sea tal como está o formulado con vehículos o diluyentes
 9 farmacéuticamente aceptables, en sí conocidos, en formas
 10 de dosificación adecuadas, tales como tabletas, polvos, cáps
 11 sulas, inyecciones y supositorios. Aunque la dosis recomen-
 12 dada depende del sujeto, del estado, de la vía de adminis-
 13 tración, etc., la dosificación oral normal para el trata-
 14 miento de la úlcera péptica o de la gastritis aguda o cró-
 15 nica, es de aproximadamente 1 mg a 20 mg como compuesto (I)
 por kg de peso corporal y por dosis, para ser administrada
 de 1 a 3 veces por día.

El compuesto de partida (II), que se emplea en la
 práctica de esta invención, puede prepararse por la siguien
 20 te vía de síntesis o por cualquier procedimiento análogo a
 éste.



1 (donde el anillo A es como se ha definido en lo que antecede).

El siguiente ensayo farmacológico y los ejemplos de referencia y de trabajo, se dan para describir esta invención con más detalle, pero no deben considerarse, de ningún modo, como limitadores del alcance de la invención.

Ensayo farmacológico.

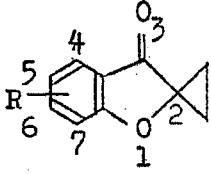
La actividad farmacológica del compuesto (I) de esta invención, se ensayó mediante el ensayo de inhibición de la secreción de jugos gástricos en ratas, cuyos resultados son los siguientes.

De acuerdo con el método descrito en "Gastroenterology" 5, 43(1945), se evaluó la inhibición de la secreción de jugos gástricos, por medio de ratas con el píloro ligado.

Para el control se utilizaron cinco ratas, cada una de ellas de la raza Sprague-Dawley, y machos (pesando cada uno de ellos de 100 a 130 gramos) y se formaron cinco grupos de ensayo. Cada uno de los animales, fueron privados de alimento durante 18 horas antes del ensayo, a excepción de agua para beber. Se ligó el píloro de cada uno de los animales, anestesiándolos con éter y, seguidamente, se administró a los animales del grupo de ensayo cada uno de los compuestos de ensayo, en la dosis de 50 mg/kg, por vía intraduodenal. Tres horas después de la ligadura, se sacrificaron los animales. Se recogieron las secreciones gástricas de los animales ensayados y se sometieron a centrifugación durante 10 minutos (3.500 revoluciones por minuto), midiéndose el volumen de jugos gástricos. El resultado es el que se muestra en la siguiente tabla.

1 A los ratones de tipo ICR, en grupos de cinco animales, se les administraron por vía oral estos compuestos, en la dosis de 500 mg/kg, para examinar la toxicidad aguda. Ninguno de los ratones murió durante los 7 días, en ninguno de los grupos.

5 Inhibición de la secreción de jugos gástricos en las ratas.

Compuesto	Dosis (i.d. mg/kg)	Inhibición de la secreción (%)
		
5-Cl	50	48
5-NO ₂	50	57
15 5-N(CH ₃) ₂	50	78
4-Br, 5-NH ₂	50	53
5-NHSO ₂ CH ₃	50	68

Ejemplo de referencia 1

20 A una mezcla de 15,2 g de salicilato de netilo, 12 g de hidróxido sódico y 150 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron, gota a gota, 25 g de α -bromo- γ -butirolactona, enfriando con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente, durante 28 horas. Se acidificó la mezcla de reacción mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 30 ml de metanol y, seguidamente, se añadieron, gota a gota, 150 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico, y se agitó la solución a 55°C durante 30 minu-

1 tos. La mezcla de reacción se acidificó con 60 ml de ácido
clorhídrico concentrado, se separó por filtración el preci-
pitado resultante (ácido salicílico) y se extrajo el filtra-
do con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se
5 secó y se concentró bajo presión reducida.

El residuo se secó a vacío sobre pentóxido de fós-
foro, durante 24 horas, después de lo cual se recristali-
zó en acetato de etilo-n-hexano (2:1). Por el procedimien-
to anterior se obtuvieron 8,0 g de α -[2-carboxifenil]-
10 oxi- γ -butirolactona, en forma de agujas incoloras que
fundían a 113-115°C. (Determinado mediante el método de la
placa caliente, se aplicó el mismo método en todos los ejem-
plos siguientes, para la determinación de los puntos de fu-
sión).

15 Análisis elemental para $C_{11}H_{10}O_5$

Calculado : C, 59,46; H, 4,54

Encontrado: C, 59,21; H, 4,51

Ejemplo de referencia 2

Utilizando 18,7 g de 5-clorosalicilato de metilo,
20 se repitió el método del Ejemplo de referencia 1, para ob-
tener 9,3 g de α -[2-carboxi-4-clorofenil]oxi- γ -butirolac-
tona, en forma de agujas incoloras, que fundían a 159-160,5
°C.

Análisis elemental para $C_{11}H_9ClO_5$

25 Calculado : C, 51,48; H, 3,53; Cl, 13,82

Encontrado: C, 51,22; H, 3,50; Cl, 13,70

Ejemplo de referencia 3

A una solución de 16,6 g de 3-metilsalicilato de
metilo en 200 ml de dimetilformamida, se añadieron 5,3 g
30 de hidruro sódico (suspensión al 50% en Bayol 85).

1 Seguidamente, enfriando con hielo, se añadió gota a gota, una solución de 18,2 g de α -bromo- γ -butirolactona en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas, al cabo del cual tiempo, se diluyó con una pequeña cantidad de agua y se destiló bajo presión reducida para separar el disolvente.

5 Al residuo se añadieron 60 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico, y la mezcla se agitó a 50-60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se acidificó con 10 40 ml de ácido clorhídrico concentrado y los cristales precipitados se recogieron por filtración para recuperar el ácido 3-metilsalicílico sin reaccionar. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se destiló bajo presión reducida para separar el disolvente.

15 El residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a 50°C durante 12 horas, después de lo cual se recristalizó en acetato de etilo-hexano. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 12 g de α -[(2-carboxi-6-metilfenil)oxi]- γ -butirolactona en forma de agujas incoloras que fundían a 129-131°C.

20 Análisis elemental para $C_{12}H_{12}O_5$

Calculado : C, 61,01; H, 5,12

Encontrado: C, 61,00; H, 5,12

Ejemplo de referencia 4

25 Utilizando 22 g de 3,5-diclorosalicilato de metilo, se repitió el procedimiento de reacción del ejemplo de referencia 3, para obtener 14 g de α -[(2-carboxi-4,6-diclorofenil)oxi]- γ -butirolactona en forma de cristales incoloros que fundían a 117-120°C.

Análisis elemental para $C_{11}H_8Cl_2O_5$

Calculado : C, 45,38; H, 2,77

Encontrado: C, 45,43; H, 2,66

1

Ejemplo de referencia 5

A una mezcla de 32 g de 5-benzoiloxi salicilato de metilo, 17 g de carbonato potásico anhidro y 500 ml de acetona, se añadieron 30,7 g de α -bromo- γ -butirolactona, enfriando con hielo y, seguidamente, se puso la mezcla a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar, se separó por destilación la acetona y se añadió al residuo, para hidrólisis, hidróxido sódico metanólico al 10%. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se destiló para separar el disolvente. El residuo se disolvió en dioxano (300 ml)-benceno (200 ml) y la solución se puso a reflujo en presencia de ácido para-toluensulfónico (30 g), separándose continuamente el agua resultante, por destilación. El disolvente se separó por destilación y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para separar el disolvente. El residuo se recristalizó en acetato de etilo. Por el procedimiento anterior se obtuvo α -[2-carboxi-4-benciloxifenil]oxi- γ -butirolactona, en forma de agujas incoloras, punto de fusión 120 a 122°C. Rendimiento: 21,5 g.

10

15

20

Análisis elemental para: $C_{18}H_{16}O_6$

Calculado : C, 65,85; H, 4,91

25

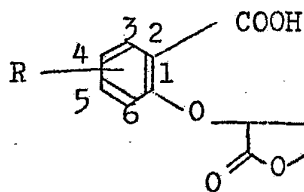
Encontrado: C, 65,86; H, 4,96

Ejemplo de referencia 6-12

Se produjeron los siguientes compuestos, mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 5.

30

10019



Ejemplo de referencia	Compuesto R	p.f. (°C)	Análisis elemental		
			Fórmula molecular	Margen superior: calculado	Margen inferior: encontrado
			C	H	
6	5-OCH ₃	130-133	C ₁₂ H ₁₂ O ₆	57,14 57,08	4,80 4,75
7	4-OCH ₃	129-132	C ₁₂ H ₁₂ O ₆	57,14 57,04	4,80 4,78
8	4-COCH ₃	155-158	C ₁₃ H ₁₂ O ₆	59,09 58,98	4,58 4,48
9	3-OH	189-198 (descomp.)	C ₁₁ H ₁₀ O ₆	55,46 55,51	4,23 4,10
10	4,5-	183-187 (descomp.)	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	66,17 66,06	4,44 4,22
11	4-C ₆ H ₁₃	98-100	C ₁₇ H ₂₂ O ₅	66,65 66,50	7,24 7,28
12	5-CH(CH ₃) ₂	124-126	C ₁₄ H ₁₆ O ₅	63,62 63,60	6,10 6,18

Ejemplo de referencia 13

51 g de 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo y 36,8 g de carbonato potásico anhidro se pusieron en suspensión en 350 ml de N,N-dimetilformamida. A la suspensión se añadieron 55 g de α -bromo- γ -butirolactona, y se agitó la mezcla a 60°C, durante 12 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para separar el disolvente. El residuo se disolvió en cloroformo y se sometió a

1 cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando
 2 cloroformo como eluyente. El producto se recristalizó en
 3 metanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo α -[5-ace-
 4 tilamino-4-cloro-2-metoxicarbonilfenil)oxi]- γ -butirolacto-
 5 na, en forma de prismas amarillo pálido, punto de fusión
 6 118 a 119°C. Rendimiento 32 g.

Análisis elemental para: $C_{14}H_{14}O_6NCl$

Calculado : C, 51,31; H, 4,31; N, 4,27

Encontrado: C, 51,24; H, 4,26; N, 4,16

10

Ejemplo de referencia 14

63 g de 4-acetilamino-2-hidroxibenzoato de meti-
 7 lo se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejem-
 8 plo de referencia 13. El producto se sometió a cromatogra-
 9 fía en columna sobre gel de sílice, y se separó en dos frac-
 10 ciones. Los cristales obtenidos de la primera fracción se
 11 recristalizaron en metanol para dar 6-acetilamino-4',5'-di-
 12 hidrospiro[benzo[b]furan]2',3-diona, en forma de lamini-
 13 llas incoloras, punto de fusión 220-234°C. Rendimiento: 1,4
 14 g.

20

Análisis elemental para: $C_{13}H_{11}O_5N$

Calculado : C, 59,77; H, 4,24; N, 5,36

Encontrado: C, 59,71; H, 4,21; N, 5,28

25

De la segunda fracción se obtuvo α -[5-acetilami-
 26 no-2-metoxicarbonilfenil)oxi]- γ -butirolactona en forma de
 27 aceite amarillo pálido. Rendimiento 35 g. Este único produc-
 28 to puede ser sometido a la etapa de reacción subsiguiente,
 29 sin purificación adicional.

RMN($CDCl_3$) δ : 2,10(3H, s, $NC(=O)CH_3$), 2,65(2H, m, CH_2),
 3,83(3H, s, $COOCH_3$), 4,45(2H, m, OCH_2), 4,98(1H, t,
 30 $OCHCO$), 7,09(1H, d, anillo aromático H), 7,66 (1H,

1 s, anillo aromático H), 7,73(1H, d, anillo aromá-
tico H).

Ejemplo de referencia 15

24,4 g de α -[2-carboxi-6-metilfenil]oxi- γ -butirolactona se añadieron a 120 ml de ácido nítrico fumante, a una temperatura no superior a -40°C . La solución de reacción se vertió en agua helada, y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron. Los cristales se recrystalizaron en metanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo α -[2-carboxi-6-metil-4-nitrofenil]oxi- γ -butirolactona en forma de prismas amarillo pálido, punto de fusión 210°C (descomposición). Rendimiento 20,3 g.

Análisis elemental para: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_7\text{N}$

15 Calculado : C, 51,21; H, 3,94; N, 4,98
Encontrado: C, 51,16; H, 3,93; N, 4,82

Ejemplo de referencia 16

3,04 g de salicilato de metilo se hicieron reaccionar con α -bromo- γ -butirolactona, de la misma manera que la etapa correspondiente del Ejemplo de referencia 13. El producto se recrystalizó en metanol, para proporcionar 3,3 g de α -[2-metoxicarbonilfenil]oxi- γ -butirolactona, en forma de agujas incoloras que fundían a $62-87^{\circ}\text{C}$.

Análisis elemental para: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$

25 Calculado : C, 61,01; H, 5,12
Encontrado: C, 60,98; H, 4,99

Ejemplo de referencia 17

Una mezcla de 1,3 g de α -[2-carboxifenil]oxi- γ -butirolactona, 15 ml de anhídrido acético y 3 ml de trietilamina, se agitó en corriente de nitrógeno gaseoso a

1 140°C, durante 3,5 horas, al cabo del cual tiempo se separa
 ron los disolventes por destilación bajo presión reducida.
 La cromatografía en columna se realizó con el residuo, uti
 lizando 32,5 g de gel de sílice y de tetracloruro de carbo-
 5 no-acetona (10:1). La fracción correspondiente al compuesto
 considerado, se recogió, se concentró bajo presión reduci-
 da y se recristalizó en n-hexano-acetato de etilo (3:1).
 Por el procedimiento anterior se obtuvieron 633 mg de 4',5'-
 -dihidroespiro[benzo[b]furan-2(3H),3'(2'H)-furan]-2',3-
 10 -diona, en forma de agujas incoloras que fundían a 111-111,5
 °C.

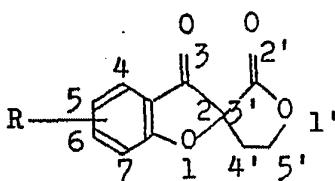
Análisis elemental para: $C_{11}H_8O_4$

Calculado : C, 64,70; H, 3,95

Encontrado: C, 64,74; H, 3,70

15 Ejemplos de referencia 18 a 29

Se produjeron los siguientes compuestos, por un
 procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referen-
 cia 17.



1

5

10


15

20

25

30

10019

Ejemplo de referencia Nº	Compuesto R	p.f. (°C)	Análisis elemental			
			Fórmula molecular	(Margen superior: calculado)		
				Margen inferior: en contrato:		
C	H	N				
18	5-Cl	132,5-133	$C_{11}H_7ClO_4$	55,36 55,49	2,96 2,79	
19	7-CH ₃	103-104	$C_{12}H_{10}O_4$	66,05 66,31	4,62 4,63	
20	5-Cl, 7-Cl	157-159	$C_{11}H_6Cl_2O_4$	48,38 48,47	2,21 2,14	
21	5-OCH ₂ Ph	138-139	$C_{18}H_{14}O_5$	69,67 69,67	4,55 4,39	
22	6-OCH ₃	106-108	$C_{12}H_{10}O_5$	61,54 61,62	4,30 4,22	
23	5-OCH ₃	120-122	$C_{12}H_{10}O_5$	61,54 61,31	4,30 4,24	
24	5-COCH ₃	132-134	$C_{13}H_{10}O_5$	63,41 63,57	4,09 4,02	
25	4-OCOCH ₃	135-137	$C_{13}H_{10}O_6$	59,54 59,55	3,84 3,68	
26	5,6- 	168-170	$C_{15}H_{10}O_4$	70,86 70,83	3,96 3,63	
27	5-NO ₂ , 7-CH ₃	127-130	$C_{12}H_9O_6N$	54,76 55,00	3,45 3,24	5,32 5,36
28	5-C ₆ H ₁₃	aceite	$C_{17}H_{20}O_4$	70,81 71,14	6,99 6,99	
29	5-CH(CH ₃) ₂	71	$C_{14}H_{14}O_4$	68,28 68,39	5,73 5,67	

(Ph representa fenilo)

Ejemplo de referencia 30

Una mezcla de 23 g de α -[5-acetilamino-4-cloro-2-metoxicarbonilfenil)oxi]- γ -butirolactona, 46 ml de trietilamina y 230 ml de anhídrido acético, se calentó a 120°C durante 5 horas. Los disolventes se separaron por evaporación bajo presión reducida y, seguidamente, se vertió el

1 residuo en agua helada. Los cristales que precipitaron se
 recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron,
 recristalizándolos después en acetato de etilo para dar 6-
 -diacetil-amino-5-cloro-4',5'-dihidroespiro[benzo[b]furan-
 5 -2(3H), 3'(2'H)-furan]-2',3-diona, que fundían a 181-185°C.
 Rendimiento: 6,8 g.

Análisis elemental para: $C_{15}H_{12}O_6NCl$

Calculado : C, 53,34; H, 3,58; N, 4,15

Encontrado: C, 53,08; H, 3,49; N, 4,12

10

Ejemplo de referencia 31

39 g de α -[5-acetilamino-2-metoxicarbonilfe-
 nil)oxi]- γ -butirolactona se hicieron reaccionar, de la mis-
 ma manera que en el ejemplo de referencia 30, con lo que se
 obtuvieron 1,8 g de 6-acetil-amino-4',5'-dihidroespiro[ben-
 15 zo[b]furan-2(3H),3'(2'H)-furan]-2',3-diona que fundía a
 220-234°C, y 2,7 g de 6-diacetilamino-4',5'-dihidroespiro-
 [benzo[b]furan-2(3H),3'(2'H)-furan]-2'-3-diona, que fun-
 día a 178°C.

Análisis elemental para: $C_{15}H_{13}O_6N$

20

Calculado : C, 59,40; H, 4,32; N, 4,62

Encontrado: C, 59,49; H, 4,21; N, 4,34

Ejemplo de referencia 32

1,1 g de α -[2-metoxicarbonilfenil)oxi]- γ -bu-
 25 tirolactona se trataron como en el Ejemplo de referencia 17,
 y el producto se recristalizó en acetato de etilo-n-hexano.
 Por el procedimiento anterior se obtuvo 4',5'-dihidroespi-
 ro[benzo[b]furan-2(3H),3'(2'H)-furan]-2',3-diona en forma
 de agujas incoloras, punto de fusión 111-111,5°C. Rendimien-
 to 330 mg.

30

10019

Ejemplo de referencia-33

A una solución de 0,408 g de 4',5'-dihidroespiro-
benzo[*b*]furan-2(3H),3'(2'H)-furan-2',3-diona en 3 ml de
ácido sulfúrico concentrado, se añadió una mezcla de 0,35 ml
de ácido nítrico (d=1,42) y 0,36 ml de ácido sulfúrico con-
centrado, gota a gota, enfriando con hielo, y se agitó la
mezcla durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en
agua helada y los cristales precipitados se recogieron por
filtración, se lavaron con agua, se secaron y se recristali-
zaron en acetato de etilo. Por el procedimiento anterior se
obtuvieron agujas incoloras de 4',5'-dihidro-5-nitroespiro-
benzo[*b*]furan-2(3H),3'(2'H)-furan-2',3-diona. Punto de
fusión 199-200°C.

Análisis elemental para: C₁₁H₇NO₆

Calculado : C, 53,02; H, 2,83; N, 5,62

Encontrado: C, 52,89; H, 2,65; N, 5,55

Ejemplo de referencia 34

Una mezcla de 4',5'-dihidroespirobenzo[*b*]furan-
-2(3H),3'(2'H)-furan-2',3-diona (3 g) y ácido clorosulfó-
nico, se agitó a la temperatura ambiente y, seguidamente, a
40°C, durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en
agua helada, donde se separaron cristales blancos. Los cris-
tales se disolvieron en tetrahidrofurano, se añadió amonia-
co acuoso (2,2 ml) y se agitó la mezcla, enfriando con hie-
lo, durante 5 minutos. Los precipitados en polvo se separa-
ron por filtración, se concentró el filtrado bajo presión
reducida y se recristalizó el residuo en etanol-agua. Por
el procedimiento anterior se obtuvo 5-sulfamoil-4',5'-di-
hidroespiro-benzo[*b*]furan-2(3H),3'(2'H)-furan-2',3-dio-
na en forma de agujas incoloras, punto de fusión 202-215°C.

1 Rendimiento: 2,8 g.

Análisis elemental para: $C_{11}H_9O_2NS$

Calculado : C, 46,64; H, 3,20; N, 4,95.

Encontrado: C, 46,39; H, 3,14; N, 4,87

5

Ejemplo 1

Una mezcla de 1,75 g de 4',5'-dihidroespiro[benzo[b]furan-2(3H),3'(2'H)-furan]-2',3-diona, 552 mg de cloruro sódico y 9 ml de sulfóxido de dimetilo, se agitó en corriente de gas de nitrógeno, a 155°C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (unos 150 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en etanol-agua (3:2). Por el procedimiento anterior se obtuvieron 1,21 g de espiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas incoloras, que fundían a 89-90,5°C.

15

Análisis elemental para: $C_{10}H_8O_2$

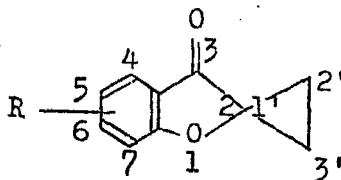
Calculado : C, 74,99; H, 5,03

Encontrado: C, 74,71; H, 4,96

Ejemplos 2 a 15

20

Se produjeron los siguientes compuestos, por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.



25

30

10019

1

5

10

15

20

25

30

10019

Ejemplo de referencia No	Compuesto R	p.f. (°C)	Análisis elemental			
			Fórmula molecular	Margen superior: calculado		
				Margen inferior: encontrado		
C	H	N				
2	5-Cl	120-121	$C_{10}H_7ClO_2$	61,71 61,68	3,63 3,50	
3	7-CH ₃	126-129	$C_{11}H_{10}O_2$	75,84 75,76	5,79 5,80	
4	5-Cl 7-Cl'	116-118	$C_{10}H_6Cl_2O_2$	52,43 52,65	2,64 2,61	
5	5-NO ₂	107-110	$C_{10}H_7NO_4$	58,54 58,85	3,44 3,50	6,83 6,68
6	5-OCH ₂ Ph	114-116	$C_{17}H_{14}O_3$	76,67 76,53	5,30 5,18	
7	6-OCH ₃	95-97	$C_{11}H_{10}O_3$	69,46 69,35	5,30 5,30	
8	5-OCH ₃	86-88	$C_{11}H_{10}O_3$	69,46 69,31	5,30 5,13	
9	5-COCH ₃	100-103	$C_{12}H_{10}O_3$	71,28 71,07	4,99 4,82	
10	4-OCOCH ₃	68-71	$C_{12}H_{10}O_4$	66,05 65,89	4,62 4,52	
11	5-SO ₂ NH ₂	228-239 (sublimación)	$C_{10}H_9O_4NS$	50,20 50,19	3,79 3,71	5,86 5,79
12	5-NO ₂ , 7-CH ₃	160-162	$C_{11}H_9O_4N$	60,27 60,17	4,14 4,14	6,39 6,48
13	5-CH(CH ₃) ₂	p.e. 113 (0,4mmHg)	$C_{13}H_{14}O_2$	77,20 77,43	6,98 7,11	
14	6-NHAc	171-178	$C_{12}H_{11}O_3N$	66,35 66,30	5,10 5,00	6,45 6,20
15	5-Cl, 6-NHAc	185-188	$C_{12}H_{10}O_3NCl$	57,27 57,03	4,01 3,86	5,57 5,46

(Ph representa fenilo y Ac representa acetilo).

1

Ejemplo 16

4',5'-dihidroespiro[nafto/2,3-b/furan-2(3H),3'(2'H)-furan/2',3-diona (1,2 g) se hizo reaccionar, de la misma manera que en el Ejemplo 1, y el producto de reacción se recristalizó en metanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo espiro[nafto/2,3-b/furan-2(3H),1'-ciclopropano/3-ona en forma de agujas incoloras, punto de fusión 127 a 129°C. Rendimiento 0,75 g.

5

Análisis elemental para: $C_{14}H_{10}O_2$

10

Calculado : C, 79,98; H, 4,79

Encontrado: C, 79,89; H, 4,65

Ejemplo 17

5-hexil-4',5'-dihidroespiro[benzo/b/furan-2(3H),3'-(2'H)-furan/2',3-diona se descarboxiló de la misma manera que en el Ejemplo 1, para obtener 5-hexilespiro[benzo/b/furan-2(3H),1'-ciclopropano/3-ona en forma de aceite amarillento pálido.

15

IR película cm^{-1} : 1700(CO).
máx

RMN($CDCl_3$) δ : 0,87(3H, t, CH_3), 1,36(8H, b, CH_2), 1,59(4H, m, ciclopropano), 2,63(2H, t, CH_2 nuclear), 7,02(1H, d, H nuclear), 7,40(1H, d, H nuclear), 7,48(1H, s, H nuclear).

20

Análisis elemental para: $C_{16}H_{20}O_2$

Calculado : C, 78,65; H, 8,25

25

Encontrado: C, 78,37; H, 8,36

Ejemplo 18

En 30 ml de anhídrido acético se disolvieron 0,94 g de la espiro[benzo/b/furan-2(3H),1'-ciclopropano/3-ona y, a 60-70°C, se añadieron 5,6 g de nitrato de cobre. La solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se

30

1 vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se destiló para separar el disolvente. El residuo se fraccionó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, en dos fracciones.

5 (1) La primera fracción fue recristalizada en acetato de etilo-n-hexano para dar 5-nitrospiro[benzo[b]furan-2(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona en forma de prismas incoloros que fundían a 107-110°C.

Análisis elemental para: $C_{10}H_7NO_4$

10 Calculado : C, 58,54; H, 3,44; N, 6,83

Encontrado: C, 58,85; H, 3,50; N, 6,68

(2) La segunda fracción se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar 7-nitrospiro[benzo[b]furan-2(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas incoloras que fundían a 131-134°C.

15 Análisis elemental para: $C_{10}H_7NO_4$

Calculado : C, 58,54; H, 3,44; N, 6,83

Encontrado: C, 58,42; H, 3,37; N, 6,65

Ejemplo 19

20 Espiro[benzo[b]furan-2(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona (7,0 g), se añadió en pequeñas porciones, sobre ácido nítrico fumante (70 ml) enfriado previamente a una temperatura entre -50 y -60°C. Después de agitar durante 20 minutos, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se recristalizaron en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 5-nitrospiro[benzo[b]furan-2(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona en forma de prismas incoloros punto de fusión 107-110°C. Rendimiento 7,3 g. Este producto

25 coincidía bien con los cristales obtenidos en el Ejemplo

30

1

18.

Las aguas madres resultantes de la recristalización se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice para su purificación y, seguidamente, se recristalizaron en metanol para proporcionar 5,7-dinitrospiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas amarillo pálido que fundían a 158-161°C.

5

Análisis elemental para: $C_{10}H_6O_6N_2$

Calculado : C, 48,01; H, 2,42; N, 11,20

10

Encontrado: C, 48,03; H, 2,33; N, 11,01

Ejemplo 20

5,4 g de 6-metoxiespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona se disolvieron en una mezcla de 25 ml de anhídrido acético y 7 ml de ácido acético glacial. Mientras se mantenía la temperatura de reacción a 10-15°C, se añadieron a la mezcla, gota a gota, 3 ml de ácido nítrico fumante (densidad 1,52). Después de agitar durante 30 minutos, se vertió la mezcla de reacción en agua helada. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se recristalizaron en etanol. Por el procedimiento anterior, se obtuvo 6-metoxi-5-nitrospiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de prismas amarillo pálido, que fundían a 160-163°C. Rendimiento: 4,5 g.

15

20

Análisis elemental para: $C_{11}H_9NO_5$

25

Calculado : C, 56,17; H, 3,86; N, 5,96

Encontrado: C, 56,44; H, 3,76; N, 5,80

Ejemplo 21

190 mg de 6-metoxiespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona se añadieron a 2 ml de ácido nítrico fumante (densidad 1,52) a -50°C, mientras se agitaba. Al

30

1 cabo de 10 minutos, se vertió la solución de reacción en
agua helada y, seguidamente, se extrajo con acetato de eti-
lo. La solución de extracto se lavó con solución acuosa de
5 bicarbonato sódico y, seguidamente, con solución salina sa-
turada, seguida por secado sobre sulfato sódico anhidro. Los
cristales obtenidos por evaporación del disolvente, se re-
cristalizaron en metanol. Por el procedimiento anterior se
obtuvieron 20 mg de 6-metoxi-5,7-dinitrospiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de laminillas
10 amarillo pálido que fundían a 121-124°C.

Análisis elemental para: $C_{11}H_8O_7N_2$

Calculado : C, 47,15; H, 2,88; N, 10,00

Encontrado: C, 46,86; H, 2,79; N, 9,83

Ejemplo 22

15 Una solución de 5-nitrospiro[benzo[b]furan-2(3H),
1'-ciclopropano]-3-ona (7,2 g) en etanol, se agitó en pre-
sencia de dióxido de platino y en corriente de gas hidró-
geno. Una vez que hubo cesado la absorción de hidrógeno, se
separó el catalizador por filtración y se añadió al residuo
20 una pequeña cantidad de HCl-éter dietílico, seguida por
recristalización en etanol. Por el procedimiento anterior
se obtuvo clorhidrato de 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2-(3H),
1'-ciclopropano]-3-ona, en forma de agujas de color pardo
claro, que fundían a 139-142°C.

25 Análisis elemental para: $C_{10}H_{19}O_2N.HCl$

Calculado : C, 56,75; H, 4,76; N, 6,62

Encontrado: C, 56,67; H, 4,83; N, 6,67

Ejemplo 23

30 7-nitrospiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-
3-ona se hizo reaccionar, de la misma manera que en el

1 Ejemplo 22, y el producto de reacción se recrystalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 7-aminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de cristales de color pardo pálido, que fundían a 135,8°C.

5 Análisis elemental para: $C_{10}H_{19}O_2N$

Calculado : C, 68,56; H, 5,18; N, 8,00

Encontrado: C, 68,42; H, 5,11; N, 7,74

Ejemplo 24

10 1,0 g de 6-metoxi-5-nitroespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona se hicieron reaccionar, de la misma manera que en el Ejemplo 22, y el producto de reacción se recrystalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 415 mg de 5-amino-6-metoxiespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de prismas de color pardo pálido, que fundían a 175-177°C.

15 Análisis elemental para: $C_{11}H_{11}NO_3$

Calculado : C, 64,38; H, 5,40; N, 6,83

Encontrado: C, 64,39; H, 5,49; N, 6,71

Ejemplo 25

20 219 g de 7-metil-5-nitroespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona se sometieron a reducción catalítica como en el Ejemplo 22, y el producto de reacción se recrystalizó en etanol-agua. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 74 mg de 5-amino-7-metilespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas amarillas que fundían a 138-141°C.

25 Análisis elemental para: $C_{11}H_{11}O_2N$

Calculado : C, 69,82; H, 5,86; N, 7,40

Encontrado: C, 69,66; H, 5,71; N, 7,43

1

Ejemplo 26

5

10

15

20

25

30

10019

250 mg de 5,7-dinitroespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona, 50 mg de dióxido de platino y 20 ml de etanol, se agitaron en una corriente de hidrógeno durante 1,25 horas bajo la presión atmosférica. A la mezcla de reacción se añadió ácido oxálico y el catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta que su volumen se redujo a unos 3 ml. Se añadió éter al concentrado y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo se disolvió en etanol. A la solución etanólica se añadió carbón vegetal activado para su decoloración, seguido por la adición de éter. El polvo que precipitó se recogió por filtración para obtener 5,7-diaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona.1/2 oxalato monohidratado, en forma de polvo pardo amarillento.

Análisis elemental para: $C_{10}H_{10}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2}(COOH)_2 \cdot H_2O$

Calculado : C, 52,17; H, 5,17; N, 11,06

Encontrado: C, 52,12; H, 4,69; N, 10,87

El uso de ácido clorhídrico en lugar del ácido oxálico en el procedimiento anterior, proporciona 5,7-diaminoespiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona.clorhidrato.monohidratado, que fundía a una temperatura no inferior a 300°C.

Análisis elemental para: $C_{10}H_{10}O_2N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Calculado : C, 49,08; H, 5,35; N, 11,45

Encontrado: C, 48,80; H, 5,13; N, 11,64

Ejemplo 27

A una solución de 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (1,35 g) en piridina (13,5 ml) se añadió cloruro de carbobenciloxi (solución en tolueno al

1 30%, (7 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico helado (14 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró
5 para separar el disolvente. El residuo se recristalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 5-benciloxi carbonilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas amarillo pálido, punto de fusión 118-119°C. Rendimiento: 1,57 g.

10 A una solución de este producto en acetona (30 ml) se añadió polvo de hidróxido potásico (0,57 g) y yoduro de metilo (1 ml) y se agitó la mezcla, enfriando con hielo, durante 30 minutos y, seguidamente, a la temperatura ambiente durante 4 horas. A esta mezcla de reacción se añadió
15 ácido clorhídrico diluido, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se destiló bajo presión reducida para separar el disolvente. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice y la fracción eluida con cloroformo se recristalizó en
20 etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 5-(11-benciloxicarbonil-N-metilamino)espiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas incoloras que fundían a 79-81°C. Rendimiento: 1,44 g.

25 Este producto se disolvió en metanol (129 ml) y, en presencia de paladio al 5% sobre carbono, se agitó la solución en corriente de gas hidrógeno, durante 30 minutos. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en etanol, seguido por la adición de HCl-éter dietílico. Por
30

1

el procedimiento anterior se obtuvo clorhidrato de 5-metilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona, en forma de agujas amarillas, que fundían a 141-144°C.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{11}O_2N \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

5

Calculado : C, 56,29; H, 5,58; N, 5,97

Encontrado: C, 56,38; H, 5,15; N, 6,07

Ejemplo 28

10

5-aminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (1,75 g) y formalina al 37% (14 ml) se disolvieron en acetonitrilo y, bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la solución, en porciones, cianoborohidruro de litio (1,52 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 40 minutos, después de lo cual se neutralizó con ácido acético y, seguidamente, se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para separar el disolvente. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, realizándose la elución con cloroformo. Al elutato se añadió HCl-éter dietílico, seguido por recristalización en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo clorhidrato de 5-dimetilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas de color pardo claro que fundían a 136-140°C. Rendimiento: 0,546 g.

15

20

25

RMN(D₂O) δ : 1,67(2H, m, CH₂), 1,93(2H, m, CH₂), 3,37(6H, s, CH₃), 7,43(1H, d, anillo aromático H), 7,93(2H, m, anillo aromático H)

30

10019

1 Análisis elemental para: $C_{12}H_{13}O_2N \cdot HCl$
 Calculado : C, 60,13; H, 5,89; N, 5,85
 Encontrado: C, 60,19; H, 5,72; N, 6,00

Ejemplo 29

5 Una mezcla de 35 g de 5-nitroespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona, 60 ml de formalina al 37%, 30 ml de ácido acético, 3 g de dióxido de platino y 500 ml de etanol, se sometió a reducción a la temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 20 kg/cm². Después de ce-
 10 sar la absorción de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El concentrado se disolvió en cloroformo, se lavó con hidróxido sódico 2 N, después con agua y, seguidamente, se
 15 secó. Se separó el cloroformo por evaporación bajo presión reducida y la substancia oleosa resultante se cristalizó en etanol para obtener 26 g de 5-dimetilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de cristales cú-
 bicos amarillos que fundían a 96,5-97,5°C.

20 Análisis elemental para: $C_{12}H_{13}O_2N$
 Calculado : C, 70,91; H, 6,45; N, 6,89
 Encontrado: C, 71,06; H, 6,39; N, 6,71

Ejemplo 30

25 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (1,75 g) y acetaldehído (3 ml) se disolvió en metanol (105 ml). La solución metanólica se agitó durante 22 horas en corriente de hidrógeno, en presencia de dióxido de platino. Después de separar el catalizador por filtración, se separó el disolvente por evaporación y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando tetracloruro de carbono y acetato de etilo (10:1)
 30

1 como eluyente. La primera fracción se transformó en clorhidrato con éter saturado con cloruro de hidrógeno, recristalizándose aquél en etanol-éter. Por el procedimiento anterior se obtuvo clorhidrato de 5-dietilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas amarillo pálido que fundían a 172-176°C. Rendimiento: 0,86 g.

5 Análisis elemental para: $C_{14}H_{17}O_2N \cdot HCl$
 Calculado : C, 62,80; H, 6,78; N, 5,23
 Encontrado: C, 62,79; H, 6,85; N, 5,10

10 La segunda fracción se convirtió en clorhidrato con éter saturado con cloruro de hidrógeno, recristalizándose aquél en etanol-éter para obtener clorhidrato de 5-etilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona. 1/4 hidrato, en forma de agujas amarillo pálido que fundían a 155-160°C. Rendimiento 0,129 g.

15 Análisis elemental para: $C_{12}H_{13}O_2N \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$
 Calculado : C, 59,02; H, 5,98; N, 5,73
 Encontrado: C, 58,94; H, 5,86; N, 5,73

Ejemplo 31

20 Una mezcla de 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (3,0 g), 1,4-dibromobutano (3,7 g), bicarbonato sódico (2,89 g) y N,N-dimetilformamida (150 ml), se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para separar el disolvente. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, realizándose la elución con cloroformo. La primera fracción así obtenida se destiló bajo presión reducida para recoger cristales amarillos (1,74 g). Después de la adición de HCl-éter dietílico, se recristalizó el producto en

30

1 etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvieron agujas amarillas de clorhidrato de 5-(1-pirrolidinil)espiro[benzo-
[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona, punto de fusión 136
°C.

5 Análisis elemental para: $C_{14}H_{15}O_2N \cdot HCl$
Calculado : C, 63,27; H, 6,07; N, 5,27
Encontrado: C, 63,26; H, 6,10; N, 5,26

Ejemplo 32

Una suspensión de 5-aminoespiro[benzo[**b**]furan-2(3H),
10 1'-ciclopropano]-3-ona (2,62 g), bis(2-yodoetil)éter (5,4 g)
y bicarbonato sódico (3,75 g) en N,N-dimetilformamida (150
ml) se agitó a 120-140°C durante 2,5 horas. La solución de
reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de eti-
lo. El extracto se lavó con agua, se secó y se separó el
15 disolvente por evaporación. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando cloro-
formo-etanol (99:1) como eluyente. El eluato se concentró
por evaporación del disolvente bajo presión reducida, para
dar cristales amarillos (1,12 g), a los que se añadió HCl-
20 -éter y, seguidamente, se recrystalizaron en etanol-éter pa-
ra obtener clorhidrato de 5-morfolinoespiro[benzo[**b**]furan-
-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas de color
pardo pálido, que fundían a 128-131°C. Rendimiento: 0,927 g.

Análisis elemental para: $C_{14}H_{15}O_3N \cdot HCl$
25 Calculado : C, 59,68; H, 5,73; N, 4,97
Encontrado: C, 59,59; H, 5,60; N, 4,95

Ejemplo 33

5-aminoespiro[benzo[**b**]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-
-3-ona (1,75 g) se hizo reaccionar con N-bencil- β , β' -diyo-
30 dodietilamina (6,8 g) y bicarbonato sódico (4 g) de la misma

1 manera que en el Ejemplo 32, para obtener 5-(4-bencil-1-piperazinil)espiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas amarillas que fundían a 125-125,5°C.
Rendimiento: 0,831 g.

5 Análisis elemental para: $C_{21}H_{22}O_2N_2$
Calculado : C, 75,42; H, 6,63; N, 8,38
Encontrado: C, 75,26; H, 6,78; N, 8,41

Ejemplo 34

10 Se hizo reaccionar 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (1,75 g) con N-etil- β , β' -diyododietilamina (5,84 g) y bicarbonato sódico (4 g) de la misma manera que en el Ejemplo 32, para obtener oxalato de 5-(4-etil-1-piperazinil)espiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona. 1/2 hidrato, en forma de agujas amarillas, que fundían a 175-179°C.

15 Análisis elemental para: $C_{16}H_{20}O_2N_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
Calculado : C, 58,20; H, 6,24; N, 7,54
Encontrado: C, 58,00; H, 6,56; N, 7,24

Ejemplo 35

20 Se acetiló 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (0,875 g) con anhídrido acético (7 ml) y ácido acético (7 ml) y el producto de acetilación se recristalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 5-acetilaminoespiro[benzo[b]furan-2-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de prismas amarillos que fundían a 211-212°C. Rendimiento: 0,426 g.

25 Análisis elemental para: $C_{12}H_{11}O_3N$
Calculado : C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45
Encontrado: C, 66,37; H, 5,12; N, 6,38

30

10019

Ejemplo 36

A una solución de 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona (0,519 g) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml) enfriando con hielo, seguidos por agitación. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido enfriado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para separar el disolvente. El residuo se recristalizó en etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvo 5-metilsulfonilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas incoloras, que fundían a 152-154°C. Rendimiento: 0,38 g.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{11}O_4NS$

Calculado : C, 52,16; H, 4,38; N, 5,53; S, 12,66

Encontrado: C, 52,20; H, 4,37; N, 5,32; S, 12,56

Ejemplo 37

Una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico se añadió a 4-acetoxiespiro[benzo[b]furan-2(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se destiló para separar el disolvente. El residuo se recristalizó en éter de petróleo. Por el procedimiento anterior se obtuvo 4-hidroxiespiro[benzo[b]furan-2-(3H), 1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas amarillas, punto de fusión 100-109°C.

Análisis elemental para: $C_{10}H_8O_3$

Calculado : C, 68,18; H, 4,58

Encontrado: C, 68,38; H, 4,42

1

Ejemplo 38

A una solución de 1,09 g de 6-acetilaminoespiro-
benzo**b**furan-2(3H),1'-ciclopropano-3-ona en 50 ml de
metanol se añadieron 0,8 g de hidróxido potásico, y la mez-
cla se puso a reflujo durante 0,5 horas. El disolvente se
separó por evaporación bajo presión reducida. Al residuo
se añadió agua y los cristales que precipitaron se recogie-
ron por filtración, se lavaron con agua y se secaron. Los
cristales se recrystalizaron en metanol para obtener 5-ami-
noespirobenzo**b**furan-2(3H),1'-ciclopropano-3-ona en
forma de prismas incoloros que fundían a 188-189°C.

5

10

Análisis elemental para: $C_{10}H_9O_2N$

Calculado : C, 68,56; H, 5,18; N, 8,00

Encontrado: C, 68,34; H, 5,05; N, 7,88

15

Ejemplo 39

Se hizo reaccionar 6-acetilamino-5-cloroespiroben-
zo**b**furan-2-(3H),1'-ciclopropano-3-ona (1,8 g) de la
misma manera que en el Ejemplo 38, y el producto de reac-
ción se recrystalizó en metanol. Por el procedimiento an-
terior se obtuvo 6-amino-5-cloroespirobenzo**b**furan-2(3H),
1'-ciclopropano-3-ona en forma de laminillas amarillas,
punto de fusión 201°C, rendimiento 1,5 g.

20

Análisis elemental para: $C_{10}H_8O_2NCl$

Calculado : C, 57,29; H, 3,85; N, 6,68

Encontrado: C, 57,24; H, 3,74; N, 6,67

25

Ejemplo 40

Se desbenciló el 5-benciloxiespirobenzo**b**furan-
2(3H),1'-ciclopropano-3-ona (3,3 g) por reducción catalí-
fica en metanol. Por este procedimiento se obtuvo 5-hidro-

30

100119

1 xiespiro/benzo/b/furan-2-(3H),1'-ciclopropano/7-3-ona en
 forma de agujas amarillo pálido, punto de fusión 180-185
 2C. Rendimiento 1,8 g.

Análisis elemental para: $C_{10}H_8O_3$

5 Calculado : C, 68,18; H, 4,58

Encontrado: C, 68,12; H, 4,44

Ejemplo 41

Una mezcla de 4-hidroxiespiro/benzo/b/furan-2-
 -(3H),1'-ciclopropano/7-3-ona (0,176 g) carbonato potásico
 10 (0,276 g), cloruro de β -dietilaminoetilo (0,215 g) y N,N-
 -dimetilformamida (5 ml) se agitó a la temperatura ambien-
 te durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con
 agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se la-
 vó con agua, se secó y se destiló para separar el disolven
 15 te. El residuo se purificó por cromatografía en columna so-
 bre gel de sílice, utilizando cloroformo como eluyente. El
 producto se trató con éter dietílico saturado de cloruro de
 hidrógeno y el clorhidrato resultante se recristalizó en
 etanol-éter dietílico. Por el procedimiento anterior se ob-
 20 tuvo clorhidrato de 4-(2-dietilaminoetiloxi)espiro/benzo-
 /b/furan-2(3H),1'-ciclopropano/7-3-ona en forma de agujas
 incoloras, punto de fusión 160-168°C. Rendimiento: 0,221 g.

Análisis elemental para: $C_{16}H_{21}O_3 \cdot N \cdot HCl$

25 Calculado : C, 61,63; H, 7,11; N, 4,49

Encontrado: C, 61,38; H, 7,23; N, 4,38

Ejemplo 42

Se hizo reaccionar 5-hidroxiespiro/benzo/b/fu-
 ran-2-(3H),1'-ciclopropano/7-3-ona (1,06 g) de la misma ma-
 30 nera que en el Ejemplo 41, para obtener 5-(2-dietilaminoeti

1 loxi) espiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en
forma de aceite incoloro. Espectro de resonancia magnética
nuclear (δ , en deuteriocloroformo):

5 1,07(6H, t, CH₃), 1,63(4H, m, 2',3'-CH₂), 2,64(4H,
q, NCH₂CH₃), 2,88(2H, t, NCH₂CH₂O), 4,04(2H, t,
CH₂O), 6,95-7,40(3H, m, anillo aromático H).

Ejemplo 43

10 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (0,747 g) y carbonato cálcico (0,47 g) se pu-
sieron en suspensión en una mezcla de tetracloruro de car-
bono (20 ml) y cloruro de metileno (5 ml). La suspensión
se enfrió a -17°C y, seguidamente, se añadió a ella bro-
mo (0,22 ml), gota a gota, seguido por agitación durante
15 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada
y, seguidamente, se extrajo con acetato de etilo. El extra-
cto se lavó con agua y se secó. El disolvente se separó por
evaporación y el residuo se recristalizó en etanol-agua.
Por el procedimiento anterior se obtuvo 5-amino-4-bromo-
espiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma
20 de agujas amarillas que fundían a 167-170°C. Rendimiento:
0,6 g.

Análisis elemental para: C₁₀H₈O₂NBr

Calculado : C, 47,27; H, 3,19; N, 5,51

Encontrado: C, 47,58; H, 3,12; N, 5,64

Ejemplo 44

25 Una suspensión de 5-dimetilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (0,455 g) y carbonato
cálcico (0,246 g) en tetracloruro de carbono (10 ml) se hi-
zo reaccionar, de la misma manera que en el Ejemplo 43, pa-

1 ra obtener 4-bromo-5-dimetilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),
1'-ciclopropano]-3-ona en forma de agujas pardas, que fun-
dían a 79-81°C. Rendimiento: 0,213 g.

Análisis elemental para: $C_{12}H_{12}O_2NBr$

5 Calculado : C, 51,08; H, 4,29; N, 4,97 .

Encontrado: C, 50,87; H, 4,13; N, 5,03

Ejemplo 45

10 Una solución de 5-aminoespiro[benzo[b]furan-2-
-(3H),1'-ciclopropano]-3-ona (0,181 gramos) y piridina
(0,083 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a -17°C.
A la solución se añadió, gota a gota, dicloruro de yodo-
benceno (0,282 g), que había sido preparado por el método
convencional, disuelto en tetrahidrofurano (1,5 ml) a lo
15 largo de 50 minutos, seguido por agitación durante una ho-
ra. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se
extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua,
se secó y el disolvente se separó por evaporación. El re-
siduo se sometió a cromatografía en columna, utilizando
20 cloroformo como eluyente. La primera fracción se concentró
bajo presión reducida para separar el disolvente. Por el
procedimiento anterior se obtuvo 5-amino-4-cloroespiro[ben-
zo[b]furan-2(3H),1'-ciclopropano]-3-ona en forma de cris-
tales amarillos. Rendimiento: 0,038 g.

25 Espectro de masas: $C_{12}H_{12}O_2NCl$, máximo ión molecular (209).

Ejemplos de preparaciones listas para la administración

30 Cuando se pretende utilizar el compuesto de esta
invención como agente antiulceroso, se pueden ilustrar los
tipos de preparación, de la manera siguiente:

1 1. Tableta

(1) 5-acetilespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'-ciclo- propano]-3-ona.	50 g
(2) Lactosa	50 g
(3) Fécula de maíz	29 g
(4) Estearato magnésico	<u>1 g</u>
1000 tabletas	130 g

(1), (2) y 17 g de fécula de maíz se granularon juntos con una pasta preparada a partir de 7 g de fécula de maíz. A estos gránulos se añadieron 5 g de fécula de maíz y (4) y la mezcla se comprimió mediante una máquina de producción de tabletas, para preparar 1000 tabletas de 7 mm de diámetro, conteniendo cada una de ellas 50 mg de (1).

15 2. Cápsula

(1) 5-dimetilaminoespiro[benzo[b]furan-2(3H),1'- -ciclopropano]-3-ona	50 g
(2) Lactosa	100 g
(3) Polvo fino de celulosa	45 g
(4) Estearato magnésico	<u>5 g</u>
1000 cápsulas	200 g

Todos los materiales se mezclaron y se cargaron en 1000 cápsulas (cápsula de gelatina número 3, definida en la farmacopea japonesa, 8ª edición) para preparar cápsulas que contenían cada una de ellas, 50 mg de (1).

1

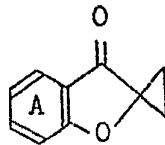
- REIVINDICACIONES -

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

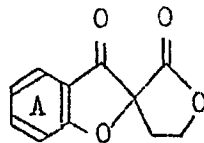
1ª.- Un método para producir un compuesto espiro de la fórmula:



15

en la que el anillo A representa un anillo bencénico o un anillo naftalénico, estando dichos anillos no sustituidos o sustituidos, por lo menos, por un grupo alcoholo inferior, nitro, halógeno, amino, que puede estar opcionalmente sustituido, hidroxilo, que puede estar opcionalmente sustituido, acilo y sulfamoilo, que comprende descarboxilar un compuesto de la fórmula:

25



30

en la que el anillo A es como se ha definido arriba, en presencia de un catalizador que contribuye a la descarboxi-

1. lación, a una temperatura de aproximadamente 100°C a 200°C en el seno de un disolvente inerte.

2ª.- Un método para producir un compuesto espiro.

5

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

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

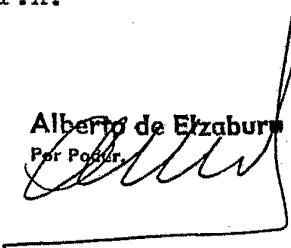
10

Madrid, 25. SET. 1980

P.A.

15

Alberto de Elzaburu
Per Pagar.



20

25