

441289

18 OCT 1950

P.- 61.354

Dr. 1350

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

por 20 años

A nombre de CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY

entidad francesa

establecida en Route de Marsat, Riom (63), Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS

6-ARILOXI-2-OXO-1-AZA-4-OXA(Ó TIA)-ESPIRO[4,5]DE  
CANOS"

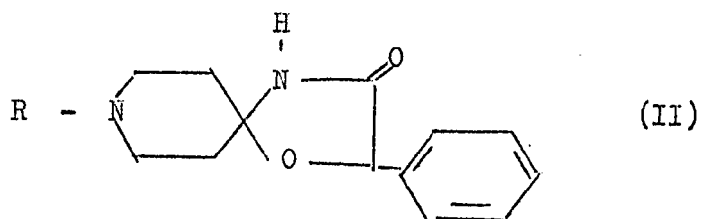
La presente invención se refiere a nuevos 6-  
ariloxi-2-oxo-1-aza-4-oxa(ó tia)-espiro[4,5]decanos y  
a un procedimiento para su obtención. La invención tie-  
ne igualmente por objeto la aplicación de dichos com-  
puestos como medicamentos, en especial como agentes es-  
timulantes, en particular del sistema nervioso central,  
o como agentes psicotónicos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen  
como ingredientes activos uno al menos de los compues-  
tos de acuerdo con la invención forman parte igualmente  
del marco de esta última.

Se conocen ya compuestos químicos que poseen  
propiedades estimulantes del sistema nervioso central  
(véase por ejemplo J. BICKING y otros, J. Med. Chim. 8,  
95 (1965)).

L. SCHMITT (Arzneimittel Forsch. 6, 423 (1956))  
ha demostrado claramente las propiedades estimulantes  
del sistema nervioso central de la 2-imino-5-fenil-4-  
-oxazolidinona.

Por otra parte, la solicitud de patente japo-  
nesa nº 72 25 355, a nombre de la Sociedad Yoshitomi,  
presentada el 11 de julio de 1972, describe un procedi-  
miento para la obtención de compuestos que responden a  
la fórmula general:



5

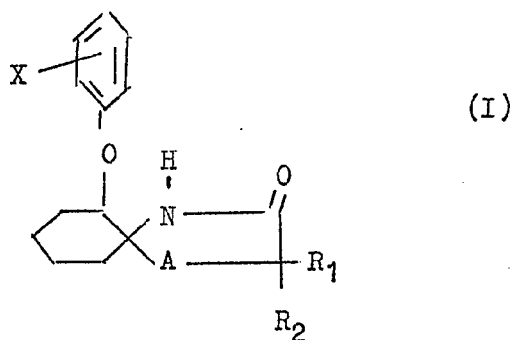
que son útiles como depresores del sistema nervioso central y como hipoglicémicos.

10 Se puede citar, además, como estimulante del sistema nervioso central y simpático el producto conocido bajo la denominación comercial "Anfetamina".

15 Se han encontrado ahora nuevos compuestos que presentan una estructura diferente de los citados arriba, y que poseen propiedades estimulantes del sistema nervioso central.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son los 6-ariloxi-2-oxo-1-aza-4-oxa(ó tia)-espiro[4,5]decanos, que responden a la fórmula general:

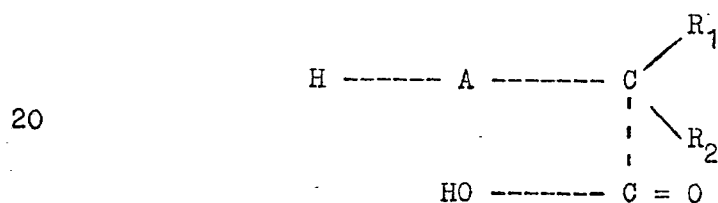
20



25

5 en la cual A representa un heteroátomo de oxígeno o de azufre; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior o un radical arilo, tal como el radical fenilo; X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como el cloro o el flúor, o un radical alcohilo inferior.

10 La invención tiene también por objeto un procedimiento para la obtención de los 6-ariloxi-2-oxo-1-aza-4-oxa(ó tia)-espiro[4,5]decanos que responden a la fórmula I descrita arriba. El procedimiento de acuerdo con la invención consiste en condensar en el seno de un disolvente aromático, en presencia de una sal de amonio y de un catalizador de deshidratación, cantidades sensiblemente equimolares de una 2-  
 15 -fenoxiciclohexanona y de un ácido que responde a la fórmula:



25 en la que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado anteriormente, efectuándose la condensación por calen-

tamiento a reflujo hasta que la cantidad teórica de agua formada haya sido recogida en su totalidad por arrastre del azeótropo formado con el disolvente.

5 De acuerdo con la invención, se opera en el seno de un disolvente aromático tal como el benceno, el tolueno o el xileno; la sal de amonio es ventajosamente el carbonato de amonio, y el catalizador de deshidratación es, por ejemplo, el ácido paratoluenosulfónico.

10 La 2-fenoxi-ciclohexanona utilizada en el procedimiento de acuerdo con la invención debe estar sustituida en el grupo fenoxi por un radical X conveniente, donde X tiene el significado dado anteriormente.

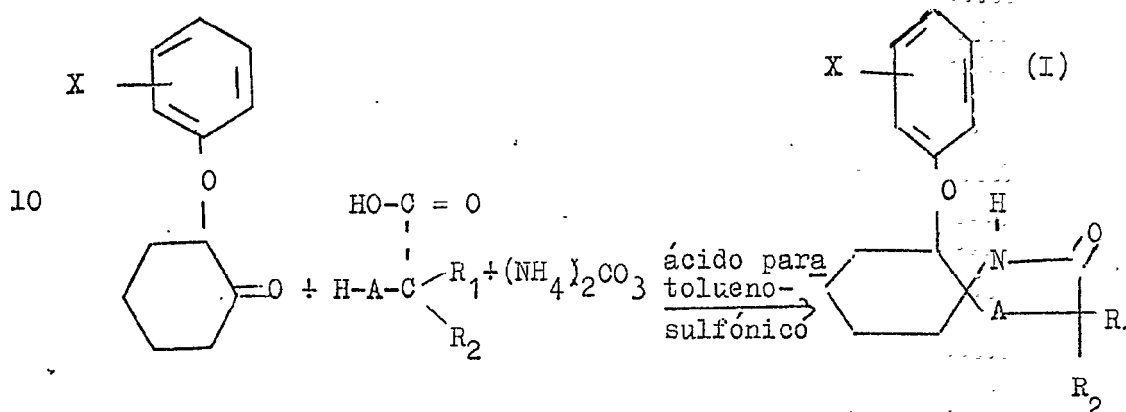
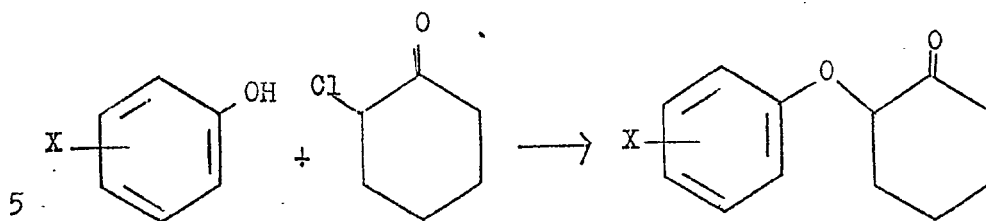
15 La 2-fenoxi-ciclohexanona utilizada en el procedimiento de acuerdo con la invención se obtiene, por ejemplo, a partir de cantidades sensiblemente equimolares de fenol convenientemente sustituido y de 2-cloro-ciclohexanona por calentamiento a reflujo de disolvente en presencia de carbonato de potasio en medio acetónico.

20

En consecuencia, tomado en su conjunto, el procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse, por ejemplo, por la siguiente secuencia de

25

reacción:



15

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son, como se ha indicado anteriormente, útiles como medicamentos del sistema nervioso central, debido a sus efectos estimulantes o psicotónicos. Algunas propiedades farmacológicas de los compuestos de acuerdo con la invención permiten relacionarlos

20

con los no analépticos. De un modo general, dichos compuestos son utilizables en terapéutica humana como estimulantes de la vigilancia, psicoestimulantes y estimulantes génésicos.

25

La toxicidad de los compuestos de acuerdo con la invención es netamente inferior a la del produc-

to conocido bajo la denominación "Anfetamina"; se observará, a este respecto, que a la dosis de 300 mg/kg administrada por vía oral a ratones, no se observa ningún caso de muerte con los compuestos de acuerdo con la invención, mientras que la misma dosis de Anfetamina provocauun 100% de muertes en los ratones.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar en forma de composiciones farmacéuticas administrables en terapéutica humana por vía oral en dosis de 25 a 150 mg por día, o por vía parenteral.

La presente invención se ilustrará con mayores detalles por medio de los ejemplos no limitantes que se dan a continuación:

15

#### EJEMPLO 1

Síntesis del 6-(4-fluoro)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano. (compuesto nº 8)  
Preparación de la 2-(4-fluoro)fenoxi-ciclohexano-1-ona.

20

En un reactor, se introducen 0,5 moles (56 g) de 4-fluorofenol, 0,485 moles (63,5 g) de 2-cloro-ciclohexanona y 45 g de carbonato de potasio en 150 ml de acetona. La mezcla se lleva a reflujo durante 30 horas.

25

Después de filtración de la mezcla de reac-

ción, se concentra la solución hasta sequedad y se lava el residuo con una solución de sosa al 10% y luego con agua.

5 Se obtienen así 57 g de 2-(4-fluoro)fenoxi-ciclohexano-1-ona, cuyo punto de fusión es 78°C.

Condensación de la ciclohexanona anterior con el ácido 2-hidroxi-isobutírico.

10 En un matraz de tres bocas, provisto de un refrigerante, agitación central y un tubo azeotrópico, se lleva a reflujo la mezcla constituida por 0,1 mol (20,8 g) de la ciclohexanona preparada anteriormente, 0,12 moles (12,48 g) de ácido  $\alpha$ -hidroxi-isobutírico, 13,1 g de carbonato de amonio y 0,5 g de ácido paratoluenosulfónico, en 180 ml de tolueno.

15 Una vez que se ha decantado la cantidad teórica de agua, se lava la solución toluénica con agua, a continuación con sosa diluida al 10%, y luego de nuevo con agua. Se concentra a vacío la solución toluénica.

20 El residuo obtenido se cristaliza en isopropanol. Después de recristalización en el isopropanol, se obtienen aproximadamente 15 g del producto del título, que tienen un punto de fusión de 205°C. Los resultados del análisis elemental del producto así obtenido

25 se dan en la tabla I más adelante.

EJEMPLO 2

Síntesis del 6-(4-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro/4,5/decano. (Compuesto nº 10)

5 Se repite el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, utilizando 54 g (0,5 moles) de paracresol, 63,5 g (0,485 moles) de 2-clorociclohexanona y 45 g de carbonato de potasio en 150 ml de acetona; se obtienen 40 g de producto, que tienen un punto de fusión de 89°C.

10 Condensación de la ciclohexanona preparada antes con el ácido 2-mercaptopropiónico

Utilizando 20,2 g de la ciclohexanona preparada en la etapa anterior, 12,72 g de ácido 2-mercaptopropiónico, 13,1 g de carbonato de amonio y 0,5 g de ácido paratoluenosulfónico, se obtienen, operando de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, 12 g del producto del título que tienen un punto de fusión de 194°C. Los resultados del análisis elemental del producto así obtenido se indican en la tabla I más adelante.

20

EJEMPLO 3

Síntesis del 6-(3-cloro)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro/4,5/decano. (Compuesto nº 14)

Preparación de la 2-(3-cloro)fenoxi-ciclohexano-1-ona

25 Se introducen en un reactor 1 mol (128,5 g) de

3-clorofenol, 0,97 moles (127 g) de 2-clorociclohexanona y 90 g de carbonato de potasio en 300 ml de acetona. Se lleva la mezcla a reflujo durante 4 días.

5 Después de filtrar la mezcla de reacción, se concentra la solución hasta sequedad y se lava el residuo con una solución de sosa al 10% y luego con agua hasta eliminación total del fenol residual, controlándose la purificación por cromatografía infrarroja.

10 Se obtienen así 112 g de 2-(4-fluorofenoxi)ciclohexano)-1-ona.

Condensación de la ciclohexanona anterior con el ácido tioláctico

15 En un reactor de 500 ml provisto de un tubo azeotrópico, se introduce 0,1 mol (22,45 g) de la ciclohexanona obtenida en la etapa anterior, 0,12 moles (12,72 g) de ácido tioláctico, 13,1 g de carbonato de amonio y 0,5 g de ácido paratoluenosulfónico, utilizando como disolvente 180 ml de tolueno.

20 Se calienta a reflujo durante 15 horas, decantando el agua formada. Se concentra a vacío y se recoge con 400 ml de cloroformo. Se lava la solución con agua, con sosa diluida al 10% y luego nuevamente con agua.

25 Después de secado con sulfato de sodio, se

concentra la solución clorofórmica a vacío y se cristaliza el producto en isopropanol.

Después de recristalización en el isopropanol, se obtienen 15 g del producto que tiene un punto de fusión de 131°C y para análisis elemental los valores indicados en la Tabla I.

#### EJEMPLO 4

Síntesis del 6-(4-cloro)fenoxi-3-fenil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro/4,5/decano (Compuesto nº 15)

Procediendo como en el ejemplo 3, pero reemplazando el 3-clorofenol por el 4-clorofenol y con calentamiento a reflujo durante 3 días, se obtienen en una primera etapa 165 g de 2-(4-cloro)fenoxi-ciclohexano-1-ona.

En la segunda etapa, se condensa 0,1 mol (22,45 g) de la ciclohexanona anteriormente obtenida con 0,12 moles (18,25 g) de ácido mandélico en presencia de 13,1 g de carbonato de amonio y 1 g de ácido p-toluensulfónico, en 180 ml de tolueno.

Después de la eliminación de la cantidad teórica de agua, lavados sucesivos con una solución de sosa al 10% y con agua y recristalización posterior en isopropanol, se obtiene el producto del epígrafe, cuyo punto de fusión en el bloque Maquenne es de 190°C, y el análisis elemental el indicado en la Tabla I.

EJEMPLO 5

Se ha repetido el modo operatorio descrito en los ejemplos 1 a 4, utilizando como 2-fenoxi-ciclohexano-1-ona uno de los compuestos siguientes:

- 5      2-(3-metil)-fenoxi-ciclohexano-1-ona  
2-(3-cloro)-fenoxi-ciclohexano-1-ona  
2-(4-metil)-fenoxi-ciclohexano-1-ona  
2-(4-fluoro)-fenoxi-ciclohexano-1-ona  
2-(2-metil)-fenoxi-ciclohexano-1-ona

- 10     2-fenoxi-ciclohexanona  
2-(4-cloro)-fenoxi-ciclohexano-1-ona

y como ácidos uno de los ácidos siguientes:

- el ácido 2-hidroxi-propiónico  
el ácido 2-hidroxi-2-fenil-etanoico  
15     el ácido  $\alpha$ -hidroxi-isobutírico  
ó el ácido 2-mercapto-propiónico;

de este modo se obtienen los compuestos, cuyas características se dan en la tabla I a continuación, (siendo los sustituyentes los indicados respectivamente en las  
20     columnas A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X de esta tabla). Estos compuestos son respectivamente:

- el 6-(3-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro  
[4,5]decano  
el 6-(3-metil)fenoxi-3-fenil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro  
25     [4,5]decano

- el 6-(3-cloro)fenoxi-3-fenil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro  
 $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(3-cloro)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro  
 $\angle 4, 5$ decano
- 5 el 6-(4-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro  
 $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(4-metil)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-es-  
piro $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(3-metil)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-es-  
10 piro $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(4-fluro)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro  
 $\angle 4, 5$ decano
- el 6-fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(2-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro  
15  $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(3-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro  
 $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(4-fluor)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro  
 $\angle 4, 5$ decano
- 20 el 6-fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(2-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro  
 $\angle 4, 5$ decano
- el 6-(3-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro  
25  $\angle 4, 5$ decano

TABLA I

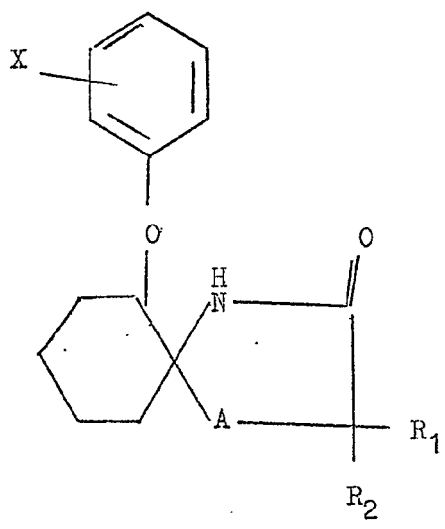
5

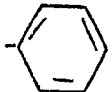

10

15

20

25



Com- pues to N <sup>o</sup>	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Peso mo- lecular	Punto de fusión	C%	H%	N%
1	O	H	-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	275,35	175°C	t 69,79 E 71,37	7,69 7,55	5,09 4,93
2	O	H		m-CH <sub>3</sub>	337,4	220°C	t 74,7 E 75,16	6,87 7,14	4,15 4,16
3	O	H		m-Cl	357,8	211°C	t 67,13 E 68,34	5,63 5,91	3,91 4,04
4	O	H	-CH <sub>3</sub>	m-Cl	295,8	163°C	t 60,91 E 61,02	6,13 6,08	4,73 4,76
5	O	H	-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	275,35	203°C	t 69,79 E 70,18	7,69 7,84	5,09 5,01
6	O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	289,4	226°C	t 70,56 E 71,16	8,01 8,47	4,84 4,72
7	O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	289,4	175°C	t 70,56 E 72,16	8,01 7,76	4,84 4,70
8 (Ej.1)	O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	p-F	293,34	205°C	t 65,51 E 66,11	6,87 7,17	4,77 4,67
9	O	H	-CH <sub>3</sub>	p-F	279,32	138°C	t 64,50 E 65,12	6,49 6,83	5,20 5,10
10 (ej.2)	S	H	-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	291,42	194°C	t 65,94 E 64,92	7,26 7,57	4,80 4,84
11	S	H	-CH <sub>3</sub>	H	277,4	135°C	t 64,95 E 65,13	6,90 7,13	5,05 4,98
12	S	H	-CH <sub>3</sub>	O-CH <sub>3</sub>	291,42	165°C	t 65,94 E 65,48	7,26 7,12	4,80 4,77
13	S	H	-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	291,42	130°C	t 65,94 E 65,80	7,26 7,38	4,80 4,72

t = teórico

E = encontrado

TABLA III (Continuación)


Com- pues to N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Peso mo- lecular	Punto de fusión (°C)	C%	H%	N%
14	S	-H	-CH <sub>3</sub>	m-Cl	315,84	131	t 57,04 E 57,50	5,74 5,69	4,43 4,38
15	O	-H		p-Cl	357,84	190	t 67,12 E 68,20	5,63 5,64	3,91 4,02
16	S	-H	-CH <sub>3</sub>	p-Cl	315,84	152	t 57,04 E 57,49	5,74 5,55	4,43 4,38
17	O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	p:Cl	309,8	175	t 62,03 E 62,85	6,50 6,30	4,52 4,51
18	O	-H	-CH <sub>3</sub>	H	261,32	224	t 68,94 E 70,44	7,93 7,40	5,36 5,32

TABLA I. (continuación)

Com- pues- to N <sup>o</sup>	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Peso mo- lecular	Punto de fusión (°C)	C%	H%	N%
19	O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	m-Cl	309,8	198	t 62,03	6,50	4,52
							E 62,78	6,50	4,53
20	O	-H	-CH <sub>3</sub>	p-Cl	295,8	162	t 60,91	6,13	4,73
							E 61,50	5,98	4,60

t = teórico

E = encontrado

La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se ha demostrado claramente por diferentes ensayos utilizados de manera habitual para el sistema nervioso central y que se ilustran por los ejemplos que siguen:

Estudio farmacológico

Toxicidad aguda

Se ha determinado en el ratón por intubación esofágica del compuesto ensayado puesto en suspensión en labrafil. La sintomatología de la intoxicación se ha observado durante las dos primeras horas y luego diariamente durante dos días no habiéndose observado ninguna muerte a dosis  $\geq$  200 mg/kg.

Motilidad espontánea del ratón - Atmósfera ambiente o atmósfera empobrecida en oxígeno

La motilidad espontánea del ratón se ha estudiado por medio de un pasillo circular barrido por haces infrarrojos que permiten medir el número de desplazamientos de los ratones. Se ha administrado a un lote de ratones un compuesto de acuerdo con la invención por vía oral, indicándose la cantidad administrada por kg de ratón en la tabla II a continuación, y se ha medido el porcentaje de variación del número de des-

plazamientos de los ratones en el pasillo circular después de la administración del compuesto de acuerdo con la invención. Se observará que los compuestos nº 4, 9, 11 y 14 han provocado una importante excitación motriz en el ratón, que se mantiene en una atmósfera empobrecida en oxígeno. El ensayo de motilidad en atmósfera empobrecida en oxígeno se ha realizado de acuerdo con el mismo modo operatorio que se ha expuesto arriba, pero introduciendo progresivamente nitrógeno por el techo del recinto. La actividad de los productos en este ensayo permite pensar que, incluso en situaciones de oxigenación difíciles del cerebro, los productos no tendrán un efecto nocivo.

15 Consumo de alimentos

Este ensayo, propuesto por POSCHEL B.P.H.

10 ["A simple specific screen for benzodiazepine like drugs" - Psychopharmacologia (Berl) 19, 193-198 (1971)] consiste en presentar a ratas normales, no sedientas ni hambrientas, biberones a base de leche condensada. Esta bebida no habitual provoca una reducción del consumo; después de la administración del compuesto estudiado, se observa el número y la duración media de los ensayos de consumo y el volumen consumido, comparando 25 los resultados con los obtenidos con un lote testigo.

Un aumento del consumo se interpreta en el sentido de una desinhibición de la aversión natural de la rata hacia un alimento inusual.

5 Las respuestas farmacológicas a estos tres ensayos se dan en la tabla II siguiente:

TABLA II

	Com- pues- to	Movilidad espontánea	Movilidad en aire empobrecido en oxígeno	Ensayo de Poschel
	3	100 ; ± 10 %	-	-
10	4	25 ; ± 49 %	25 ; activo	50 ; inactivo <sup>⊗</sup>
	5	100 ; ± 17 %	100 ; inactivo	50 ; inactivo <sup>⊗</sup>
	8	25 ; ± 13 %	-	-
	9	100 ; ± 60 %	100 ; activo	25 ; inactivo <sup>⊗</sup>
15	10	100 ; ± 21 %	100 ; activo	50 ; aumento
	11	100 ; ± 66 %	100 ; activo	50 ; aumento
	14	25 ; ± 41 %	25 ; muy activo	25 ; aumento
	15	100 ; ± 8 %	100 ; activo	25 ; aumento
	16	100 ; ± 13 %	100 ; inactivo	50 ; inactivo <sup>⊗</sup>
20	17	100 ; ± 35 %	100 ; inactivo	25 ; inactivo <sup>⊗</sup>
	18	100 ; ± 43 %	100 ; inactivo	50 ; aumento
	19	100 ; ± 17 %	100 ; activa	50 ; aumento
	20	100 ; ± 38 %	100 ; activo	25 ; aumento

25 <sup>⊗</sup> "inactivo" significa que la administración del produc-

to según la invención no implica ni aumento, pero sobre todo ni disminución del consumo de alimentos.

Por otra parte, el ensayo de comportamiento según IRWIN (Nodine J.H., Siegler P.E. Year Book publi.  
5 (4) 36-54, 1963) efectuado en el ratón, ha permitido observar una hiper-reactividad durante las manipulaciones, manifestaciones de hipertermia y de exoftalmia así como una cierta excitación genésica que hasta ahora no ha sido descrita jamás, que sepa la Sociedad Solici-  
10 tante, para los no analépticos.

Entre los otros ensayos farmacológicos efectuados es interesante mencionar que los compuestos según la invención dan una respuesta negativa o no significativa en el ensayo del electrodo supramáximo FURNAM  
15 T.J., EVERETT H.H. Science 85, 525-26 (1937)<sup>Y</sup>, en el ensayo de la oxotremorina EVERETT, G.M., BLOCKUS L.E., SHEPPERD I.M., Science 124, 79 (1956)<sup>Y</sup>, y en el ensayo de analgesia en la placa calefactora EDY N.V., LEIMBACH  
20 D. Synthetic analgesics II dithyrenyl and dithyrenyl butylamines, J. Pharmacol. Exp. Thera., 107; 385-393 (1953)<sup>Y</sup>.

Estos compuestos se presentan, por tanto farmacológicamente, como excitantes centrales, pero a diferencia de la Anfetamina, son inactivos en los tres  
25 ensayos anteriores y a la inversa de este producto, es

timulan incluso el consumo de alimentos.

Los compuestos de la invención son, por consi-  
guiente, utilizables en terapéutica como agentes psico-  
tónicos, administrados según las formas farmacéuticas  
5 habituales, tales como, por ejemplo, comprimidos dosi-  
ficados de 25 mg.

La presente solicitud que corresponde a las  
presentadas en Francia, el 27 de Septiembre de 1.974,  
bajo el Número 7432.777 y 4 de Agosto de 1.974, número  
10 7524296, se acogen a los beneficios del Artículo 51 del  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

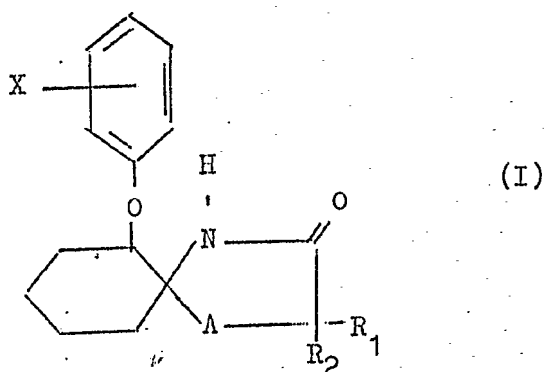
15

- REIVINDICACIONES -

20

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 siguien-  
25 tes:

14.- Procedimiento para la obtención de nuevos 6-ariloxi-2-oxo-1-aza-4-za(ó tia)-espiro[4,5]decanos, que responden a la fórmula general:

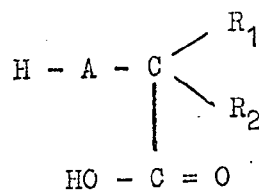


15

20

25

en la que A representa un heteroátomo de oxígeno o de azufre,  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior o un radical arilo, tal como el radical fenilo; X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como el cloro o el flúor, o un radical alcohilo inferior, caracterizado porque consiste en condensar en el seno de un disolvente aromático en presencia de una sal de amonio y de un catalizador de deshidratación cantidades sensiblemente equimoleculares de una 2-fenoxi-ciclohexanona y de un ácido que responde a la fórmula



5

en la que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tales como se han definido anteriormente, efectuándose la condensación por calentamiento a reflujo hasta que la cantidad teórica de agua formada se ha recogido totalmente por arrastre del azeótropo formado con el disolvente.

10

2<sup>a</sup>.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X se eligen de tal manera que el compuesto obtenido es uno de los compuestos siguientes: 6-(4-fluoro)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(4-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro[4,5]decano; 6-(3-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(3-metil)fenoxi-3-fenil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(3-cloro)fenoxi-3-fenil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(3-cloro)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(4-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(4-metil)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(3-metil)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(4-fluoro)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro[4,5]decano;

15

20

25

no; 6-(2-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro  
[4,5]decano; 6-(3-metil)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-  
espiro[4,5]decano; 6-(3-cloro)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-  
-aza-4-tia-espiro[4,5]decano; 6-(4-cloro)fenoxi-3-fenil-  
5 -2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]decano; 6-(4-cloro)fenoxi-  
-3-metil-2-oxo-1-aza-4-tia-espiro[4,5]decano; 6-(4-clo-  
ro)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]deca-  
no; 6-fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espiro[4,5]deca-  
no; 6-(3-cloro)fenoxi-3,3-dimetil-2-oxo-1-aza-4-oxa-espi-  
10 ro[4,5]decano, y 6-(4-cloro)fenoxi-3-metil-2-oxo-1-aza-  
-4-oxa-espiro[4,5]decano.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con una de  
las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque la  
sal de amonio es el carbonato de amonio, porque el ca-  
15 talizador es el ácido paratoluenosulfónico y porque se  
opera en el seno de benceno, tolueno o xileno.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cual-  
quiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado  
porque la 2-fenoxiciclohexanona utilizada se obtiene a  
20 partir de cantidades sensiblemente equimoleculares de  
fenol convenientemente sustituido y de 2-cloro-ciclohe-  
xanona por calentamiento a reflujo de disolvente en pre-  
sencia de carbonato de potasio en medio acetónico.

5ª.- Un procedimiento para la obtención de  
25 nuevos 6-ariloxi-2-oxo-1-aza-4-oxa(ó tia)-espiro[4,5]de-

canos.

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

5 Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

18 Oct. 1975

P.A.

Fernando de Eizaburu  
Por Poder.

8.10.75/RTA.-