



PATENTE DE INVENCION  
=====

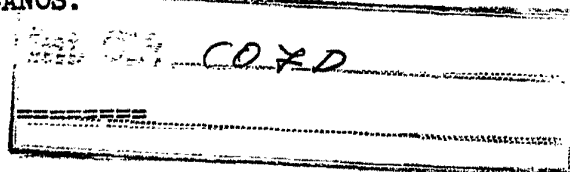
Ref: Case 4-7338/SU 572/1+2/C.

**425892**

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

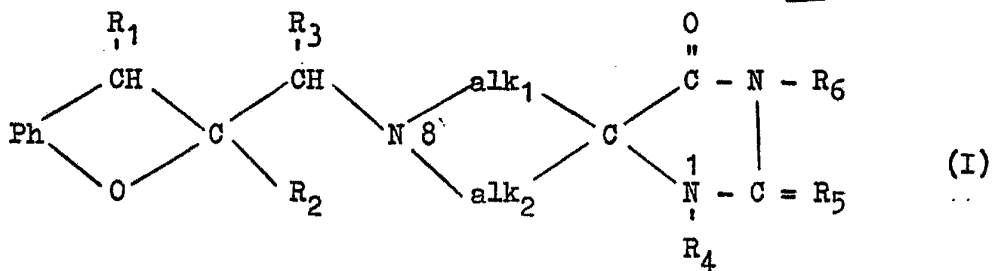
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 8- $\overline{1}$ -(2,3-  
-DIHIDRO-2-BENZOFURIL)-ALQUIL $\overline{7}$ -1,3,8-TRIAZAESPIRO-  
(4,5)-DECANÓS.



*Solicitante:* CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obten-  
ción de nuevos 8- $\overline{1}$ -(2,3-dihidro-2-benzofuril)-alquil $\overline{7}$ -  
-1,3,8-triazaespiro(4,5)decanos de fórmula general I



5

10

15

20

25

30

en la que Ph significa un resto 1,2-fenileno, cada uno de los restos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  independientes entre sí significan hidrógeno o alquilo inferior, cada uno de los restos  $alk_1$  y  $alk_2$  significa alquileno inferior, que separa el átomo de nitrógeno del átomo de carbono espiro por 2 átomos de carbono de anillo,  $R_4$  significa hidrógeno, un resto alifático, aralifático o aromático,  $R_5$  significa dos átomos de hidrógeno, hidrógeno y alquilo inferior u oxo, y  $R_6$  significa hidrógeno ó alquilo inferior, sus derivados acíclicos, N-óxidos, compuestos amónicos cuaternarios y sales.

En la fórmula I está el radical 1,2-fenileno Ph sin sustituir o sustituido por uno o más de uno, preferentemente uno o dos sustituyentes iguales o diferentes. Sustituyentes son, por ejemplo, alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo ó -butilo; hidroxilibre, esterado o eterado, mercapto o hidroxialquilo inferior, preferentemente  $\alpha$ -hidroxialquilo, por ejemplo, alcoxi inferior, alquilendioxi, alquiltio, halógeno, (hidroxilibre, alcoxi, mono-, di- ó trihalógeno)-alquilo inferior, tal como metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi; metilendioxi; metil- ó etiltio; flúor, cloro o bromo; (hidroxilibre, metoxi, cloro o trifluor)-metilo, 1- ó 2-(hidroxilibre, metoxi o cloro)-etilo ó 1-hidroxilibre-2-metilpropilo; nitro, o di-alquilo inferior-amino, tal como dimetilamino o dietilamino; o acilo, por ejemplo, alcancilo inferior, alquilo infe



rior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, tal como acetilo, propionilo o butirilo; metil- ó etilsulfinilo o metil- ó etil sulfonilo.

5 La expresión "inferior" define en relación con los restos orgánicos o compuestos más arriba mencionados o señalados a continuación, aquellos con un máximo de 7, preferentemente 4 átomos de carbono.

10 Restos Ph preferentes son 1,2-fenileno, (alquilo inferior)-1,2-fenileno, (hidroxi)-1,2-fenileno, mono- ó di-(alcoxi inferior)-1,2-fenileno, (alquileno inferior-dioxi)-1,2-fenileno, (alquilo inferior-tio)-1,2-fenileno, (halógeno)-1,2-fenileno, ( $\alpha$ -hidroxi-alquilo inferior)-1,2-fenileno, (trifluormetil)-1,2-fenileno, (nitro)-1,2-fenileno, (amino)-1,2-fenileno, (di-alquilo inferior-amino)-1,2-fenileno, (alcanoi-  
15 lo inferior)-1,2-fenileno, (alquilo inferior-sulfinilo)-1,2-fenileno o (alquilo inferior-sulfonil)-1,2-fenileno.

20 Cada uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significa, preferentemente, hidrógeno, pero también alquilo inferior, por ejemplo, un resto alquilo inferior arriba mencionado, especialmente metilo, ó  $R_5$  significa hidrógeno y alquilo inferior, por ejemplo, metilo.

Los restos alquileno inferior  $alk_1$  y  $alk_2$  significan preferentemente 1,2-etileno, pero también 1,2-propileno, 1,2- ó 2,3-butileno.

25 Un resto alifático  $R_4$  es, por ejemplo, alquilo inferior, tal como un resto alquilo inferior arriba mencionado, alquenilo inferior o alquinilo inferior, tal como alilo, metililo, 2- ó 3-butenilo; propargilo, 2- ó 3-butinilo; cicloalquilo inferior, cicloalquenilo, cicloalquil-alquilo inferior o  
30 cicloalquenilo-alquilo inferior, tal como ciclopropilo, ciclo



pentilo, ciclohexilo; 2-ciclopentenilo ó -ciclohexenilo; ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo ó 2-ciclopentil-etilo; ciclo-pent-2-enil-metilo ó ciclohex-3-enil-metilo.

5 Un resto  $R_4$  aralifático o aromático es preferentemen-  
te uno de fórmula  $H-Ph-C_nH_{2n}$ , donde Ph tiene el significado  
arriba mencionado y n representa 0 a 4, preferentemente 0 ó 1.

10 Los derivados acílicos se derivan, por una parte, pre-  
ferentemente de los compuestos de fórmula I, en la que  $R_4$  y/o  
 $R_6$  significan hidrógeno, o Ph contiene hidroxí, mercapto o  
amino, por una parte de ácidos carboxílicos alifáticos infe-  
riores, aralifáticos o aromáticos, por ejemplo, de aquellos  
de fórmulas  $C_nH_{2n+1}-COOH$  ó  $HPh-C_nH_{2n}-COOH$ , donde n y Ph tie-  
nen los significados arriba indicados, Derivados acílicos  
son, por ejemplo, los derivados de acetilo, propionilo, piva-  
loilo, fenilacetilo o benzoilo.

15 Los N-óxidos y los compuestos amónicos cuaternarios  
se derivan de los compuestos de fórmula I en la que los dos  
restos  $R_4$  y  $R_6$  son diferentes a hidrógeno y Ph es diferente  
de (amino)-1,2-fenileno, mientras los compuestos amónicos  
cuaternarios son haluros dialquilo inferior, sulfatos de al-  
quilo inferior o sulfonatos de alquilo inferior, por ejemplo,  
20 cloruros, yoduros, sulfatos, metan- o p-tolueno-sulfonatos  
amónicos de alquilo inferior.

25 Las sales de los compuestos de fórmula I son preferen-  
temente las sales de adición de ácido de aplicación terapéu-  
tica, por ejemplo, aquellas de los ácidos inorgánicos y orgá-  
nicos mencionados más abajo.

30 Los compuestos de la presente invención muestran valio-  
sas propiedades farmacológicas, especialmente efectos depresi-  
vos sobre el sistema nervioso central y analgéticos. Estos



se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, por ejemplo, ratas, ratones, conejos, gatos, perros y, especialmente, monos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar enteral o parenteralmente, por ejemplo, en forma oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosamente, tal como en forma de cápsulas de gelatina, mezclada con fécula de maiz o como soluciones o suspensiones acuosas. La dosis oral se encuentra en los animales inferiores, por ejemplo, en los ratones o gatos, en la zona entre unos 0,1 y 200 mg/kg/día aproximadamente, preferentemente entre 1 y 50 mg/kg/día aproximadamente y en los animales superiores, tales como monos o perros, entre unos 0,1 y 10 mg/kg/día aproximadamente, preferentemente entre 0,3 y 2,5 mg/kg/día. Los nuevos compuestos provocan, por ejemplo, un efecto tranquilizador en el ratón, tal y como se puede demostrar en el ensayo de motilidad en la jaula vibratoria o en la caja de luz. En estos ensayos se registra, después de una dosis oral o subcutánea de 2,5 mg/kg/día la actividad motórica espontánea de los animales de ensayo. En una dosis oral de aproximadamente 10 mg/kg/día antagonizan los nuevos compuestos en las ratas durante más de 4 horas los efectos estimuladores de la amfetamina, tal y como se ha podido demostrar en el ensayo de evitamiento del electroshock en el cual los animales mediante accionamiento de un pulsador deben evitar una descarga eléctrica. En forma análoga reducen las sustancias en dosis orales entre unos 0,1 y 10 mg/kg/día el accionamiento del pulsador en monos de calavera (squirrel monkeys) que han de realizar esta actividad para evitar una descarga eléctrica. En este ensayo aumenta el número de los shocks eléctricos sufridos paralelamente con las dosis empleadas (Procedimiento



de Sidmann ). Una administración intravenosa de los nuevos compuestos a conejos en una dosis de aproximadamente 2 mg/kg /día provoca un estado parecido a la catalépsia, del cual se pueden despertar fácilmente a los animales (reflejo de enderezamiento invariable). En una dosis intravenosa de aproximadamente 10 mg/kg/día no influyen los productos del procedimiento en gatos anestesiados la respiración, pero ejercen un efecto depresor sobre los reflejos flexor y patelar. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medios neurolépticos, por ejemplo, en el tratamiento de estados de intranquilidad, agresividad o de miedo en los animales de sangre caliente, preferentemente en los mamíferos, o como analgéticos. Los productos del presente procedimiento se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros valiosos compuestos, especialmente farmacológicamente activos.

Compuestos preferentes con respecto a sus efectos neurolépticos y analgéticos son aquellos de fórmula I, en la que Ph significa 1,2-fenileno sin sustituir o 1,2-fenileno sustituido como máximo por 2 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, hidroxilo, merdaptó, alcoxilo inferior, alquilenilo inferior-dioxo, alquilo inferior-tio, halógeno, (hidroxilo, alcoxilo, mono-, di- o trihalógeno)-alquilo inferior, nitro, amino, di-alquilo inferior-amino, alcancilo inferior, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, cada uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa hidrógeno o alquilo inferior, cada uno de los restos  $alk_1$  y  $alk_2$  significa alquilenilo inferior que separa el átomo de nitrógeno del ácido de carbono espiro por dos átomos de carbono de anillo,  $R_4$  significa hidrógeno, alquilo infe-

rior, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquenil-alquilo inferior ó H-Ph-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-, donde n representa 0 a 4, R<sub>5</sub> significa dos átomos de hidrógeno, hidrógeno o alquilo inferior u oxo, y R<sub>6</sub> significa hidrógeno ó alquilo inferior, un derivado de alcanilo inferior, H-Ph-alcanilo inferior ó H-Ph-carbonilo de estos compuestos, en los cuales R<sub>4</sub> y/o R<sub>6</sub> significa hidrógeno o Ph contiene hidróxi, mercapto o amino, los N-óxidos o derivados alquilo inferior-cuaternarios de estos compuestos, en los cuales R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> son diferentes de hidrógeno y Ph es diferente de (amino)-1,2-fenileno, y sus sales, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

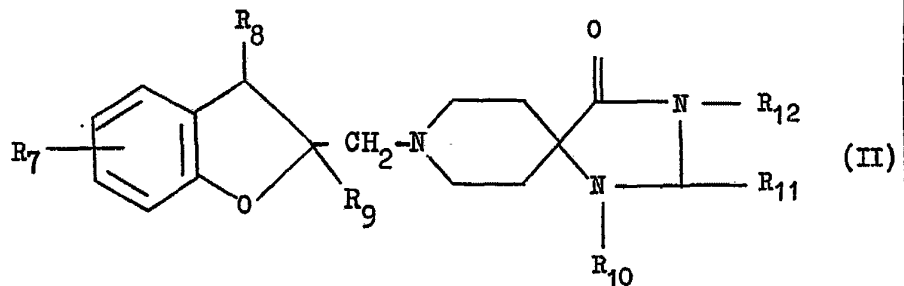
Valiosos con respecto a sus efectos neurolépticos y analgéticos son los compuestos de fórmula I, en la que Ph significa 1,2-fenileno, (alquilo inferior)-1,2-fenileno, (hidroxi)-1,2-fenileno, mono-, di-(alcoxi inferior)-1,2-fenileno, (alquileno inferior-dioxi)-1,2-fenileno, (alquilo inferior-tio)-1,2-fenileno, (halógeno)-1,2-fenileno, ( $\alpha$ -hidroxialquilo inferior)-1,2-fenileno, (trifluormetil)-1,2-fenileno, (nitro)-1,2-fenileno, (amino)-1,2-fenileno, (di-alquilo inferior-amino)-1,2-fenileno, (alcanilo inferior)-1,2-fenileno, (alquilo inferior-sulfinilo)-1,2-fenileno ó (alquilo inferior-sulfonilo)-1,2-fenileno, cada uno de los restos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, cada uno de los restos alk<sub>1</sub> y alk<sub>2</sub> significa alquileno inferior, que separa el átomo de nitrógeno del ácido de carbono espiro por 2 átomos de carbono de anillo, R<sub>4</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo conteniendo 3 a 7 miembros de anillo, o cicloalquil-alquilo inferior ó H-Ph-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-, donde n representa 0 a 4, R<sub>5</sub> significa dos átomos de hidrógeno, hidrógeno y al-



5 quilo inferior u oxo, y R<sub>6</sub> significa hidrógeno ó alquilo inferior, derivados de estos compuestos de alcanoilo inferior, en donde R<sub>4</sub> y/o R<sub>6</sub> significa hidrógeno o Ph contiene hidroxilo, mercapto o amino, los N-óxidos o derivados amónicos cuaternarios de alquilo inferior de estos compuestos, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> son diferentes de hidrógeno y Ph es diferente de (amino)-1,2-fenileno, o sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

10

Tienen preferencia los compuestos de fórmula general II



15

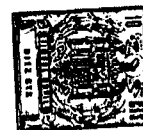
20

25

en la que R<sub>7</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, α-hidroxilo-alquilo inferior, trifluormetilo p alcanoilo inferior, cada uno de los restos R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>10</sub> significa alquilo inferior, cicloalquilo conteniendo 3 a 7 miembros de anillo o R<sub>7</sub>-fenilo, y R<sub>12</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, o alcanoilo inferior, o derivados amónicos cuaternarios de alquilo inferior de los compuestos en los cuales R<sub>12</sub> significa alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

30

Son especialmente valiosos los compuestos de fórmula II, en la que R<sub>7</sub> significa hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, α-hidroxilo-alquilo, trifluormetilo o alcanoilo, cada uno de los restos R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> significa hidrógeno o metilo, R<sub>10</sub> significa metilo, ciclohexilo, o R<sub>7</sub>-fenilo, R<sub>12</sub> sig



nifica hidrógeno, metilo o acetilo, conteniendo el alquilo, alcoxi o alcancilo como máximo 4 átomos de carbono, o sus sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, y también los compuestos de fórmula II, en la que R<sub>7</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, cada uno de los restos R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> significa hidrógeno o metilo, R<sub>10</sub> significa metilo, ciclohexilo o R<sub>7</sub>-fenilo, y R<sub>12</sub> significa hidrógeno, metilo, o acetilo y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

5

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula II, en la que R<sub>7</sub> significa hidrógeno, metilo, metoxi, fluor, cloro, 1-hidroxietilo, trifluormetilo o acetilo, cada uno de los restos R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> significa hidrógeno o metilo, y R<sub>10</sub> es R<sub>7</sub>-fenilo y, de estos, especialmente los 1-fenil-4-oxo-8- $\int$ 5-metoxi- ó 5-(1-hidroxietil)-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil  $\int$ -1,3,8-triazaespiro(4,5)decanos, o sus sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, en primer lugar en su forma levogiro, que en los sistemas de ensayo arriba descritos, especialmente en el ensayo de Sidman, muestran excelentes efectos.

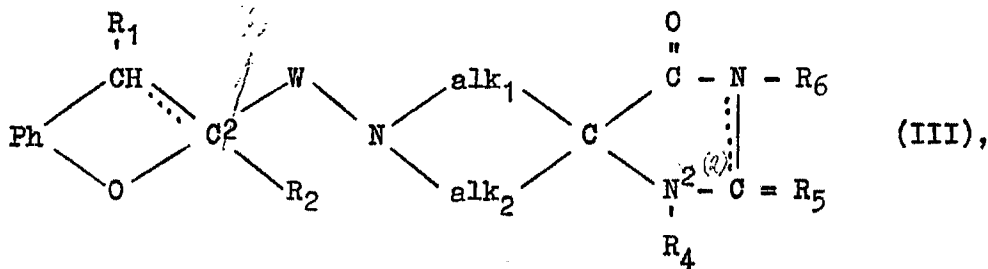
10

15

20

Los nuevos compuestos se obtienen si un derivado dehidro y/o hidroxilo de un compuesto de fórmula general

25



donde las líneas de puntos representan enlaces facultativos bajo supresión correspondiente de sustituyentes en los átomos

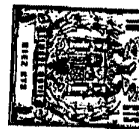
30



5 unidos por ellos, y donde W significa un grupo libre o funcionalmente modificado, capaz de reacción, de fórmula  $\text{HO} - \overset{\text{W}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{R}_3$  ó el grupo de fórmula  $-\overset{\text{W}}{\text{C}}\text{H} - \text{R}_3$ , se reduce cuando de como mínimo uno de los átomos de carbono en la posición 2  
10 parte un enlace doble y donde los demás símbolos generales tienen el significado indicado y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula (I) se transforma en otro compuesto de fórmula general (I), y/o un compuesto obtenido de fórmula general (I) se transforma en sus sales, derivados acílicos, N-  
15 óxidos o compuestos amónicos cuaternarios, y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros o racematos se separa en los distintos isómeros o racematos, y/o, si se desea, los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos.

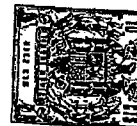
15 Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en si conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente de aquellos que sean inertes con relación a los reactivos y sean capaces de disolverlos, catalizadores, agentes de condensación y de reducción y/o en una  
20 atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperatura más elevada, a presión normal o presión más elevada.

25 La reducción se efectúa preferentemente con hidrógeno catalíticamente activado o nascente, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, paladio o níquel, o con hidrógeno que se obtiene por reacción de alcoholes o ácidos débiles sobre metales, por ejemplo, alcanoles inferiores sobre metales ligeros, tales como metales alcalinos o sus amalgamas, o ácidos alcano inferior-carboxílicos sobre metales  
30 pesados, tales como zinc, cádmio o hierro. También se



5 pueden emplear agentes de reducción, preferentemente hidruros complejos de metal ligero, por ejemplo, hidruros de metal alcalino-aluminio o hidruros de metal alcalino-boro, tales como hidruro de litio-aluminio o hidruro de sodio-boro, en caso da do en presencia de un ácido Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio.

10 Los compuestos obtenidos se pueden transformar en otros compuestos de la presente invención según métodos en si conocidos. Asi se puede, por ejemplo, hacer reaccionar una amina primaria o secundaria obtenida con ésteres capaces de reacción de alcoholes correspondientes, por ejemplo, alcanoles inferiores. Las aminas primarias o secundarias obtenidas tam bién pueden ser aciladas. Para ello se emplea, por ejemplo, un derivado funcional, capaz de reacción, de un ácido corres pondiente, por ejemplo, haluros o anhídridos de ácido corres pondiente, por ejemplo, haluros o anhídridos de ácido. Por otra parte, los derivados acílicos obtenidos, por ejemplo, los ésteres o aminas, hidrolizar, por ejemplo, por ejemplo, con agentes de hidrolización ácidos o básicos, y las cetonas o 20 amidas, reducir a los correspondientes compuestos de  $\alpha$ -hidro xialquil-1,2-fenileno o bien compuestos alquilo inferior-ami no o -imino, por ejemplo, con hidruros de metal ligero comple jos, tales como hidruro de sodio-boro o bién hidruro de litio- -aluminio. Finalmente se pueden transformar las aminas terci 25 rias obtenidas en los N-óxidos, preferentemente mediante trata miento con peróxido de hidrógeno o ácidos percarboxílicos, por ejemplo, ácido peracético o ácido perbenzoico, o por ejem plo, con haluros o sulfonatos de alquilo inferior, por ejem plo, -cloruros, -bromuros, yoduros o p-toluenosulfonatos, 30 transformar en los compuestos cuaternarios.



Según las condiciones del procedimiento se obtiene el producto final en forma libre o en la forma de sus sales de adición de ácido. Las sales obtenidas se pueden transformar en forma en si conocida en los compuestos libres, por ejemplo, con álcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte pueden formar las bases libres obtenidas sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente ácidos que dan sales de aplicación terapéutica. Tales ácidos son, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales fuertes, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido perclórico; los ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaléico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-amino-benzoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico o p-amino-salicílico, el ácido embólico, ácido nicotínico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido naftalinsulfónico o ácido sulfanílico o el ácido ciclohexilsulfamínico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

Estas u otras sales del nuevo compuesto, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de los compuestos libres, transformando el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente el compuesto libre.

Debido a la estrecha relación entre el nuevo compuesto en forma libre y en forma de sus sales de adición de ácido se



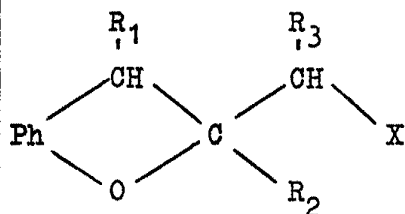
entenderán en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales de adición de ácido.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de realización del procedimiento según las cuales los componentes de reacción se emplean en forma de una sal.

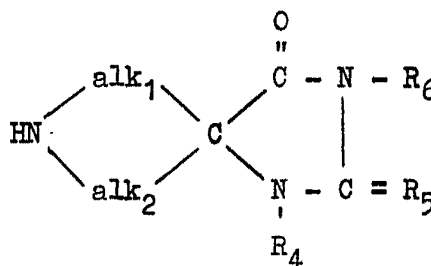
10 En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los productos destacados al principio como especialmente valiosos.

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en si conocidos, tal como ilustrado en los ejemplos.

15 Así se pueden condensar, por ejemplo, los derivados dehidro correspondientes a los productos de partida de fórmula (III) de los compuestos de fórmulas



(IV)



(V)

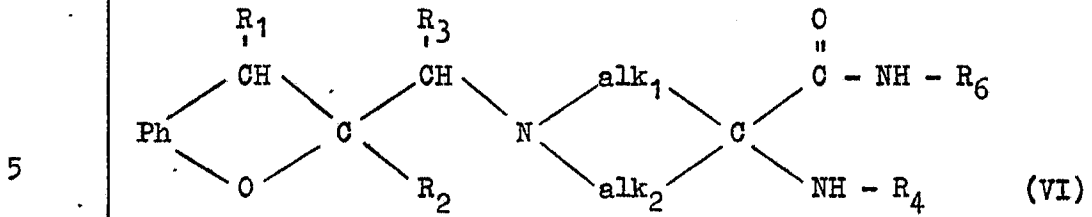
20 donde X significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, un grupo hidroxí esterificado con un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o con un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido metano-, etano-, benceno- ó p-toluenosulfónico. Los compuestos dehidro-espiro empleados para el procedimiento se pueden obtener preferentemente por condensación de cierre de anillo ha-

25

30



ciendo reaccionar compuestos de fórmula



10 don derivados de ácido de alcano inferior reactivos, por ejemplo ortoésteres de alquilo inferior ó iminoésteres. Finalmente se pueden obtener los compuestos de fórmula (III), donde W significa el grupo de fórmula  $\text{HO} - \overset{|}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{R}_3$ , mediante adición de 2-benzofuran-carboxaldehidos o -alcanonas, ó sus derivados 2,3-dihidro a 1,3,8-triazaespiro(4,5)decanos 8-insustituidos.

15 Los productos de partida y los productos finales, que son mezclas de isómeros, se pueden separar en los distintos isómeros según métodos conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sales diastereo-isómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- ó l-tartratos, -maleatos, -mandelatos, -N-acetilfenil-alaninatos ó -camfersulfonatos y transformación de las sales diastereoisómeras o ésteres en los antípodas libres.

20  
25 Los compuestos de aplicación farmacológica de fórmula (I) se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de productos farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, de aplicación farmacéutica, que sean adecuados para aplicación enteral o parenteral.

30



Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maiz, de trigo, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas de efervescencia, o agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son, preferentemente soluciones acuosas isotónicas o suspensiones, los supositorios son, en primer lugar, las emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener otros preparados farmacéuticos valiosos, se obtienen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación o grageación, y contienen, desde un 0,1 % a un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de la sustancia activa.

Para el empleo médico-veterinario son especialmente adecuadas las soluciones o suspensiones de aplicación parenteral, por ejemplo, intravenosa o intramuscularmente. Estas se pueden administrar en un margen de dosis preferente de unos

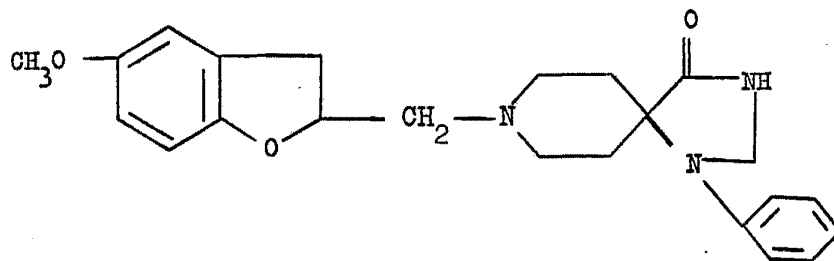


0,3 a 2,5 mg/kg/día.

Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5 Ejemplo 1

Una mezcla de 1 g de 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofuril-metil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)dec-2-eno, 0,1 g de paladio al 10 % sobre carbón, como catalizador, y 50 cc de ácido acético glacial se hidrogena a temperatura ambiente y bajo una presión de 2,7 atmósferas hasta la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se concentra bajo presión reducida, el concentrado se diluye con agua y se pone básico con amoniacco. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol. Se obtiene el 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano de fórmula



que funde a 191 - 192°. Rendimiento 85 %.

El mismo producto se puede obtener por reducción análoga del 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano.

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) Una mezcla de 6 g de 1-benzil-4-fenilamino-hexahidro-isonicotinamida, 2 g de catalizador de paladio al 10 % sobre carbón, 90 cc de ácido acético glacial y 10 cc de agua



se hidrogena a 2,7 atmósferas y 60° hasta la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se recoge en agua. La mezcla se pone básica con amoníaco, se extrae con cloroformo, el extracto se seca y se evapora. Se obtiene la 4-fenilamino-hexahidroisonicotinamida, que funde a 209 - 210°.

Una mezcla de 1,9 g de 4-fenilamino-hexahidroisonicotinamida, 2,1 g de 2-bromometil-5-metoxi-2,3-dihidro-benzofurano, 4 g de carbonato sódico y 200 cc de 2-propanol se hierve durante 4 días bajo reflujo, se enfría, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 50 cc de dietiléter y 50 cc de agua y se deja reposar. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en etanol. Se obtiene la 1-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-4-fenilamino-hexahidro-isonicotinamida, que funde a 150°. Una mezcla de 2 g de 1-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-4-fenilamino-hexahidro-isonicotinamida, 100 cc de ortoformiato de trimetilo y 25 mg de ácido p-toluenosulfónico se hierve en un aparato de Soxhlet durante 24 horas bajo reflujo, dejando pasar el condensado a través de un tamiz molecular que elimina el metanol. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se tritura con un poco de metanol. Se obtiene el 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)dec-2-eno.

b) Una solución de 17,7 g de 6-metoxicumarina en 60 cc de cloroformo se mezcla gota a gota, bajo agitación a temperatura ambiente, con 5,5 cc de bromo en 10 cc de cloroformo. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se mezcla con 20 cc de una solución acuosa al 20 % de sulfito sódico, la fa



se orgánica se separa y la capa acuosa se lava con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene la 3,4-dibromo-6-metoxi-3,4-dihidrocumarina.

5 Una solución de 27,3 g de 3,4-dibromo-6-metoxi-3,4-dihidrocumarina en 20 cc de etanol se vierte en porciones a una mezcla de 50 g de hidróxido potásico y 75 cc de etanol, bajo agitación a unos 15°. La mezcla de reacción se hierve durante 2,5 horas bajo reflujo, se concentra, el concentrado se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico 6-n. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y primeramente se recristaliza en etanol acuoso y después en etanol. Se obtiene el ácido 5-metoxi-2-benzofurancarboxílico, que funde a 174 - 178°.

10  
15 Una solución de 3,7 cc de ácido 5-metoxi-2-benzofurancarboxílico en 50 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de dietiléter se agrega a una suspensión de 1,8 g de hidruro de litio aluminio en 25 cc de dietiléter bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche, después se mezcla con 1,8 cc de agua, 3,6 cc de una solución acuosa al 20 12 % de hidróxido sódico y 5,4 cc de agua, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 2-hidroximetil-5-metoxi-benzofurano, que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 3250, 1600, 1205, 1160, 25 1010 y 805 cm<sup>-1</sup>.

30 Una solución de 1,5 g de 2-hidroximetil-5-metoxi-benzofurano en 50 cc de dietiléter se mezcla bajo agitación a -70°, en el plazo de 5 minutos, con 0,28 cc de tribromuro de



5

fósforo. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces sobre hielo, la fase orgánica se lava con una solución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca y se evapora. Se obtiene el 2-bromometil-5-metoxi-benzofurano.

10

Una mezcla de 3,8 g de 2-bromometil-5-metoxi-benzofurano, 3,6 g de 1-fenil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano, 2 g de carbonato sódico y 210 cc de 4-metil-2-pentanona se hierve bajo agitación durante 3 días al reflujo. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se lava con agua y se agita con ácido clorhídrico al 5 %. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con agua. Se obtiene el 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano-hidrocloruro, que funde a 260-265°. El producto se recoge en agua, la mezcla se pone básica con amoníaco, se extrae con dietiléter y el extracto se evapora. Se obtiene la base libre correspondiente.

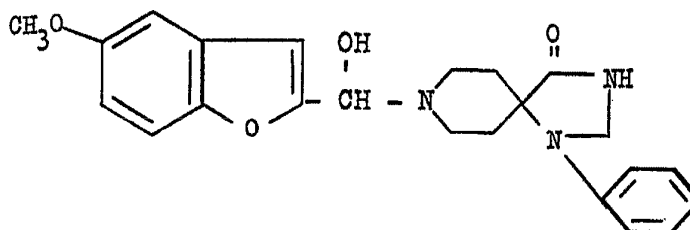
15

#### Ejemplo 2

20

Una mezcla de 10 g de 5-metoxi-benzofuran-2-carboxaldehído, 13 g de 1-fenil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano, 0,5 cc de ácido acético y 200 cc de etanol se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas al reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula

25





5 se mezcla con 3 g de un catalizador de paladio al 10 % sobre carbón y la mezcla se hidrogena a 55° y 3,3 atmósferas hasta la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla de reacción se calienta entonces hasta reflujo, se filtra en caliente, el filtrado se enfría lentamente y el precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtiene el 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaspiro(4,5)decano, que funde a 191°. Rendimiento 85 %.

El producto de partida se obtiene como sigue:

10 Una mezcla de 10 g de 2-hidroximetil-5-metoxi-benzofurano, 10 g de dióxido de manganeso activo y 100 cc de cloruro metilénico se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el residuo se lava con cloruro metilénico caliente y los diltrados reunidos se evaporan. Se obtiene el 5-metoxi-benzofurano-2-carboxaldehído.

15

### Ejemplo 3

Según el procedimiento de la presente invención se obtienen también los compuestos siguientes:

20

1-fenil-4-oxo-8-(2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaspiro(4,5)decano que, después de recristalizar en acetona-etanol, funde a 202-205°;

1-fenil-4-oxo-8-(5-fluor-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaspiro(4,5)decano que, después de recristalizar en etanol, funde a 188 - 191°;

25

1-ciclohexil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaspiro(4,5)decano que, después de recristalizar en etanol, funde a 155 - 156°;

30

1-fenil-4-oxo-8-(7-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaspiro(4,5)decano que, después de recristalizar en etanol, funde a 170°C;



- 1-fenil-4-oxo-8-(4-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano que, en el espectro infrarrojo, muestran bandas en 3193, 1695, 1590, 1195, 804, 749 y 690  $\text{cm}^{-1}$ ;
- 5 1-fenil-4-oxo-8-(6-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano, que tiene un espectro infrarrojo similar al producto antes mencionado. Falta, sin embargo, la banda en 804  $\text{cm}^{-1}$  mientras aparece una nueva banda en 785  $\text{cm}^{-1}$ . Los dos isómeros muestran en el
- 10 cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice, con una mezcla de benceno-metanol (9:1), valores  $R_{\text{cm}}$  de 6,0 o bien 7,0;
- 15 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano que, en el cromatograma de capa delgada, tiene un valor  $R_{\text{cm}}$  de 6,0 (cloroformo-dietilamina). Su hidrocloreuro funde a 280-282° (bajo descomposición);
- 20 4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano que, en el espectro infrarrojo, muestra bandas en 3158, 1700, 1600 y 1204  $\text{cm}^{-1}$ ;
- 1-fenil-4-oxo-8-(5-acetil-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano que, después de recristalizar en acetona, funde a 166-168°;
- 25 3-metil-2,4-dioxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano que funde a 183 - 187°;
- 1-fenil-4-oxo-8-(3-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano, que funde a 295°.

Ejemplo 4

30 Una solución de 50 g de d,l-1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano



(obtenido según el ejemplo 1) en 1800 cc de acetona se mezcla, bajo agitación, con una solución de 26,4 g de 4-acetil-1-fenil-alanina en 350 cc de acetona y la mezcla se concentra a unos 1500 cc. La mezcla se reacción se deja reposar durante la noche en el frigorífico y el precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtiene la sal A que funde a 103-105° (bajo descomposición). La lejía madre se sigue concentrando hasta unos 800 cc y el precipitado obtenido al enfriarse se separa por filtración. Se obtiene la sal B, que funde a 90 - 105°.

Se recrystalizan 31 g de la sal A en 325 cc de etanol, que contiene 6 cc de agua. Después se recrystalizan 26 g del material recuperado en 325 cc de etanol, que contiene 4 cc de agua. Finalmente se deja recrystalizar 24,5 g del material recuperado en 450 cc de etanol. La sal purificada se recoge en agua, la mezcla se pone básica con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo. El extracto se seca y se evapora. Se obtiene el 1-1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano, que funde a 185 - 188°.  $[\alpha]_D = -12,4^\circ$  (cloroformo). Rendimiento 25 %.

La sal B se recoge en agua, la mezcla se pone básica con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo. El extracto se seca y se evapora. Se recogen 18,1 g del residuo en 450 cc de acetona y la solución se recibe en una solución de 9,55 g de N-acetil-d-fenilalanina en 180 cc de acetona. La mezcla se concentra a unos 500 cc y 21 g del precipitado obtenido en frío se recrystalizan primeramente en 400 cc de etanol, que contiene 2 cc de agua. Se dejan recrystalizar entonces 17 g del material recuperado en 300 cc de etanol. La sal obtenida se transforma como arriba indicado en la base libre.



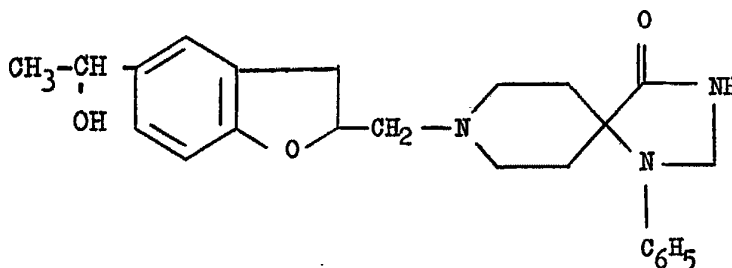
Se obtiene el d-1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano, que funde a 184-186°.  $[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ$  (cloroformo). Rendimiento 38 %.

Ejemplo 5

5 Una solución de 3 g de bien d,l- ó de l-1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano en 100 cc de acetona y 30 cc de etanol se mezcla bajo agitación primeramente con 0,8 cc de ácido metano-  
10 El precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en agua. Se obtiene el d,l- o bien el l-1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decan-metansulfonato - hemihidrato. Ambas sales funden a 188 - 190°. Rendimiento 100 %.

15 Ejemplo 6

Una solución de 1,8 g de 1-fenil-4-oxo-8-(5-acetil-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano en 500 cc de etanol se mezcla bajo agitación a 50° en porciones con 0,45 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se  
20 evapora lentamente bajo presión reducida, el residuo se tritura con agua, se filtra, se lava con agua y se recristaliza en etanol. Se obtiene el 1-fenil-4-oxo-8-(5-(1-hidroxietyl)-2,3-dihidro-2-benzofurilmetil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano de fórmula



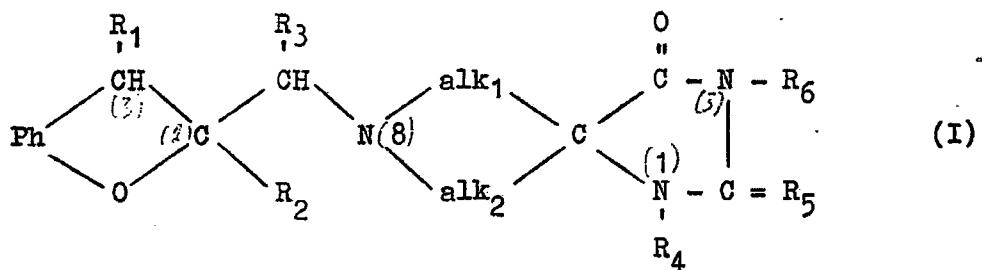


que funde a 196 - 200°. Rendimiento 65 %.

- N O T A -

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres Solicitudes de Patente, presentadas en Norteamérica con los números y fechas: 105.126 de 8 de enero de 1971; 183.694 de 24 de septiembre de 1971 y en Suiza nº 18265/71 de 14 de diciembre de 1971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In-  
 10 vención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 8- $\int$ 1-(2,3-DIHI-DRO-2-BENZOFURIL)-ALQUIL $\int$ -1,3,8-TRIAZAESPIRO(4,5)DECANOS; caracterizándose por lo siguiente:

15 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos 8- $\int$ 1-(2,3-dihidro-2-benzofuril)-alquil $\int$ -1,3,8-triazaespiro(4,5)-decanos de fórmula general I



25 en la que Ph significa un resto 1,2-fenileno, cada uno de los restos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, cada uno de los restos alk<sub>1</sub> y alk<sub>2</sub> significa alquileno,

30





ticos.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

5           3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidruros complejos de metal ligero.

10           4<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque un compuesto obtenido con un grupo amino primario o secundario se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente.

15           5<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque un compuesto obtenido con un grupo amino primario o secundario se acila mediante tratamiento con un derivado funcional, capaz de reacción, de un ácido.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque un derivado de acilo obtenido se hidroliza mediante tratamiento con un agente de hidrolización ácido o básico.

20           7<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque un producto de partida se emplea en forma de una sal.

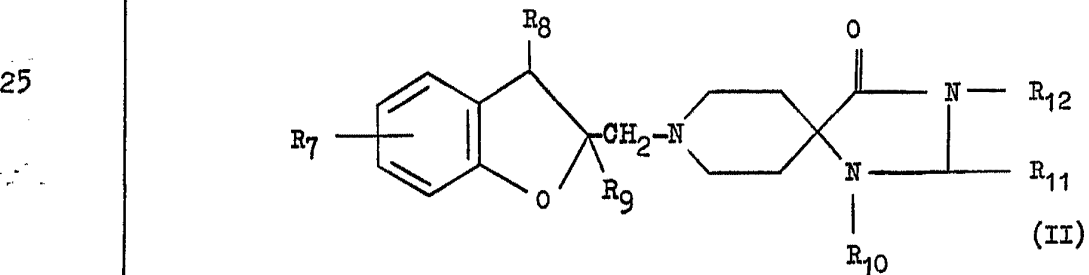
25           8<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque mediante selección de los productos de partida y etapas de procedimiento adecuadas se preparan compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, en la que Ph significa 1,2-fenileno sin sustituir o 1,2-fenileno sustituido por máximo 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto de alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilenilo inferior-dioxi, alquilo inferior-

30



5 -tio, halógeno, (hidroxi, alcoxi, mono-, di- ó trihalógeno)  
alquilo inferior, nitro, amino, di-alquilo inferior-amino,  
alcanoilo inferior, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo in-  
ferior sulfonilo, cada uno de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  signi-  
fican hidrógeno o alquilo inferior, cada uno de los restos  
10  $alk_1$  y  $alk_2$  significa alquileno inferior, que separa el átomo  
de nitrógeno del ácido espiro por dos átomos de carbono  
de anillo,  $R_4$  significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueni-  
lo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquil-al-  
quilo inferior, cicloalquenil-alquilo inferior ó  $H-Ph-C_nH_{2n}-$ ,  
donde n significa 0 a 4,  $R_5$  significa dos átomos de carbono,  
hidrógeno y alquilo inferior u oxo, y  $R_6$  significa hidrógeno  
ó alquilo inferior, un derivado de alcanoilo inferior, H-Ph-  
alcanoilo inferior ó H-Ph-carbonilo de estos compuestos en  
15 los cuales  $R_4$  y/o  $R_6$  significa hidrógeno o Ph contiene hidro-  
xi, mercapto o amino, los N-óxidos o derivados alquilo infe-  
rior-cuaternarios de estos compuestos, en los cuales  $R_4$  y  $R_6$   
son diferentes a hidrógeno y Ph es diferente a (amino)-1,2-  
fenileno, y sus sales.

20 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 a 7, caracterizado porque mediante selección de productos  
de partida y etapas de procedimiento adecuadas se preparan  
compuestos de fórmula general II



30 en la que  $R_7$  significa hidrógeno, alquilo inferior, hidróxi,



alcoxi inferior, halógeno  $\alpha$ -hidroxi-alquilo inferior, tri-  
fluormetilo o alcanilo inferior, cada uno de los restos  $R_8$ ,  
 $R_9$  y  $R_{11}$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  $R_{10}$  signifi-  
ca alquilo inferior, cicloalquilo con 3 a 7 miembros de ani-  
llo ó  $R_7$ -fenilo, y  $R_{12}$  significa hidrógeno, alquilo inferior,  
o alcanilo inferior, o los derivados cuaternarios de alquilo  
inferior amónicos de los compuestos en los cuales  $R_{12}$  signifi-  
ca alquilo inferior y sus sales.

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 a 3, 6 y 7, caracterizado porque mediante selección de com-  
puestos de partida y etapas de procedimiento adecuadas se  
preparan compuestos de la fórmula II indicada en la reivindi-  
cación 9, en la que  $R_7$  significa hidrógeno, metilo, metoxi,  
flúor, cloro 1-hidroxi-etilo, acetilo o trifluormetilo, cada  
uno de los restos  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  significa hidrógeno o me-  
tilo, y  $R_{10}$  significa  $R_7$ -fenilo, y sus sales.

11<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 a 3, 6 y 7, caracterizado porque mediante selección de com-  
puestos de partida y etapas de procedimiento adecuadas se pre-  
paran el 1-fenil-4-oxo-8-(5-metoxi-2,3-dihidro-2-benzofuril-  
metil)-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano o sus sales.

12<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 a 11, caracterizado porque los productos del procedimiento  
se aíslan en forma óptica levogiro.

13<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 a 9 y 12, caracterizado porque en un compuesto obtenido,  
que en el resto 1,2-fenileno lleva un sustituyente alcanilo  
inferior, éste se reduce a un sustituyente ( $\alpha$ -hidroxi-alqui-  
lo inferior) correspondiente.

14<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 13, carac-



terizado porque la reducción se efectúa con hidruro complejo de metal ligero.

5 15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, 6, 7, 13 y 14, caracterizado porque se preparan el 1-fenil-4-oxo-8- $\square$ 5-(1-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-2-benzofuril-metil- $\square$ 7-1,3,8-triazaespiro(4,5)decano y sus sales.

10 16ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos 8- $\square$ 1-(2,3-dihidro-2-benzofuril)-alquil- $\square$ 7-1,3,8-triazaespiro(4,5)-decano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

31 JUL. 1974

CIBA-GEIGY A.G.

BONNEZ AGUERO Y MUÑOZ

por Fernando L. Costa Fernández