



ESPAÑA

10 ES	11	44 9797	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION		
	13-7-76		

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.504
CASE: M-595947-5

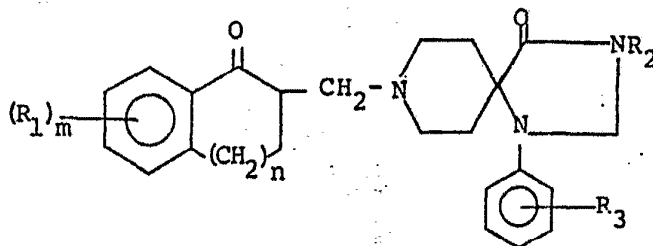
60 PRIORIDADES:		62 PAIS
61 NUMERO	62 FECHA	
595.947	14-7-75	E.U.A.
688.438	20-5-76	"
67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1,3,8-TRIAZASPIRO /4,5/DECAN-4-ONA"		
71 SOLICITANTE (S)		
E.R. SQUIBB & SONS, INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, Nueva Jersey, E.U.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Berthold R. Vogt y David A. Gullison		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

RECEIVED
20 OCT. 1977

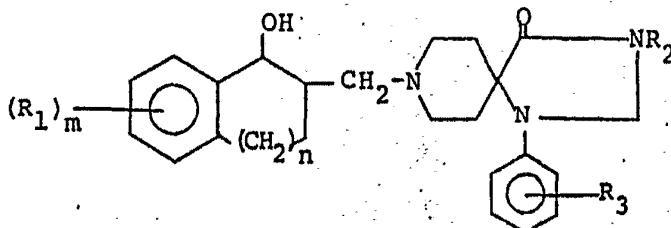
1

Los compuestos que tiene la estructura

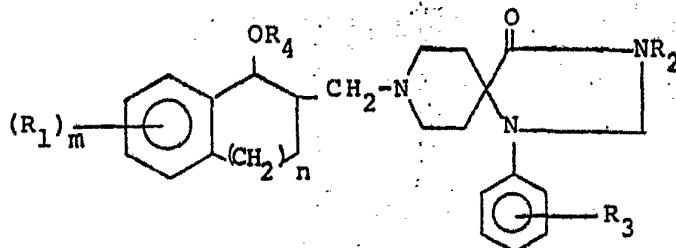
5



10

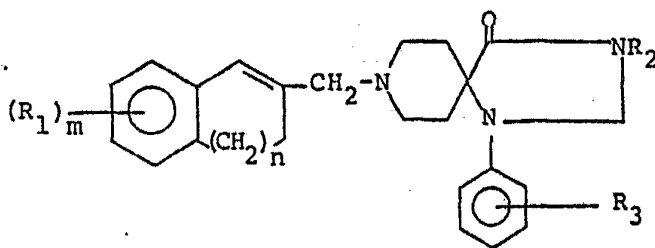


15



20

25



30

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tie

1 nen actividad fisiológica útil. En la fórmula I, y a todo lo
largo de la memoria descriptiva, los símbolos tienen los sig-
nificados que se definen a continuación:

5 R_1 puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcanoi-
loxi, alcoxi, alcoholilo, alcoholo o trifluorometilo;

R_2 puede ser hidrógeno, alcoholo o alqueno;

R_3 puede ser hidrógeno, halógeno o alcoholo;

R_4 puede ser formiloxi o alcanoiloxi;

m es 1 ó 2; y

10 n es 0, 1 ó 2.

El término "alcoholo", tal como se utiliza a todo
lo largo de la memoria descriptiva, hace referencia a un grupo
alcoholo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono.

15 Los términos "alcoxi" y "alcoholilo", tal como se
utilizan a todo lo largo de la memoria descriptiva, hacen
referencia a grupos que tienen la fórmula Y-O e Y-S, respec-
tivamente, donde Y es alcoholo como se ha definido arriba.

2 20 El término "alqueno", tal como se utiliza a todo
lo largo de la memoria descriptiva, hace referencia a un
grupo hidrocarburado que tiene 2 a 4 átomos de carbono y que
contiene un solo doble enlace carbono-carbono.

25 El término "alcanoiloxi", tal como se utiliza a todo
lo largo de la memoria descriptiva, hace referencia a un gru-
po que tiene la fórmula $Z-\overset{O}{\parallel}{C}-O-$, donde Z es alcoholo que tie-
ne 1 a 10 átomos de carbono.

30 El término "halógeno", tal como se utiliza a todo
lo largo de la memoria descriptiva, hace referencia a flúor,
cloro, bromo y yodo; flúor, cloro y bromo son los halógenos
preferidos.

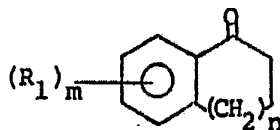
Los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id, y

1 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son
sustancias fisiológicamente activas que poseen actividad útil
depresora del sistema nervioso central y neuroléptica. Dichos
5 compuestos pueden utilizarse como tranquilizantes energicos
en el tratamiento de especies de mamíferos tales como ratas,
perros, monos, etc.. Para dicho fin, estos compuestos se pue
den incorporar en una forma de dosificación convencional tal
como tableta, cápsula, inyectable o análoga, junto con el ma-
terial vehículo, excipiente, lubricante, tampón o análogo ne-
10 cesario, para administración oral o parenteral en dosis sim-
ples o divididas de aproximadamente 0,5 a 100 mg/kg/día, pre-
feriblemente aproximadamente 3 a 15 mg/kg, de dos a cuatro
veces al día.

15 La actividad neuroléptica de los compuestos de la
invención se ilustra por su aptitud para reducir el compor-
tamiento tendente a la evasión en ratas y monos de acuerdo
con procedimientos similares al de Tenen (cf. Psychor. Sci.
6, 407-408 (1966) .

20 Los compuestos de la fórmula Ia se pueden preparar
utilizando como materiales de partida compuestos que tienen
la fórmula

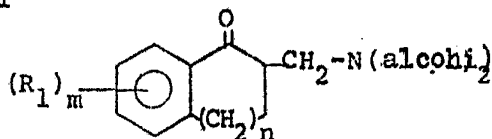
II



25
30 Utilizando la bien conocida reacción de Mannich, un compues-
to de fórmula II puede hacerse reaccionar con una dialcohi-

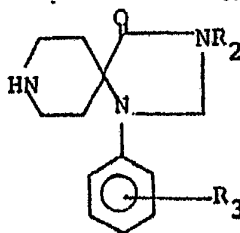
1 lamina (preferiblemente en forma de su sal halohidrato), y
 5 formaldehído o paraformaldehído, para una cetona de
 base de Mannich que tiene la fórmula

III



10 La reacción de un compuesto intermedio de cetona de
 base de Mannich de la fórmula III (preferiblemente en la for-
 ma de su sal halohidrato) con un compuesto que tiene la es-
 tructura:

IV



20

produce un compuesto de fórmula Ia.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolven-
 te orgánico tal como etanol, a una temperatura de 0°C a 100°C
 durante 1 hora a 72 horas.

25

Alternativamente, los compuestos de fórmula Ia se
 pueden preparar en una reacción de Mannich en una sola etapa
 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula II con un com-
 puesto de Fórmula IV (preferiblemente en la forma de su sal
 halohidrato), y formaldehído o paraformaldehído.

30

Los compuestos de fórmula Ia, además de poseer las

1 actividades farmacéuticas descritas arriba, son compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de las fórmulas Ib, Ic y Id.

5 Los compuestos de grupo oxo en la posición 1 de la fórmula Ia pueden reducirse selectivamente (químicamente o por medios catalíticos) para formar el correspondiente compuesto de grupo hidroxil en la posición 1, de fórmula Ib. Como ejemplo de los procesos de reducción puede citarse la reacción de un compuesto de la fórmula Ia (o su sal halodrato) con borohidruro de sodio en un disolvente de alcohol inferior, 10 opcionalmente en presencia de agua. Un segundo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia (o su sal halodrato) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador, p. ej., óxido de paladio o de platino, opcionalmente 15 en presencia de cloruro férrico, en un disolvente, p.ej., agua, un alcohol inferior, o un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano.

Otros agentes reductores químicos que pueden utilizarse en el proceso de esta invención incluyen trialcoholborohidruros de litio y dialcoholboranos. 20

Los compuestos de la fórmula Ib, además de poseer las actividades farmacéuticas descritas arriba, son compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de las fórmulas Ic y Id.

25 Los compuestos de grupo hidroxil en la posición 1 de la fórmula Ib se pueden convertir en los ésteres de fórmula Ic por reacción con el ácido, haluro de acilo o anhídrido de ácido apropiado.

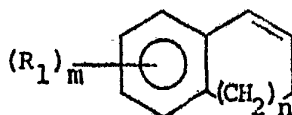
30 Los compuestos de grupo hidroxil en la posición 1 de la fórmula Ib se pueden convertir también en compuestos de la

1 fórmula Id por deshidratación en presencia de un ácido mi-
 neral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o de un
 ácido orgánico fuerte tal como ácido p-toluensulfónico o me-
 5 tanosulfónico, o por otros métodos bien conocidos por los ex-
 pertos en la técnica (cf. "Survey of Organic Syntheses", C.A.
 Buehler y D.E. Pearson, Wiley-Interscience, Nueva York, 1970,
 págs. 71-75). Por ejemplo, la reacción de deshidratación pue-
 de llevarse a cabo con ácido sulfúrico en presencia de un di-
 10 solvente orgánico tal como ácido acético a una temperatura
 de 0 a 100°C durante 0,5 a 48 horas.

Un procedimiento alternativo para obtener compues-
 tos de fórmula Id utiliza como materiales de partida compues-
 tos que tienen la fórmula.

15

V

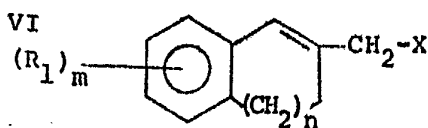


20

donde R_1 es preferiblemente diferente de hidroxilo.

La reacción de los compuestos de fórmula V con pa-
 raformaldehído y ácido bromhídrico o, preferiblemente, ácido
 clorhídrico, produce un compuesto de la fórmula VI

25



30

donde X es bromo o cloro. La reacción puede efectuarse a una
 temperatura de 40°C a 160°C durante 0,5 horas a 48 horas. La

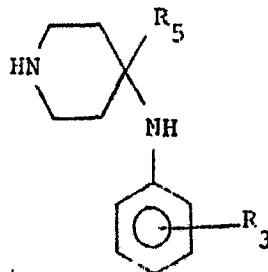
1 reacción del compuesto de tipo dihidro de la fórmula VI con
un compuesto de la fórmula IV produce un compuesto de fórmula Id. La reacción puede efectuarse en presencia de un
5 aceptor de haluro de hidrógeno tal como carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio en un disolvente orgánico bajo un gas inerte tal como nitrógeno. La reacción se efectúa entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, preferiblemente entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 150°C, hasta que se obtiene una cantidad apreciable del producto final,
10 típicamente durante desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 72 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

Los disolventes orgánicos típicos que pueden utilizarse en la reacción arriba indicada incluyen alcoholes de
15 1-5 carbonos tales como metanol, etanol, t-butanol, n-butanol y análogos; éteres de 4-12 carbonos tales como éter etílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter difenílico, 1,2-dimetoxietano y análogos; hidrocarburos aromáticos de 6-10 carbonos tales como benceno, tolueno, xileno y análogos; di-,
20 tri- y tetra-clorohidrocarburos de 1-4 carbonos tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloroetano y análogos; N,N-dialcoholformamidas, N,N-dialcoholalcoanol-amidas en las que los radicales alcohol y alcoholo tienen 1-4 carbonos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y análogas; sulfóxidos de alcohol de 3-5 carbonos
25 tales como sulfóxido de dimetilo y análogos; triamida hexametilfosforosa, dialcoholcetonas de 3-9 carbonos tales como acetona, metil etilcetona y análogas.

30 El compuesto de tipo dihidro de la fórmula VI puede hacerse reaccionar también con una piperidina disustituida que tiene la fórmula.

1

VII

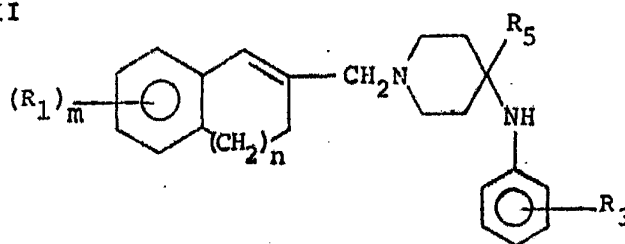


5

10

donde R_5 es ciano o carbamilo, para dar un compuesto que tiene la fórmula

VIII



15

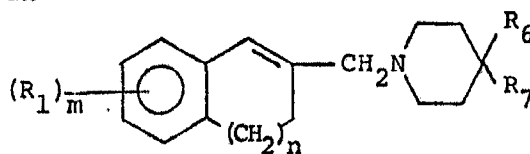
20

utilizando las mismas condiciones y reactivos que en la reacción precedente.

25

Otra síntesis de compuestos de fórmula VIII comienza con la reacción de compuestos de fórmula VI con 4-piperidona o su hidrato o derivados de sulfito de metal alcalino e hidroxilo en la posición 4, para dar compuestos que tienen la fórmula

IX



30

1 donde R_6 es hidroxilo y R_7 es hidroxilo o sulfato de metal alcalino, o bien R_6 y R_7 considerados juntos son un grupo ceto. En este caso se emplean las mismas condiciones y los mismos reactivos que arriba.

5 Los compuestos de la fórmula IX se pueden hacer reaccionar con una anilina sustituida, que lleva un sustituyente como se ha definido para R_3 , y un cianuro de metal alcalino para dar un compuesto de la fórmula VIII donde R_5 es ciano. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico acuoso tal como etanol acuoso, a una temperatura de 0°C a 100°C durante 1 hora a 72 horas.

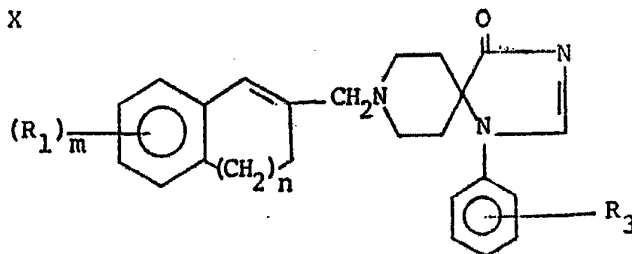
10 Los compuestos de fórmula VIII en los que R_5 es ciano se pueden hidrolizar, preferiblemente con ácido, para dar un compuesto de fórmula VIII donde R_5 es carbamilo. Los ácidos típicos útiles para la reacción de hidrólisis incluyen ácidos inorgánicos acuosos fuertes tales como los ácidos clorhídrico, fosfórico o sulfúrico. La reacción puede efectuarse a una temperatura de 25°C a 150°C durante 0,4 horas a 48 horas.

20 Los compuestos de la fórmula VIII en la que R_5 es carbamilo pueden ciclizarse por tratamiento con formamida, en la presencia opcional de un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico, para dar un compuesto de la fórmula Id donde R_2 es hidrógeno. La reacción puede efectuarse a una temperatura de 50°C a 200°C durante 0,5 horas a 48 horas.

25 Otro procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula Id, donde R_1 es diferente de alcanoiloxi y R_2 es hidrógeno, comprende la reacción de compuestos de fórmula VIII, donde R_5 es carbamilo, con un trialcoximetano, tal como trietoxi o trimetoximetano, para dar un compuesto que tie-

30

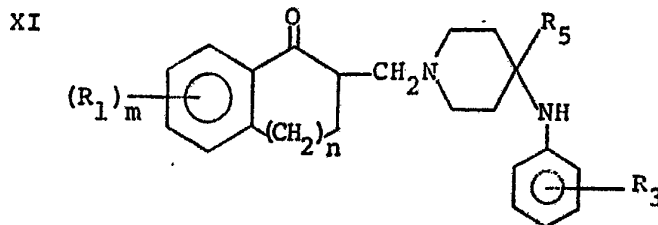
ne la fórmula



La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como tolueno en presencia de ácido acético a una temperatura de 50°C a 150°C durante 0,5 horas a 72 horas.

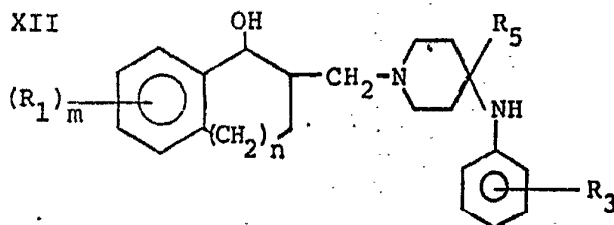
Los compuestos de fórmula X pueden reducirse con hidruros metálicos mixtos tales como hidruro de aluminio y litio o hidruro de aluminio y sodio para dar un producto de fórmula Id donde R_1 es diferente de alcanciloxi y R_2 es hidrógeno. La reacción puede efectuarse en disolventes orgánicos tales como benceno y tetrahidrofurano a una temperatura de 25°C hasta reflujo durante 0,5 horas a 48 horas.

Otro procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula Id, donde R_2 es hidrógeno, utiliza como materiales de partida los compuestos de fórmula III que se hacen reaccionar (preferiblemente en la forma de la sal halohidrato) con compuestos de fórmula VII donde R_5 es ciano o carbamóilo, para dar compuestos que tienen la fórmula



1 La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal
 como etanol, a una temperatura de 0°C a 100°C durante 1 hora a
 72 horas.

5 Los compuestos de grupo oxo en la posición 1 de la
 fórmula XI se reducen selectivamente (por medios químicos o
 catalíticos) para formar el correspondiente compuesto de grupo
 hidroxilo en la posición 1 que tiene la fórmula



20 Como ejemplos de los procesos de reducción puede citarse la
 reacción de un compuesto de fórmula XI (o su sal halohidrato)
 con borohidruro de sodio en un disolvente de alcohol inferior,
 opcionalmente en presencia de agua. Un segundo proceso com-
 prende la reacción de un compuesto de fórmula XI (o su sal
 halohidrato) con hidrógeno gaseoso en presencia de un cataliza-
 dor, p. ej., óxido de paladio o de platino, opcionalmente en
 presencia de cloruro férrico, en un disolvente, p. ej., agua,
 un alcohol inferior, o un éter tal como tetrahidrofurano o
 25 dioxano.

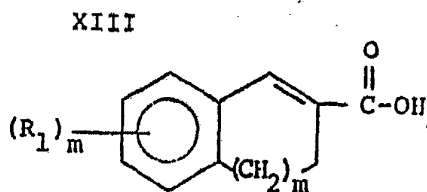
Otros agentes reductores químicos que pueden usarse
 en el proceso de esta invención incluyen trialcoholborohidru-
 ros de litio y dialcoholboranos.

30 Los compuestos de la fórmula XII donde R₅ es ciano
 pueden hidrolizarse, preferiblemente con ácido, para dar un

1 compuesto de fórmula VIII donde R_5 es carbamilo. Los ácidos
 típicos incluyen ácidos inorgánicos acuosos fuertes tales co
 5 mo los ácidos clorhídrico, fosfórico o sulfúrico. La reac-
 ción puede efectuarse a una temperatura de 25°C a 150°C durante

10 Los compuestos de la fórmula XII donde R_5 es car-
 bamilo pueden ciclarse por tratamiento con formamida, en la
 presencia opcional de un ácido inorgánico tal como ácido sul-
 fúrico, para dar un compuesto de fórmula I donde R_2 es hidró-
 geno. La reacción puede efectuarse a una temperatura de 50°C
 a 200°C durante 0,5 horas a 48 horas.

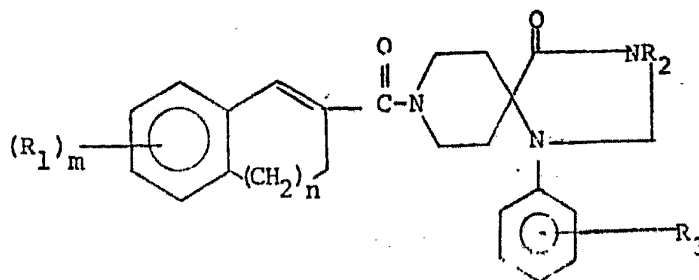
15 Un procedimiento alternativo para obtener compues-
 tos de fórmula Id comprende en primer lugar carboxilar un com-
 puesto de fórmula V para producir un compuesto que tiene la
 fórmula.



20 Como ejemplo de los procedimientos de carboxilación puede ci-
 tarse la reacción de una olefina de fórmula V con un halosul-
 fonilisocianato, seguida por tratamiento con un ácido, prefe-
 25 riblemente un ácido mineral tal como ácido clorhídrico.

30 El ácido de la fórmula XIII puede convertirse en
 una amida que tiene la fórmula

XIV



1
5
10
15
haciéndolo reaccionar primero con una base orgánica (p.ej., trietilamina) y un haloformiato de alcoholo para obtener un anhídrido mixto haciendo reaccionar después el anhídrido mixto con un compuesto de fórmula IV.

20
La reducción de una amida de fórmula XIV, preferiblemente con borohidruro de sodio, produce un compuesto de fórmula Id. La reducción puede efectuarse en presencia de una base orgánica, p. ej., piridina.

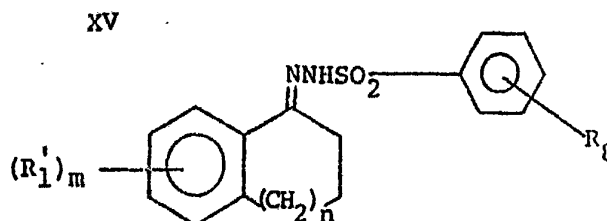
Un procedimiento alternativo, y preferido, para obtener compuestos de fórmulas Ia, Ib y Id donde R₁ es hidroxilo, es la hidrólisis del derivado correspondiente de alcanoiloxi.

25
Las cetonas de partida de fórmula II, son conocidas o se pueden sintetizar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (cf. J. Amer. Chem. Soc., 89, 386 (1967); Can. J. Chem. 48, 1842 (1970); J. Chem. Soc. (c), 183 (1969); J. Med. Chem., 14, 90 (1971)).

30
Las espiropiperidinas de partida de fórmula IV son conocidas o pueden sintetizarse por métodos como los que se describen en la patente de los Estados Unidos 3.155.670, con-

cedida a Janssen.

Las olefinas de partida de la fórmula V son conocidas o pueden sintetizarse por varios métodos tales como la reacción de las aril-sulfonil-hidrazonas de fórmula



donde R_1 , puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcóxi, alcohil-tio, alcoholo o trifluorometilo, y R_8 puede ser hidrógeno o alcoholo, con reactivos de alcohol-litio que tienen la fórmula

XVI

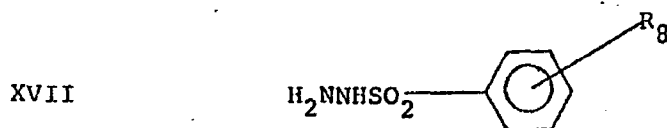
R_9 -Li

donde R_9 es un grupo alcoholo que tiene 1 a 8 átomos de carbono. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, decalina, hexano o benceno a una temperatura de -70° , o justamente por encima del punto de solidificación de la mezcla de reacción, a 100°C durante 0,5 a 48 horas [cf. J. Am. Chem. Soc., 90, 4762 (1968) y las referencias citadas en dicho lugar].

Otros métodos para la síntesis de olefinas de fórmula V son también conocidos [cf. Chem. Listy, 52, 353 (1958); J. Chem. Soc., 327 (1947); J. Am. Chem. Soc., 77, 601 (1955); Dokl. Akad. Nank. Belorussk, SSR, 5, 109 (1961); Ann, 576, 182 (1952); patente de los Estados Unidos 3.393.247;

1 patente de los EE.UU. 3.278.620; Ber., 96, 2730 (1963); Zhur.
Obschei Khim. 27, 83 (1957) Ann. 540, 157 (1939); entre otros].

5 Las hidrazonas de fórmula XV son conocidas y pueden prepararse por reacción de cetonas de fórmula II con hidrazinas sustituidas que tienen la fórmula



10 de acuerdo con procedimientos clásicos (cf. "The Systematic Identification of Organic Compounds", por R.L. Shriner, R. C. Fuson y D.Y. Curtin, 4ª edic., John Wiley & Sons. Inc., Nueva York, 1959, pág. 214 y siguientes, y las referencias citadas en dicho lugar).

15 Los procedimientos arriba descritos producen los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic y Id en la forma de su base libre o su sal halohidrato. La sal halohidrato estable puede neutralizarse fácilmente para dar la base libre correspondiente. La base libre puede, si se desea, y si es estable
 20 frente al ácido particular, convertirse en otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por reacción bien sea con un ácido inorgánico o con un ácido orgánico. Como ejemplos de los ácidos pueden citarse los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico, bórico, acético, tartárico, maleico, cítrico, succínico, benzoico, ascórbico, salicílico,
 25 metanosulfónico, bencenosulfónico, toluensulfónico y análogos.

30 Los compuestos de fórmula Ia contienen al menos un átomo de carbono asimétrico (el átomo de carbono al que está unido el grupo 1-aril-1,3,8-triazaspiro 4,5 decan-4-ona

1 metilo). Dichos compuestos existen como mezclas d,l racémicas.

5 Los compuestos de fórmulas Ib y Ic contienen al menos dos átomos de carbono asimétricos (el átomo de carbono al que está unido el grupo hidroxilo ó OR_4 , y el átomo de carbono al que está unido el grupo l-aril-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona metilo). Dichos compuestos son capaces de existir como al menos cuatro formas ópticamente activas o como al menos dos mezclas racémicas d, l, esto es, las formas d,l de los diastereoisómeros trans y cis.

10 Los compuestos de las fórmulas Ib y Ic existen como mezclas de diastereoisómeros y como mezclas racémicas. Dichas mezclas se pueden separar en isómeros cis y trans por métodos bien conocidos en la técnica; p. ej., cristalización fraccionada y/o cromatografía. Adicionalmente, como se ilustra por los ejemplos, el control de las condiciones de reacción mientras que se reduce una cetona de base de Mannich de fórmula Ia hace posible preparar bien sea el diastereoisómero cis, o el trans. Análogamente, las mezclas racémicas se pueden resolver en enantiómeros utilizando procedimientos bien conocidos; p. ej., cristalización fraccionada de tartratos, maleatos, mandelatos, N-acetilfenilalaninatos, o canfo-sulfonatos d- ó l-, y reconversión de las sales diastereoisómeras en los enantiómeros libres.

20 Se prefieren los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id donde n es 1, y R_1 es hidrógeno ó cloro en posición 7.

Se prefieren los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id donde R_2 es hidrógeno.

25 Se prefieren los compuestos de la Fórmula I donde R_3 es hidrógeno.

30

1 Adicionalmente, se prefieren los compuestos en los
que n es 1, m es 1, R₁ es alcohol o halógeno y en los que R₂
está en la posición 6- ó 7-. Además, cuando m es 2, se pre-
fiere que R₁ sea alcoxi o alcohol, los grupos R₂ estén en
5 las posiciones 5- y 6- cuando n es 0 y en las posiciones 6- y
7- cuando n es 1, y n es 0 ó 1.

Los ejemplos que siguen son realizaciones específicas de ésta invención.

Ejemplo 1

10 1-Fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,
3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona.

A. Clorhidrato de 2-[(dietilamino)metil]-3,4-dihidro-1(2H)-
naftalenona (1:1).

15 Se combinan α -tetralona (292 g), clorhidrato de die-
tilamina (240 g) y formaldehido acuoso al 37% (220 g) y se
calientan en un baño de vapor con agitación durante 1 hora.
La mezcla de reacción se enfría a 25°C y se lava con tres
porciones de 120 ml de éter. La capa acuosa se hace alcali-
na con cloruro amónico concentrado y se extrae con cloroformo.
20 Se elimina el cloroformo a vacío, y se toma el residuo
en éter. La solución resultante se trata con un exceso de clo-
ruro de hidrógeno étereo, produciéndose una goma insoluble.
Se decanta el éter y la goma se rasca repetidas veces contra
las paredes del vaso de precipitado para iniciar una cristali-
zación lenta. Se deja que la masa permanezca en reposo du-
rante la noche, en cuyo transcurso se completa la cristaliza-
ción. La masa sólida resultante se pulveriza y se lava con
una cantidad mínima de etanol. Se filtra la mezcla, y la tor-
ta de filtración se agita lentamente en éter. El material só-
30 lido se separa por filtración, y se seca durante 4 horas a

1 25°C (0,1 mm de mercurio) para dar 200 g del compuesto del título que funde a partir de cualquier temperatura compran-
dida entre 127°C y 135°C, dependiendo de la velocidad de calenta-
miento.

5 B. 1-Fenil-8-((1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil)-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona

10 Se disuelven clorhidrato de 2-((dietilamino)metil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (6,93 g) y 1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona (6,0 g) en 75 ml de metanol calentando brevemente, seguido por agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se filtra, se lava con etanol y se seca a 80°C a vacío para dar 8,58 g del compuesto del título, punto de fusión 170-173°C.

15 Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-fenil-8-((1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil) metil)-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona (1:1)

20 Se pone en digestión 1-fenil-8-((1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil)-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona (8,58 g) con etanol caliente, y se disuelve en dioxano caliente. La solución se filtra, se enfría, y se precipita la sal por adición de ácido clorhídrico y éter. Se pone en digestión la sal con etanol caliente, y se seca a 80°C a vacío para dar 5,85 g del compuesto del título, punto de fusión 190°C, que resolidifica para fundir a 260-261°C, con descomposición.

25

Ejemplo 3

1-Fenil-8-((trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil) metil)-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona

30

Se suspende 1-fenil-8-((1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil)-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona (5,0 g) en metanol (100 ml) y se trata durante un período de 20 mi-

1 mutos con exceso de borohidruro de sodio disuelto en agua
(25 ml). La mezcla resultante se agita a la temperatura am-
biente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluye con
5 agua (200 ml), se agita durante 30 minutos, y se filtra para
dar el producto bruto. Dos recristalizaciones de este mate-
rial en etanol absoluto dan 3,8 g del compuesto del título
isoméricamente puro, punto de fusión 240-242°C.

Ejemplo 4

10 Clorhidrato de 1-fenil-8-[(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidro-
xi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona(1:1).

15 Se suspende 1-fenil-8 [(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-
hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
(3,7 g) en etanol absoluto (100 ml) y se trata con 1,2 equi-
valentes de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultan-
te se pone luego en digestión en un baño de vapor durante 10
minutos, se enfría en un baño de hielo, y se filtra para dar
3,7 g del compuesto del título, punto de fusión 248-249°C.

Ejemplo 5

20 1-Fenil-8-[(cis-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)me-
til]-1,3,8-triazaspiro [4,5]-decan-4-ona.

25 Se disuelve 1-fenil-8 [(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-
naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro 4,5 decan-4-ona (5,0g)
en 60 ml de tetrahidrofurano seco y se añade, gota a gota,
a un matraz cargado con 2,1 equivalentes de una solución 1
molar en tetrahidrofurano de tri-sec-butilborohidruro de li-
tio, previamente enfriada a -78°C, todo ello bajo una atmós-
fera de argón. La solución resultante se agita durante 16 ho-
ras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata
a 0°C con 15 ml de hidróxido de sodio 3 molar, seguido por la
30 adición de 15 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. La fase

1 acuosa se satura con carbonato potásico y la capa orgánica
se separa y se concentra. El residuo se disuelve en cloruro
de metileno, se lava con agua, se seca y se concentra, obteniéndose el producto bruto. La recristalización de este material en cloruro de metileno/hexano produce 4,2 g del compuesto del título isoméricamente puro, punto de fusión 204-205°C.

Ejemplo 6

10 Clorhidrato de 1-fenil-8-[(cis-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1:1).

Se prepara una suspensión espesa de 1-fenil-8[(cis-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro(4,5)decan-4-ona (4,0 g) en éter y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se enfría durante 16 horas, y el precipitado resultante se recoge para dar 3,9 g. del compuesto del título, punto de fusión 254-255°C.

Ejemplo 7

20 1-Fenil-8[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1(2H)-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro-[4,5]decan-4-ona.

Una solución de 2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-6-metoxi-1(2H)-naftalenona (5,6 g., preparados como se describe en Jubilee Vol. Emil Barell, págs. 264-305 (1946)) en 100 ml de etanol absoluto templado y una solución de 5,0 g de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro(4,5)decan-4-ona en 75 ml de etanol absoluto templado se combinan, se calientan a reflujo durante aproximadamente 15 minutos, y se dejan en agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se filtra para dar 6,4 g de material. La trituración con aco-

1 tonitrilo produce el compuesto del título, punto de fusión
177-179°C.

Ejemplo 8

5 Clorhidrato de 1-Fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1).

Se muele finamente 1-fenil-8[(1,2,3,4-tetrahidro-6-
metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-
4-ona (6,0 g) y se prepara una suspensión espesa en etanol
absoluto (200 ml). Enfriando la mezcla a 0°C, se añade gota
10 a gota una solución etanólica de cloruro de hidrógeno (1 equi-
valente). La mezcla resultante se agita a la temperatura am-
biente durante 15 minutos, se calienta en un baño de vapor
de agua durante 10 minutos y se deja en reposo a la tempera-
tura ambiente durante 2 horas. El producto sólido se recoge,
15 se lava con etanol absoluto, y se seca a vacío para dar 5,2 g
del compuesto del título, punto de fusión 203-204°C.

Ejemplo 9

20 1-Fenil-8-[(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-
naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona.

Se prepara una suspensión espesa de 1-fenil-8-[(1,
2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-
triazaspiro [4,5] decan-4-ona (4,0 g) en 150 ml de metanol y se
trata gota a gota con un exceso de borohidruro de sodio di-
suelto en 15 ml de agua. La mezcla resultante se agita a la
25 temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogen los sólidos
y se lavan con metanol adicional, obteniéndose el produc-
to bruto. Dos cristalizaciones de este material en etanol ab-
soluta dan 3,0 g del compuesto del título isoméricamente puro,
30 punto de fusión 219-220°C.

Ejemplo 10

1 Clorhidrato de 1-fenil-8-[(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (1:1).

5 Se suspende 1-fenil-8-[(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (2,5 g) en 100 ml de éter anhidro y se trata con un equivalente de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante una hora y luego se enfría. El precipitado se recoge y se lava con éter
10 adicional para dar 2,4 g del compuesto del título, punto de fusión 258-260°C.

Ejemplo 11

15 1-Fenil-8-[(cis-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona.

20 1-Fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (5,4 g) disuelta en 60 ml de tetrahydrofurano seco se añade gota a gota a un matraz cargado con 2,1 equivalentes de una solución 1 molar en tetrahydrofurano de tri-sec-butilborohidruro de litio que se ha enfriado a -78°C en atmósfera de argón. La solución resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata a 0°C con 15 ml de hidróxido de sodio 3 molar seguido por la adición de
25 15 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. La fase acuosa se satura con carbonato potásico y la capa orgánica se separa y se concentra. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se concentra, obteniéndose el producto bruto. Dos cristalizaciones de este material en etanol
30 absoluto/cloruro de metileno producen 3,8 g del compuesto del

1 título isoméricamente puro, punto de fusión 182-183°C.

Ejemplo 12

5 Clorhidrato de 1-fenil-8-[(cis-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1:1).

10 Se suspende 1-fenil-8-[(cis-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (2,5 g) en 100 ml de éter anhidro y se trata con un equivalente de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante una hora y luego se enfría. El precipitado se recoge y se lava con éter adicional para dar 2,1 g del compuesto del título, punto de fusión 243-244°C.

Ejemplo 13

15 8-[(2,3-Dihidro-5,6-dimetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

20 5,6-Dimetoxi-1-indanona (5,0 g), paraformaldehído (1,6 g) y clorhidrato de dimetilamina (2,7 g) se suspenden en 15 ml de etanol absoluto, se tratan con 0,43 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas. La suspensión resultante se enfría, se diluye con 100 ml de acetona, se agita durante 10 a 15 minutos y el precipitado se separa por filtración para dar 4,0 g del compuesto del título, punto de fusión 178-180°C.

25 B. 8-[(2,3-Dihidro-5,6-dimetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona.

30 Clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-5,6-dimetoxi-1-indanona (1:1) (2,0 g) y 1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1,94 g) se agitan durante 20 horas en 20 ml de etanol absoluto mientras que se hace borbotear a su través

1 una corriente lenta de nitrógeno. El precipitado resultante se separa por filtración y se seca para obtener 2,75 g del compuesto del título, punto de fusión 174-177°C.

Ejemplo 14

5 Clorhidrato de 8-[2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

10 Se toma 8-[2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (2,75 g) en 400 ml de dioxano a ebullición y se filtra mientras está caliente la mezcla. El filtrado se concentra a la mitad de su volumen original, se enfría y se trata con 1,2 equivalentes de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano. La solución resultante se diluye luego con 200 ml de éter y se enfría. La sal clorhidrato bruta así obtenida se tritura con 15 etanol absoluto hirviendo (50 ml), se enfría y se filtra para obtener 1,68 g del compuesto del título, punto de fusión 210-211°C.

Ejemplo 15

20 Trans -8-[2,3-dihidro-1-hidroxi-5,6-dimetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona.

25 Se prepara una suspensión espesa de clorhidrato de 8-[2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1) (20,0 g finamente divididos) en metanol (400 ml), se enfría en hielo, y se trata gota a gota con un exceso de borohidruro de sodio disuelto en agua (75 ml). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. La dilución con agua (400 ml), extracción con cloruro de metileno, y concentración a vacío de los extractos en cloruro de metileno secados permite obtener el producto bruto. La cristalización de este ma-

30

1 terial en etanol absoluto da 13,3 g del compuesto del título isoméricamente puro, punto de fusión 189-190°C.

Ejemplo 16

5 1-Fenil-8-[(cis-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona, y 1-Fenil-8-[(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona.

10 Se hidrogena 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (5,0 g) a la temperatura ambiente a la presión atmosférica en 200 ml de dioxano que contiene óxido de platino (1,0 g). Se añade una cantidad catalítica de cloruro férrico a la mezcla de reacción. Después que se ha consumido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra la mezcla de reacción y se concentra para dar una mezcla 2:1 trans/cis de los compuestos del título.

15 Esta mezcla se recrystaliza fraccionalmente varias veces en etanol absoluto, con lo que se obtienen 2,7 g del compuesto trans del título, menos soluble, como precipitado, punto de fusión 219-220°C.

20 Los filtrados que quedan después del aislamiento del isómero trans se combinan y, sucesivamente, se concentran y se filtran para separar el isómero trans residual. Las aguas madres se concentran a un volumen mínimo para dar 1,1g del compuesto cis bruto del título, punto de fusión 174-178°C.

Ejemplos 17-47

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo la -tetralona por el compuesto enumerado en la columna I y la 1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5)decan-4-ona por el compuesto enumerado en la columna II, se obtiene el com-

30

1 puesto enumerado en la columna III. En aquellos ejemplos en que se utiliza un material de partida de benzosuberona, la reacción de Mannich se efectúa en un baño de aceite mantenido a 120°C, en lugar de un baño de vapor de agua.

5	Ejemplo	Columna I	Columna II	Columna III
10	17	6-cloro- α -tetralona	3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidropiro [4,5] decan-6-cloro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	18	6-(trifluorometil)- α -tetralona	1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-(trifluorometil)-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	19	6-acetoxi- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	20	6-metiltio- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metiltio-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30	21	6-metil- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	22	6-etil- α -tetralona	1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-clorofenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-etil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5				
10	23	6,7-dimetoxi- α -tetralona	1-(4-fluorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] de-6,7-dimetoxi-1-oxo-2-can-4-ona	1-(4-fluorofenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	24	6,7-dimetil- α -tetralona	1-(4-metilfenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] de 6,7-dimetil-1-oxo-2-can-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	25	5-fluoro-1-indano <u>na</u>	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-fluoro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	26	5-cloro-1-indano <u>na</u>	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-cloro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30	27	5-acetoxi-1-indano <u>na</u>	1-fenil-1,3,8-triazaspiro	8-[(2,3-dihidro-5-acetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1			[4,5] decan-4-ona	metil -1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5	28	5-etiltio-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8- [(2,3-dihidro-5-etiltio-1-oxo-1H-inden-2-il)metil] -1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10	29	5-etil-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8- [(2,3-dihidro-5-etil-1-oxo-1H-inden-2-il)metil] -1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	30	5-(trifluorometil)-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8- [(2,3-dihidro-5-(trifluorometil)-1-oxo-1H-inden-2-il)metil] -1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	31	1-indanona	3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8- [(2,3-dihidro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil] -3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	32	1-indanona	3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8- [(2,3-dihidro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil] -3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30				

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	33	1-Indanona	1-(4-clorofenil)-1, 3,8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-oxo -1H-inden-2-il)metil] -1-(4-clorofenil)-1, 3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5				
	34	1-indanona	1-(4-etilfenil)-1, 3,8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-oxo -1H-inden-2-il)metil] -1-(4-etilfenil)-1,3, 8-triazaspiro [4,5] de- can-4-ona
10				
	35	1-benzosube- rona	1-fenil-1,3,8-tri- azaspiro [4,5] decan -4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9- tetrahidro-5-oxo-ben- zociclohepten-5-il) metil]-1,3,8-triazas- piro [4,5] decan-4-ona
15				
	36	7-cloro-1-ben- zosuberona	1-fenil-1,3,8-tria- zaspiro [4,5] decan- 4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9- tetrahidro-2-cloro-5- -oxo-benzociclohepten- -6-il)metil]-1,3,8- triazaspiro [4,5] decan- -4-ona
20				
	37	7-bromo-1-ben- zosuberona	1-fenil-1,3,8-tria- zaspiro [4,5] decan- 4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9- tetrahidro-2-bromo- 5-oxo-benzociclohepten- -6-il)metil]-1,3,8- triazaspiro [4,5] decan- -4-ona
25				
	38	7-fluoro-1- benzosubero- na	1-fenil-1,3,8-tria- zaspiro [4,5] decan- 4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9- tetrahidro-2-fluoro- 5-oxo-benzociclohep- ten-6-il)metil]-1,3,8- -triazaspiro [4,5] de- can-4-ona
30				

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	39	7-acetoxi-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-acetoxi-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5				
	40	7-metoxi-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxi-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10				
	41	7-(trifluorometil)-1-benzosuberona.	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-(trifluorometil)-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15				
	42	7,8-dimetoxi-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2,3-dimetoxi-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20				
	43	7,8-dimetil-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2,3-dimetil-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25				
30				

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	44	1-benzosubero- rona	1-(4-clorofenil)- 1,3,8-triazaspiro (4,5] decan-4-ona	1-(clorofenil)-8-((6, 7,8,9-tetrahidro-5- oxo-benzociclohepten- 6-il)metil]-1,3,8-tria- zapiro [4,5] decan-4-ona
5	45	1-benzosubero- rona	1-(4-metilfenil)- 1,3,8-triazaspiro (4,5] decan-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-((6, 7,8,9-tetrahidro-5-oxo- benzociclohepten-6-il)- metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10	46	1-benzosubero- rona	3-(2-butenil)-1- fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5] decan-4-ona	3-(2-butenil)-1-fenil- 8-((6,7,8,9-tetrahidro- 5-oxo-benzociclohepten- 6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	47	1-benzosubero- rona	3-metil-1-fenil- 1,3,8-triazaspiro (4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil]-8-((6, 7,8,9-tetrahidro-5- oxo-benzociclohepten- 6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

Ejemplos 48-50

25 Se añade el compuesto indicado en la columna I (0,01 mol) a 30 ml de hidróxido de potasio metanólico al 8%, se calienta a reflujo durante 3 minutos bajo argón, se enfría a la temperatura ambiente y se diluye con agua suficiente para efectuar la disolución. Se añade gota a gota un exceso de solución acuosa de cloruro amónico, con agitación, y la mezcla de reacción se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan, se filtran y se evapo-

30

1 ran para dar el compuesto indicado en la columna II.

Ejemplo	Columna I	Columna II
48	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
49	8-[(2,3-dihidro-5-acetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
50	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-acetoxi-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-hidroxi-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

Ejemplos 51-81

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16, pero sin separar los diastereoisómeros, y empleando el compuesto indicado en la columna I en sustitución de la 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona, se obtiene el compuesto indicado en la columna II.

Ejemplo	Columna I	Columna II
51	3-metil-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-cloro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-cloro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

1	Ejemplo	Columna I	Columna II
5	52 1-fenil-3-(2-propenil)-8- [(1,2,3,4-tetrahidro-6-(tri- fluorometil)-1-oxo-2-nafta- talenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8- [(1,2,3,4-tetrahidro-6-(tri- fluorometil)-1-hidroxi-2- naftalenil)metil]-1,3,8- triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
10	53 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetra- hidro-6-metiltio-1- oxo-2-naftalenil)metil]- 1,3,8-triazaspiro [4,5] de- can-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetra- hidro-6-metiltio-1-hidroxi- 2-naftalenil)metil]-1,3,8- triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
15	54 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetra- hidro-6-metil-1-oxo-2-nafta- talenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetra- hidro-6-metil-1-hidroxi-2- naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
20	55 1-(4-clorofenil)-8-[(1,2, 3,4-tetrahidro-6-etil-1-oxo 2-naftalenil)metil]-1,3,8 triazaspiro [4,5] decan-4- ona	1-(4-clorofenil)-8-[(1,2,3, 4-tetrahidro-6-etil-1-hidro- xi-2-naftalenil)metil]-1,3, 8-triazaspiro [4,5] decan-4- ona	
25	56 1-(4-fluorofenil)-8-[(1,2, 3,4-tetrahidro-6,7-dimeto- xi-1-oxo-2-naftalenil)me- til]-1,3,8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona	1-(4-fluorofenil)-8-[(1,2,3, 4-tetrahidro-6,7-dimetoxi- 1-hidroxi-2-naftalenil)me- til]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
30	57 1-(4-metilfenil)-8-[(1,2, 3,4-tetrahidro-6,7-dime- til-1-oxo-2-naftalenil)me- til]-1,3,8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-[(1,2,3, 4-tetrahidro-6,7-dimetil-1- hidroxi-2-naftalenil)metil]- 1,3,8-triazaspiro [4,5] decan- 4-ona	

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1	58	8-[(2,3-dihidro-5-fluoro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
5	59	8-[(2,3-dihidro-5-cloro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-cloro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
10	60	8-[(2,3-dihidro-5-etiltio-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-etiltio-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
15	61	8-[(2,3-dihidro-5-etil-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-etil-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
20	62	8-[(2,3-dihidro-5-(trifluorometil)-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-(trifluorometil)-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
25	63	8-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
30	64	8-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1	65	8-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5	66	8-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-etilfenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-etilfenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10	67	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxibenzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	68	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-cloro-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-cloro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	69	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-7-bromo-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-7-bromo-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	70	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-fluoro-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-fluoro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30	71	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxi-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxi-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1			
5	72	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetra- hidro-2-(trifluorometil)-5- oxo-benzociclohepten-6-il) metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetra- hidro-2-(trifluorometil-5- hidroxi-benzociclohepten-6- il)metil]-1,3,8-triazaspi- ro [4,5] decan-4-ona
10	73	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetra- hidro-2,3-dimetoxi-5-oxo- benzociclohepten-6-il)me- til]-1,3,8-triazaspiro [4, 5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetra- hidro-2,3-dimetoxi-5-hidro- xi-benzociclohepten-6-il)me- til]1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	74	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetra- hidro-2,3-dimetil-5-oxo- benzociclohepten-6-il)me- til]-1,3,8-triazaspiro [4, 5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetra- hidro-2,3-dimetil-5-hidro- xi-benzociclohepten-6-il)me- til]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	75	1-(4-clorofenil)-8-[(6,7, 8,9-tetrahidro-5-oxo-ben- zociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] de- can-4-ona	1-(4-clorofenil)-8-[(6,7,8, 9-tetrahidro-5-hidroxi-ben- zociclohepten-6-il)metil]- 3,8-triazaspiro [4,5]decan- 4-ona
25	76	1-(4-metilfenil)-8-[(6,7, 8,9-tetrahidro-5-oxo-ben- zociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] de- can-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-[(6,7,8, 9-tetrahidro-5-hidroxi-ben- zociclohepten-6-il)metil]- 3,8-triazaspiro [4,5] decan- 4-ona
30	77	3-(2-butenil)-1-fenil-8- [(6,7,8,9-tetrahidro-5- oxo-benzociclohepten-6- il)metil]-1,3,8-triazas- piro [4,5] decan-4-ona	3-(2-butenil)-1-fenil-8-[(6, 7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi- benzociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] de- can-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1	78	3-metil-1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
5			
	79	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
10			
	80	8-[(2,3-dihidro-5-acetoxi-1-oxo-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-acetoxi-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
15			
	81	1-fenil-8[(6,7,8,9-tetrahidro-2-acetoxi-5-oxo-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-acetoxi-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
20			

Ejemplo 82

Trans-8-[(2,3-dihidro-1-(formiloxi)-5,6-dimetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

25 A 0,1 moles de una mezcla agitada ácido fórmico-anhídrido acético [preparada como se ha descrito en Rec. Trav. Chem., 83, 1287 (1964)] se añaden 0,10 moles de trans-8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-5,6-dimetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 20°C, y se continúa la agitación durante 12 días en atmósfera de argón. La

30

1 mezcla de reacción se vierte luego, con agitación, en un ex-
 ceso de bicarbonato sódico acuoso enfriado con hielo, se ex-
 trae con éter y los extractos etéreos se secan con sulfato
 5 sódico anhidro. Se evapora el éter, y se cristaliza el resi-
 duo en ciclohexano para dar el compuesto del título.

Ejemplo 83

Maleato de 8-[(Trans-1-(acetiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-2-nafta-
talenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro(4,5)decan-4-ona (13)

10 Se disuelve 1-fenil-8-[(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-
 hidroxil-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
 (3,0g) en 30 ml de piridina anhidra y se trata con 15 ml de
 anhídrido acético. Se agita la mezcla a la temperatura ambien-
 te durante 6 horas, y se vierte luego en 400 ml de mezcla de
 15 agua-hielo, agitando durante 1 hora. La suspensión acuosa re-
 sultante se extrae con cloruro de metileno y se lava con so-
 lución saturada de bicarbonato sódico; se seca, y se concen-
 tra, obteniéndose el acetato bruto. El jarabe residual se somete
 a destilación azeotrópica con tolueno, se disuelve en 75
 ml de acetona, y se trata con un equivalente de ácido maleico
 20 disuelto en 50 ml de acetona. El precipitado resultante se
 recoge y se recrystaliza en acetona adicional para dar 5,6 g
 del compuesto del título, punto de fusión 213-214°C.

Ejemplo 84

25 1-Fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-(n-decanoiloxi)-2-naftalenil)
metil]-1,3,8-triazaspiro(4,5)decan-4-ona

30 1-Fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxil-2-naftale-
 nil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (0,15 moles) se
 disuelve en 50 ml de piridina seca y se trata con 3,0 g de
 cloruro de n-decanoilo. La solución resultante se agita en
 atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se vierte

1 luego en 400 ml de agua de hielo y la suspensión resultante
se agita durante 1 hora. La extracción con cloruro de metileno
seguida por lavado de los extractos orgánicos con solución
5 saturada de bicarbonato sódico, secado sobre sulfato sódico
anhidro, y concentración a vacío, dan el compuesto del título.
lo.

Ejemplos 85-112

Método A

10 El compuesto indicado en la columna I (0,01 moles)
se añade a 25 ml de piridina anhidra y se trata con 12 ml de
anhídrido acético. La mezcla se agita a la temperatura am-
biente, se vierte en 400 ml de una mezcla agua-hielo y se agi-
ta durante 45 minutos. La suspensión acuosa se extrae varias
15 veces con cloruro de metileno, Los extractos orgánicos reu-
nidos se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran, y
el disolvente se elimina para dar el compuesto indicado en
la columna II.

Método B

20 Se combinan hidruro cálcico pulverizado (4,3 g) y
43 ml de anhídrido acético, y se calientan a reflujo en atmós-
fera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla resultante se en-
fría a la temperatura ambiente y se diluye con 15 ml de ben-
ceno seco. Se añade gota a gota una mezcla del compuesto in-
25 dicado en la columna I (0,02 moles) en 15 ml de benceno. La
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, se
vierte en 200 g de hielo, se agita durante 1 hora con solu-
ción de bicarbonato sódico, y se extrae con éter. Los ex-
tractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se
30 concentran a vacío para dar el compuesto indicado en la co-
lumna II.

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1	85	3-metil-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-cloro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-cloro-1-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5	86	1-fenil-3-(2-propenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-(trifluorometil)-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-(trifluorometil)-1-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona.
10	87	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metiltio-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metiltio-1-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	88	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-1-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	89	1-(4-clorofenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-etil-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-clorofenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-etil-1-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	90	1-(4-fluorofenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-fluorofenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30			

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1	91	1-(4-metilfenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
5			
	92	8-[(2,3-dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-fluoro-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
10			
	93	8-[(2,3-dihidro-5-cloro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-cloro-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
15			
	94	8-[(2,3-dihidro-5-etiltio-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-etiltio-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
20			
	95	8-[(2,3-dihidro-5-etil-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-etil-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
25			
	96	8-[(2,3-dihidro-5-(trifluorometil)-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-5-(trifluorometil)-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
30			
	97	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1	98	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
5	99	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
10	100	8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-etilfenil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	8-[(2,3-dihidro-1-acetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-(4-etilfenil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
15	101	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
20	102	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-cloro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-cloro-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
25	103	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-bromo-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-bromo-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona
30			

	Ejemplo	Columna I	Columna II
1	104	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-fluoro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-fluoro-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona.
5			
	105	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxi-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxi-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10			
	106	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-(trifluorometil)-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2-(trifluorometil)-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15			
	107	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2,3-dimetoxi-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2,3-dimetoxi-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20			
	108	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2,3-dimetil-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-2,3-dimetil-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25			
	109	1-(4-clorofenil)-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-clorofenil)-8-[(6,7,8,9-tetrahidro-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30			

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>
1	110	1-(4-metilfenil)-8-[(6, 7, 8, 9-tetrahidro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1, 3, 8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-[(6, 7, 8, 9-tetrahidro-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1, 3, 8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona
5			
	111	3-(2-butenil)-1-fenil-8-[(6, 7, 8, 9-tetrahidro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1, 3, 8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona	3-(2-butenil)-1-fenil-8-[(6, 7, 8, 9-tetrahidro-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1, 3, 8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona
10			
	112	3-metil-1-fenil-8-[(6, 7, 8, 9-tetrahidro-5-hidroxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1, 3, 8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(6, 7, 8, 9-tetrahidro-5-acetoxi-benzociclohepten-6-il)metil]-1, 3, 8-triazaspiro [4, 5] decan-4-ona
15			

Ejemplo 113

20 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona, y la sal clorhidrato de la misma

Método 1

25 A. 8-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

30 Se añade 1-fenil-8-[(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro(4,5) decan-4-ona (1:1) (10 g. véase el ejemplo 3) en pequeñas porciones a una mezcla ácida que comprende 60 ml de ácido acético que contiene 20% vol/vol de ácido sulfúrico a 25°C con agitación enérgica. La solución de color pardo claro resultante se agita

1 durante 16 horas protegida contra la humedad por un tubo de-
secador. La mezcla de reacción se calienta luego suavemente
en un baño de vapor de agua durante 5 minutos, se vierte en
5 caliente sobre agua de hielo, se neutraliza con bicarbonato
sódico sólido, y se extrae con cloroformo. La concentración
de la solución clorofórmica secada y la trituración con éter
dan 7,4 g (78%) de un producto olefínico incoloro puro, pun-
to de fusión 205-206°C.

10 B. Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fe-
nil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1:1)

15 La olefina base libre finamente molida (6 g) de la
parte A se pone en suspensión espesa en etanol absoluto (250-
ml) y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo (5,9 ml de cl
ruro de hidrógeno etéreo 3,3 N es un exceso de 20%). La mez-
cla de reacción se aclara, y por enfriamiento en frigorífico
se producen 5,8 g (88%) del compuesto del título en forma de
agujas blancas, punto de fusión 262-263°C.

Método 2

20 A. 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazas-
piro[4,5]decan-4-ona

25 Una mezcla que comprende 5,0 g de clorhidrato de 1-
fenil-8-[(trans-(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)me-
til)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1:1) (veáse el ejem-
plo 4), 25 ml de ácido acético y 0,5 g de ácido p-toluensul-
fónico monohidratado se calienta a reflujo durante una hora en at-
mósfera de nitrógeno y la solución caliente se vierte sobre
200 g de hielo. Esta solución ácida se alcaliniza con adición
de bicarbonato sódico sólido. La suspensión resultante se ex-
trae con cloruro de metileno y los extractos orgánicos reu-
nidos se lavan con agua, se secan y se concentran, dando 4,1 g

1 (86%) de olefina bruta. La cristalización de este material en acetato de etilo/éter da placas incoloras, punto de fusión 205-206°C.

5 B. Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

La espiro-olefina cristalina de la parte A (2,0 g) se suspende en 75 ml de etanol absoluto y se trata con 4,0 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 3,3 N. La mezcla se hace transparente, y el enfriamiento durante la noche produce 2,1 g del compuesto del título en forma de un polvo cristalino blanco, punto de fusión 262-263°C.

Método 3

A. 3,4-Dihidro-2-clorometil naftaleno

15 Este compuesto clorometílico se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito por F. Petru y J. Rehor, Chem. Listy, 52, 353-355 (1958). En un matraz de 1 litro equipado con un embudo de gotas y un condensador con tubo desecador, se pone paraformaldehído (8,0 g) y cloruro de hidrógeno concentrado (275 ml). La mezcla resultante se pone en un baño de aceite a temperatura constante de 90°C, y se agita durante 20 minutos. Se añade luego gota a gota dihidronaftaleno (43,0 g de calidad técnica del 75%) a la solución ácida en el transcurso de un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita enérgicamente a 90°C durante 4 horas, se enfría, 25 y se diluye con agua (75 ml). El aceite que se separa se recoge por extracción con éter. Los extractos etéreos se neutralizan con solución de bicarbonato sódico, se secan y se concentran para dar un líquido amarillo. La destilación fraccionada a 98-101°C a la presión de 1,4 mm de Hg da 22,1 g 30 (50%) del compuesto clorometílico.

1 B. 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

5 Una mezcla de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona (5,0 g), 3,4-dihidro-2-clorometilnaftaleno (3,8 g), y carbonato sódico en polvo (3,4 g) en tolueno (200 ml) que contiene varios cristales de yodo se calienta a reflujo durante 14 horas con agitación energética en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría luego, se diluye con cloruro de metileno (100 ml), y se filtra. El filtrado se concentra, y el producto bruto se tritura con éter (100 ml) para dar un sólido bruto de color amarillo. La cromatografía de este material utilizando una columna corta rellena con gel de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo/hexano (3:1) produce 4,7 g (60%) de la olefina base libre pura, punto de fusión 205-206°C.

15 Método 4

A. 1-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida.

20 Una mezcla de 4-anilino-isonipecotamida (5,5 g), 3,4-dihidro-2-clorometilnaftaleno (4,0 g), y carbonato sódico en polvo (3,5 g) en tolueno (200 ml) que contiene varios cristales de yodo, se calienta a reflujo durante 14 horas con agitación energética en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría luego, se diluye con cloruro de metileno (100 ml), y se filtra. El filtrado se concentra, y el producto bruto se tritura con acetato de etilo (100 ml) para dar el compuesto del título.

25 B. 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona.

30 Una mezcla de 1-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida (5,0 g) y formamida (18 g) se calien-

1 ta durante 12 horas a 170°C. La mezcla de reacción se enfría,
se diluye con agua (100 ml), y se extrae con cloroformo. La
solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y se con-
centra para dar el producto bruto. La trituration con acetato
5 de etilo produce el compuesto del título.

Método 5

A. 1-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipeco-
tamida.

Una mezcla de 1- (3,4-dihidro-2-naftalenil)metil -4-
10 anilino-isonipeconitrilo (5,0 g) y ácido sulfúrico del 90%
(60,0 g) se calienta durante 10 minutos a 70°C. La mezcla se
agita luego a la temperatura ambiente durante una hora más.
Se vierte la mezcla de reacción sobre agua de hielo, se alcali-
niza con hidróxido amónico, y se extrae con cloroformo. La
15 concentración de la solución clorofórmica seca, seguida por
trituration con benceno, produce el compuesto del título.

B. 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro
[4,5] dec-2-en-4-ona

Una mezcla de 1- [(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil] -4-
20 anilino-isonipecotamida (6,0 g) ortoformiato de trietilo (3,0 g),
tolueno (30 ml), y ácido acético glacial (1,5 ml) se calienta
a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 38 horas. La mez-
cla de reacción se enfría y se vierte en hidróxido amónico
acuoso. Se separa la capa orgánica, se seca, y se concentra
25 para dar el producto bruto. La digestión de este material con
benceno, seguida por filtración y concentración de la solución
orgánica, da el compuesto del título.

C. 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-tria-
zaspiro [4,5] decan-4-ona

30 Una solución de 8- [(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil] -

1 -1,3,8-triazaspiro 4,5 dec-2-en-4-ona (5,0 g) en tetrahidro-
furano seco (30 ml) se añade gota a gota a una suspensión es-
pesa de hidruro de aluminio y litio (0,5 g) en tetrahidrofur-
5 rano (60 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo en at-
mósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción
se enfría y se trata, por este orden, con agua (0,6 ml), con
solución de hidróxido sódico al 15% (0,6 ml), y con agua (1,8
ml). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos. Se fil-
10 tra la mezcla, y se lavan los sólidos con cloroformo. El fil-
trado se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y
se concentra para dar el compuesto del título.

Método 6

A. 1-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-4-oxopiperidina

15 Una mezcla de 4-piperidona (2,2 g), 3,4-dihidro-2-
clorometilnaftaleno (4,0 g), y carbonato sódico en polvo (3,5 g)
en tolueno (200 ml) que contiene varios cristales de yodo, se
calienta a reflujo durante 14 horas con agitación energética en
atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría lue-
go, se diluye con cloruro de metileno (100 ml), y se filtra.
20 El filtrado se concentra, y el producto bruto se tritura con
hexano/éter 1:1 (100 ml) para dar el compuesto del título.

B. 1-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipeco- tonitrilo

25 Una mezcla de 1-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-4-
oxopiperidina (24,0 g), anilina (9,3 g), y ácido gacético glacial (70
ml) se enfría a 30°C y se calienta con una solución de cianuro
potásico (7,2 g) en agua (20 ml). La mezcla resultante
se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mez-
cla de reacción se vierte en hidróxido amónico acuoso, y se
30 extrae con cloroformo. La solución orgánica se seca y se con-

1 centra para dar el compuesto del título.

4 C. 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona

5 La conversión de 1-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotonitrilo en el compuesto del título puede realizarse utilizando los procedimientos descritos en los métodos 4 y 5.

Método 7

10 A. 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida

15 Se disuelve clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (10,0 g) y 4-anilino-isonipecotamida (10,2 g) en etanol absoluto (150 ml) calentando brevemente. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con etanol absoluto adicional, y se seca a vacío para dar el compuesto del título.

20 B. Clorhidrato de 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida (1:1)

25 Se prepara una suspensión espesa de 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida finamente molida (5,0 g) en etanol absoluto, y se trata con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se enfría y se filtra para dar el compuesto del título.

30 C. 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida.

Se prepara una suspensión espesa de clorhidrato de 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida (1:1) finamente molido (5,0 g) en metanol (100 ml)

1 y se enfría en hielo. Se añade a esta mezcla una solución
acuosa de borohidruro sódico (3,0 g) en agua (25 ml). La mez-
cla resultante se agita durante 15 horas a la temperatura am-
biente en atmósfera de nitrógeno. La dilución de la mezcla
5 de reacción con agua (200 ml), extracción con cloruro de me-
tileno, y concentración de la solución orgánica seca dan el
compuesto del título.

D. 8-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-tria-
zaspino[4,5]decan-4-ona

10 Una mezcla de 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-
naftalenil)metil]-4-anilino-isonipecotamida (5,0 g) y forma-
mida (15,0 g) se trata gota a gota con ácido sulfúrico con-
centrado (10,0 g). La mezcla resultante se calienta a reflujo
durante 2 horas, se enfría y se vierte sobre hielo (50 g). La
15 mezcla acuosa se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae
con cloroformo. La solución orgánica se seca sobre sulfato
sódico y se concentra para dar el compuesto del título.

Método 8

20 A. 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-4-anili-
no-isonipecotonitrilo

Se disuelven clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-3,
4-dihidro-1(2H)-naftalenona (10,0 g) y 4-anilino-isonipecotoni-
trilo (10,2 g) en etanol absoluto (150 ml) calentando breve-
mente. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambien-
te bajo nitrógeno durante 16 horas. El precipitado resultante
25 se recoge por filtración, se lava con etanol absoluto adicio-
nal, y se seca a vacío para dar el compuesto del título.

B. Clorhidrato de 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)-
metil]-4-anilino-isonipecotonitrilo (1:1)

30 Se prepara una suspensión espesa de 1-[(1,2,3,4-te-

1 trahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipeconitrilo
lo finamente molido (5,0 g) en etanol absoluto, y se trata
con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. La mez-
5 cla resultante se enfría y se filtra para dar el compuesto
del título.

C. 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipeconitrilo

Se prepara una suspensión espesa de clorhidrato de
10 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-4-anilino-
isonipeconitrilo finamente molido (1:1) (5,0 g) en metanol
(100 ml) y se enfría en hielo. Se añade a esta mezcla una so-
lución acuosa de borohidruro de sodio (3,0 g) en agua (25 ml).
La mezcla resultante se agita durante 15 horas a la tempera-
tura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La dilución de la
15 mezcla de reacción con agua (200 ml), extracción con cloruro
de metileno, y concentración de la solución orgánica secada
dan el compuesto del título.

D. 1-[(3,4-Dihidro-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isoninecotamida

20 Una mezcla de 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-4-anilino-isonipeconitrilo (5,0 g) y ácido sulfúrico del 90% (60,0 g) se calienta durante 10 minutos a 70°C. La mezcla se agita luego a la temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla de reacción se vierte sobre
25 agua de hielo, se alcaliniza con hidróxido amónico, y se extrae con cloroformo. La concentración de la solución cloroformica secada, seguida por trituración con benceno, da el compuesto del título.

30 E. 8-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

La conversión de 1-[(3,4-dihidro-2-naftalenil)metil

1 -4-anilino-isonipecotamida en el compuesto del título puede realizarse utilizando los procedimientos descritos en los métodos 4 y 5.

Ejemplo 114

5 8-[(3,4-Dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)metil] - 1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

A. Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona(1:1)

10 A una suspensión de 1-fenil-8 [(trans-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (4,6 g. véase el ejemplo 9) en etanol (200 ml) se añade cloruro de hidrógeno etanólico. Se forma pronto una solución transparente; luego comienza a precipitar un sólido blanco. Se calienta la mezcla durante 15 minutos en un baño de vapor de agua y se enfría luego produciéndose 4,6 g. (93%) de clorhidrato bruto, punto de fusión 257-259°C. La cristalización de este producto proporciona el material puro, 3,8 g., punto de fusión 264-265°C.

20 B. 8-[(3,4-Dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

25 El clorhidrato olefínico anteriormente obtenido (3,8 g) se suspende en agua (75 ml) y se alcaliniza con solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno, la solución en cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico anhidro, y la solución se cada se concentra dando la olefina base libre bruta en forma de un polvo blanco. La cristalización en ciclohexano/cloruro de metileno da el compuesto del título en forma de agujas incoloras, (3,0 g, 84%), punto de fusión 182-183°C.

30

Ejemplo 115

1 Clorhidrato de 8-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona(1:1)

5 A. Clorhidrato de 6-fluoro-2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (1:1).

10 Una mezcla que comprende 8,0 g. de 6-fluoro- α -tetralona, 5,3 g de clorhidrato de dimetilamina, 2,0 g de paraformaldehido, y 10 ml de etanol al 95% que contiene 0,1 ml de cloruro de hidrógeno concentrado, se calienta en un baño de vapor de agua durante 1,5 horas. La mezcla de reacción llega a ser pronto homogénea y se disuelve el paraformaldehido. La solución moderadamente caliente (de color amarillo brillante) se transfiere a un matraz de boca ancha y se diluye rápidamente por adición de acetona (100 ml). El enfriamiento de esta solución en frigorífico durante 16 horas produce una masa

15 cristalina de placas blancas que se recoge y se lava con acetona adicional. Después de secar este material a vacío, el compuesto cristalino del título pesa 10,1 g. (80%), punto de fusión 152-153°C.

20 B. Clorhidrato de 8-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona(1:1).

25 9,0 g del producto obtenido en la parte A se disuelven en etanol absoluto caliente (50 ml) y 8,0 g de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona disueltos en etanol absoluto caliente (100 ml) se combinan con lo anterior, y se agita el todo durante 16 horas a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, comienza a formarse un precipitado de color canela. La mezcla resultante se filtra y el sólido recogido se lava

30 varias veces con etanol absoluto adicional. El secado del ma-

1 terial a vacío da 10,4 g (73%) de la base libre del compues-
to del título, punto de fusión 181-182°C.

5 La amino-cetona base libre (10,0g) se pone en forma
de suspensión espesa en etanol absoluto (200 ml) y se enfría
en hielo. Se trata esta mezcla con 1,2 equivalentes de cloru-
ro de hidrógeno etéreo 3,3 N. Se agita la mezcla de reacción
a la temperatura ambiente durante una hora y se enfría du-
rante tres horas. Se recoge por filtración el precipitado só-
lido y se lava con etanol absoluto adicional. La cristaliza-
10 ción de este producto bruto en un volumen grande de etanol
al 95% da el clorhidrato de la amino-cetona del título en
forma de un polvo blanquecino (10,1 g, 92%), punto de fusión
193-194°C.

Ejemplo 116

15 Clorhidrato de trans-8-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidro-
xi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-
4-ona (1:1)

20 6,0 g de clorhidrato de 8-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetra-
hidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro
[4,5]decan-4-ona (1:1) (véase el ejemplo 115) se muele fina-
mente, se pone en forma de suspensión espesa en metanol (150
ml) y se enfría en hielo. Se añade a esta mezcla una solu-
ción acuosa de borohidruro de sodio (2 g en 25 ml de agua).
25 La mezcla resultante se agita durante 16 horas a la tempera-
tura ambiente bajo nitrógeno. La dilución de la mezcla de
reacción con agua (200 ml), extracción con cloruro de meti-
leno, y concentración, dan el amino-alcohol, 4,8 g (87%),
punto de fusión 237-238°C. Los análisis RMN e IR indican re-
ducción completa, mientras que el análisis de cromatografía
30 en capa delgada indica que se trata de la base libre trans

1 casi en su totalidad.

El amino-alcohol base libre finamente molido (1,0 g) se pone en forma de suspensión espesa en etanol absoluto y se trata con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos y se enfría para dar 0,8 g (74%) de la sal del título, punto de fusión 209-210°C.

Ejemplo 117

10 Clorhidrato de 8-[(6-fluoro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

Trans -8-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxil-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (3 g, véase el ejemplo 116) se añade en pequeñas porciones a una solución ácida agitada rápidamente que comprende 20 ml de ácido acético que contienen 20% vol/vol de ácido sulfúrico, mantenida a 25°C. La solución de color pardo claro resultante se agita durante la noche a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de deshidratación se calienta luego suavemente en un baño de vapor durante 10 minutos. La solución caliente se vierte sobre mezcla agua-hielo (400 ml) y la suspensión resultante se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido. La extracción con cloroformo da un sólido de color canela (1,9 g, 66%) que contiene pequeñas cantidades de tres impurezas detectadas por análisis de cromatografía en capa delgada. La cromatografía líquida a alta presión (HPLC) de este material sobre gel de sílice con acetato de etilo da 1,5 g de la base libre del compuesto del título en forma de prismas incoloros, punto de fusión 186-187°C.

La base libre se pone en forma de suspensión espesa en etanol absoluto y se trata con 1,2 equivalentes de cloruro

1 de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se calienta duran-
te 15 minutos en un baño de vapor de agua y se enfría para
producir 1,2 g (85%) del compuesto del título en forma de una
sal granular blanca, punto de fusión 272-273°C.

5 Ejemplo 118

Clorhidrato de 8-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-nafta-
lenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1:1)

A. Clorhidrato de 6-cloro-2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihí-
dro-1-(2H)naftalenona (1:1)

10 Una mezcla que comprende 6,0 g de 6-cloro- -tetralo-
na, 3,5 g de clorhidrato de dimetilamina, 1,3 g de parafor-
maldehído, y 7 ml de etanol al 95% que contienen 0,07 ml de
cloruro de hidrógeno concentrado, se calienta en un baño de
vapor de agua durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se
15 vuelve pronto homogénea y se disuelve el paraformaldehído.
La solución caliente se transfiere a un matraz de boca an-
cha y se diluye rápidamente con acetona (90 ml). El enfria-
miento de esta solución en frigorífico durante varias horas
produce una masa cristalina de agujas de color púrpura cla-
ro que se filtra y se lava con acetona adicional. Después
20 de secar este material a vacío, se obtiene un peso de 6,8
g (76%), punto de fusión 137-139°C.

B. Clorhidrato de 8-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-
naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-
25 4-ona (1:1)

30 6,0 g del producto procedente de la parte A, disuel-
tos en etanol absoluto moderadamente caliente (40 ml) y 5,5
g de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5)decan-4-ona disueltos
en etanol absoluto caliente (75 ml) se combinan y se agitan
durante 16 horas a la temperatura ambiente. Después de 3 ho-
ras, comienza a formarse un precipitado de color canela. La

1 mezcla resultante se filtra, y el sólido recogido se lava varias veces con etanol absoluto adicional. El secado del material a vacío produce 6,3 g (68%) del compuesto del título en forma de base libre, punto de fusión 179-180°C.

5 El compuesto del título en forma de base libre (6,0 g) se pone en forma de suspensión espesa en etanol absoluto (150 ml) y se enfría en hielo. Esta mezcla se trata con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. El precipitado sólido se recoge por filtración y se lava con etanol absoluto adicional. La cristalización de este producto bruto en un volumen grande de etanol al 95% da el compuesto del título en forma de un polvo de color canela (5,7 g, 87%), punto de fusión 194-195°C.

Ejemplo 119

15 Clorhidrato de trans-8-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil) metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (1:1)

20 4,5 g de clorhidrato de 8-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (1:1) (véase el ejemplo 118) se muelen finamente, se ponen en forma de suspensión espesa en metanol (100 ml), y se enfrían en hielo. Se añade a esta mezcla una solución acuosa de borohidruro de sodio 1,5 g de borohidruro de sodio (un exceso molar equivalente al cuádruplo de la cantidad necesaria) en 15 ml de agua. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La dilución de la mezcla de reacción con agua (200 ml), extracción con cloruro de metileno, y concentración, dan el amino-alcohol como un polvo de color canela, 30 3,4 g (81%), punto de fusión 228-230°C. Los análisis RMN e

1 IR indican una reducción completa. El análisis por cromatografía de capa delgada indica que el producto es casi en su totalidad la base libre trans del compuesto del título.

5 La base libre finamente molida (1,4 g) se pone en forma de suspensión espesa en etanol absoluto (100 ml) y se trata con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se calienta en un baño de vapor de agua durante 15 minutos y se enfría para dar 1,2 g (79%) del compuesto del título, punto de fusión 246-247°C.

10 Ejemplo 120

Clorhidrato de 8-[(6-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1:1)

15 Se añade clorhidrato de trans-8-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona finamente molido (1:1) (3 g, véase el ejemplo 119), en pequeñas porciones, a una solución rápidamente agitada de ácidos que comprende 20 ml de ácido acético que contiene 20% vol/vol de ácido sulfúrico. La solución de color pardo claro resultante se agita durante una noche a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta luego moderadamente en un baño de vapor durante 10 minutos. La solución moderadamente caliente se vierte sobre mezcla agua-hielo (400 ml) y la suspensión resultante se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido. La extracción con cloroformo produce un sólido de color canela (1,8 g, 63%). La purificación por cromatografía líquida a alta presión de este material da 1,4 g del compuesto del título, punto de fusión 183-184°C.

25 La base libre finamente molida (1,2 g) se pone en forma de suspensión espesa en etanol absoluto (100 ml) y se

1 trata con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se calienta durante 15 minutos en un baño de vapor y se enfría para producir 1,2 g (90%) de la sal del título, punto de fusión 272-273°C.

5 Ejemplo 121

Clorhidrato de 8-[(5,6-dimetoxi-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

10 Una suspensión de 6,0 g de trans-8-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-5,6-dimetoxi-1H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (véase el ejemplo 15) en etanol (150 ml) se trata con solución etanólica de cloruro de hidrógeno a la temperatura ambiente. El material sólido se disuelve rápidamente, formando una solución de color amarillo-verde. Varias horas de enfriamiento en frigorífico producen la sal clorhidrato bruta como un polvo amarillo-verde (6,1 g, 98%), punto de fusión 248-250°C.

15 La sal clorhidrato sólida (5,8 g) se suspende en agua (50 ml) y se ajusta el pH a 8 con solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrae con cloroformo; la solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra, produciéndose un sólido de color canela (5,2 g, 98%), punto de fusión 199-202°C. La cromatografía en columna del sólido de color canela sobre gel de sílice con acetato de etilo/cloroformo 1:1 da la base libre del compuesto del título (4,6 g, punto de fusión 205-206°C).

20 La base libre (4,5 g) se suspende en etanol absoluto (100 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno etanólico. La mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos y se enfría durante la noche produciéndose la sal clorhidrato como un polvo blanco (4,1 g, 84%), punto de fu-

25

30

1 sión 250-251°C.

Ejemplos 122-177

5 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1,3, y 113 (método 1, parte A), pero empleando el compuesto indicado en la columna I en sustitución de la α -tetralona y el compuesto indicado en la columna II en sustitución de la 1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona, se obtiene el compuesto indicado en la columna III. En los ejemplos en que se utiliza un material de partida de benzosuberona, la reacción de Mannich se lleva a cabo en un baño de aceite mantenido a 120°C, en lugar de un baño de vapor.

<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
15	122 6-cloro- α -tetralona	3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-cloro-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	123 6-(trifluorometil)- α -tetralona	1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(3,4-dihidro-6-(trifluorometil)-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	124 6-acetoxi- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30	125 6-(metiltio)- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-(metiltio)-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	126 6-metil- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8- [(3,4-dihidro-6-metil-2-naftalenil)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
5	127 6-etil- α -tetralona	1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-clorofenil)-8- [(3,4-dihidro-6-etil-2-naftalenil)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
10	128 6-metil- α -tetralona	3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-etil-1-fenil-8- [(3,4-dihidro-6-metil-2-naftalenil)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
15	129 6-etil- α -tetralona	1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8- [(3,4-dihidro-6-etil-2-naftalenil)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
20	130 7-metil- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8- [(3,4-dihidro-7-metil-2-naftalenil)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
25	131 5-metil- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8- [(3,4-dihidro-5-metil-2-naftalenil)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
30	132 6-(trifluorometil)- α -tetralona	3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-etil-1-fenil-8- [(3,4-dihidro-6-(trifluorometil)-2-naftalenil)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1				
5	133 6-fluoro- α -tetralona	1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(3,4-dihidro-6-fluoro-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
10	134 6-acetoxi- α -tetralona	3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
15	135 6-acetoxi- α -tetralona	1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(3,4-dihidro-6-acetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
20	136 6-etoxi- α -tetralona	3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-etil-1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-etoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona.	
25	137 6-metoxi- α -tetralona	1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(3,4-dihidro-6-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	
30	138 6-(metiltio)- α -tetralona	3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-(metiltio)-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	139 6-(etiltio)- α -tetralona	1-(4-clorofe- nil)-1,3,8-tria	1-(4-clorofenil-8-[(3,4- dihidro-6-(etiltio)2-naf- talenil)metil]-1,3,8-tria	zaspino [4,5] de- can-4-ona
5	140 6-metil- α -te- tralona	3-etil-1-(4-clo- rofenil)-1,3,8- triazaspino [4,5]	3-etil-1-(4-clorofenil)- 8-[(3,4-dihidro-6-metil- 2-naftalenil)metil]-1,3, 8-triazaspino [4,5] decan- 4-ona	zaspino [4,5] decan-4-ona
10	141 7-etil- α -te- tralona	1-(3-metilfenil) 1,3,8-triazaspi- ro [4,5] decan-4- ona	1-(3-metilfenil)-8-[(3, 4-dihidro-7-etil-2-naf- talenil)metil]-1,3,8- triazaspino [4,5] decan- 4-ona	
15	142 6-(trifluoro- metil)- α -tetra lona	1-(3-metilfenil) 1,3,8-triazaspi- ro [4,5] decan-4- ona	1-(3-metilfenil)-8-[(3, 4-dihidro-6-(trifluoro- metil)-2-naftalenil)me- til]-1,3,8-triazaspino [4,5] decan-4-ona.	
20	143 6-(trifluoro- metil)- α -te- tralona	3-etil-1-(4-t- butilfenil)-1, 3,8-triazaspino- [4,5] decan-4-ona	3-etil-1-(4-t-butilfe- nil)-8-[(3,4 dihidro-6- (trifluorometil)-2-naf- talenil)metil]-1,3,8- triazaspino [4,5] decan- 4-ona	
25	144 6-fluoro- α - tetralona	1-(4-etilfenil) 3-(2-propenil)- 1,3,8-triazaspi- ro [4,5] decan-4- ona	1-(4-etilfenil)-3-(2-pro- penil)-8-[(3,4 dihidro- 6-fluoro-naftalenil)me- til]-1,3,8-triazaspino [4,5] decan-4-ona	
30				

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	145	6-acetoxi- α -tetralona	3-metil-1(4-fluorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-(4-fluorofenil)-8-[(3,4-dihidro-6-acetoxi-2-naftalenil)metil] 1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5	146	6-metoxi- α -tetralona	1-(3-metilfenil)-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(3-metilfenil)-3-(2-propenil)-8-[(3,4-dihidro-6-metoxi-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10	147	6,7-dimetoxi- α -tetralona	1-(4-Fluorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-fluorofenil)-8-[(3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	148	6,7-dimetil- α -tetralona	1-(4-metilfenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-[(3,4-dihidro-6,7-dimetil-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	149	6,7-dicloro- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6,7-dicloro-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	150	6,7-diacetoxi- α -tetralona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6,7-diacetoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30				

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	151	5-fluoro-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-fluoro-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5	152	5-cloro-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-cloro-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10	153	5-acetoxi-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-acetoxi-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	154	5-(etiltio)-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-(etiltio)-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	155	5-etil-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-etil-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	156	5-(trifluorometil)-1-indanona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-(trifluorometil)-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30	157	1-indanona	3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(3H-inden-2-il)metil]-3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
	158	1-indanona	3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(3H-inden-2-il)metil]-3-propil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	159	1-indanona	1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(3H-inden-2-il)metil]-1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5	160	1-indanona	1-(4-etilfenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(3H-inden-2-il)metil]-1-(4-etilfenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10	161	5-cloro-1-indanona	3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-cloro-3H-inden-2-il)metil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15	162	5-acetoxi-1-indanona	1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-acetoxi-3H-inden-2-il)metil]-1-fenil-3-(2-propenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	163	5-(etiltio)-1-indanona	3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-(etiltio)-3H-inden-2-il)metil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25	164	5-etil-1-indanona	3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	8-[(5-etil-3H-inden-2-il)metil]-3-etil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30	165	1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
	166	7-cloro-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2-cloro-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	167	7-bromo-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2-bromo-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5				
	168	7-fluoro-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2-fluoro-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10				
	169	7-acetoxi-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2-acetoxi-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15				
	170	7-metoxi-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2-metoxi-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20				
	171	7-(trifluorometil)-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2-(trifluorometil)-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25				
	172	7,8-dimetoxi-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2,3-dimetoxi-7H-benzociclohepten-6-il)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30				

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	173	7,8-dimetil-1-benzosuberona	1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro-2,3-dimetil-7H-benzociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
5				
	174	1-benzosuberona	1-(4-clorofenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-clorofenil)-8-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
10				
	175	1-benzosuberona	1-(4-metilfenil)-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-(4-metilfenil)-8-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
15				
	176	1-benzosuberona	3-(2-butenil)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-(2-butenil)-1-fenil-8-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20				
	177	1-benzosuberona	3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il)metil] -1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
25				

Ejemplos 178-183

30 El compuesto indicado en la columna I (0,01 mol) se añade a 30 ml de hidróxido potásico metanólico al 8%, se calienta a reflujo durante 3 minutos bajo argón, se enfría a la tem

1 peratura ambiente y se diluye con agua suficiente para efectuar la disolución. Se añade gota a gota un exceso de solución acuosa de cloruro amónico, con agitación, y se extrae la mezcla de reacción varias veces con cloruro de metileno.

5 Se secan los extractos orgánicos, se filtran y se evaporan para dar el compuesto indicado en la columna II. Después de ello, el compuesto indicado en la columna II se convierte en el compuesto de fórmula Id indicado en la columna III empleando el procedimiento del Ejemplo 3 y del Ejemplo 113. método

10 1, parte A.

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
15	178	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
20	179	3-metil-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	3-metil-1-fenil-8-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona
30	180	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-acetoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona	1-fenil-3-(2-propenil)-8-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

	<u>Ejemplo</u>	<u>Columna I</u>	<u>Columna II</u>	<u>Columna III</u>
1	181	1-(4-clorofe- nil)-8-[(1,2, 3,4-tetrahidro 6-acetoxi-1-oxo- 2-naftalenil)me- til] -1,3,8-tria- zaspino [4,5] de- can-4-ona	1-(4-clorofenil) -8-[(1,2,3,4-te- trahidro-6-hidro xi-1-oxo-2-nafta lenil)metil]-1, 3,8-triazaspino [4,5] decan-4-ona	1-(4-clorofenil)-8-[(3, 4-dihidro-6-hidroxi-2- naftalenil)metil] -1,3,8- triazaspino [4,5] decan-4- ona
5				
10	182	8-[(2,3-dihidro- 5-acetoxi-1- oxo-1H-inden- 2-il)metil]-1- fenil-1,3,8- triazaspino [4, 5] decan-2-ona	8-[(2,3-dihidro 5-hidroxi-1- oxo-1H-inden- 2-il)metil]-1- fenil-1,3,8- triazaspino [4, 5] decan-4-ona	8-[(5-hidroxi-3H-inden- 2-il)metil] -1-fenil-1,- 3,8-triazaspino [4,5] de- can-4-ona
15				
20	183	1-fenil-8-[(6, 7,8,9-tetrahi- dro-2-acetoxi- 5-oxo-7H-benzo ciclohepten-6- il)metil] -1,3, 8-triazaspino [4,5] decan-4- ona	1-fenil-8-[(6, 7,8,9-tetrahi- dro-2-hidroxi- 5-oxo-7H-ben- zociclohepten 6-il)metil] 1, 3,8-triazaspino [4,5] decan- 4-ona	1-fenil-8-[(8,9-dihidro- 2-hidroxi-7H-benzociclo- hepten-6-il)metil] -1,3, 8-triazaspino [4,5] decan- 4-ona
25				

Ejemplo 184

Clorhidrato de 8-[(6-trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil] -1-fenil-1,3,8-triazaspino [4,5] decan-4-ona (1:1)

30

1 A. Clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (1:1)

5 Una mezcla de 6-(trifluorometil)-1-tetralona (0,90 g), clorhidrato de dimetilamina (0,42 g), paraformaldehído (0,16 g), y etanol al 95% (2 ml) que contiene cloruro de hidrógeno concentrado (0,02 ml) se calienta en un baño de vapor de agua durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vuelve pronto homogénea y se disuelve el paraformaldehído. La solución moderadamente caliente se diluye con acetona (15 ml) y se enfría para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas (1,0 g), punto de fusión 137-138°C.

10 B. 8-[(6-(Trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

15 Una mezcla de la acetona base de Mannich arriba indicada (1,0g) y 1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (0,74 g) en etanol absoluto (15 ml) se calienta suavemente hasta que se disuelven totalmente los sólidos. La solución resultante se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas. El precipitado resultante se recoge y se lava con etanol absoluto adicional para dar el compuesto del título como un sólido granular (0,72 g), punto de fusión 159-162°C.

Ejemplo 185

25 8-[(6-(Trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

30 Se prepara una suspensión espesa de clorhidrato de 8-[(6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1) (0,65 g, véase el ejemplo 184) en metanol (10 ml) y, con enfriamiento, se trata con una solución de borohidruro de sodio (0,27 g)

1 en agua (2 ml). La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 horas, se diluye con
5 agua (10 ml), y se extrae con cloruro de metileno. La concentración de la solución orgánica secada, seguida por trituración con etanol absoluto, da la base libre del alcohol del
título como un polvo de color canela (0,5 g), punto de fusión 238-240°C.

Ejemplo 186

10 Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-6-(trifluorometil)-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

15 Se añade en porciones 8-[(6-trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (0,50 g, véase el ejemplo 185), a una solución agitada enérgicamente (5 ml) de ácido acético
que contiene 20% vol/vol de ácido sulfúrico. La solución par-
da resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente, protegida contra la humedad por un tubo desecador.
La solución ácida se enfría, se vierte sobre hielo, se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido, y se extrae con cloruro de
20 metileno. La concentración de la solución orgánica secada proporciona la olefina base libre bruta. La purificación de este material por cromatografía líquida a alta presión (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) da agujas incoloras (0,21 g),
punto de fusión 191-192°C.

25 Se prepara una suspensión espesa de la olefina base libre arriba indicada (0,20 g) en etanol absoluto, y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se calienta suavemente en un baño de vapor de agua hasta que se disuelven totalmente los sólidos, y se enfría
30 luego para dar la sal clorhidrato (0,19 g), punto de fusión 264-265°C.

Ejemplo 187

8-[(Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

A. Clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (1:1)

12,8 g de 7-fluoro- α -tetralona preparada de acuerdo con el procedimiento de M. Sy y G.A. Thiault, Bull. Soc. Chim. France, 1308-1315 (1965), 7,9 g de clorhidrato de dimetilamina, 4,8 g de paraformaldehido y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se calientan a reflujo en etanol al 95% (25 ml) durante 1,5 horas en un baño de vapor. La solución moderadamente caliente se diluye luego con acetona (100 ml) y la mezcla se solidifica. Se toma el sólido en etanol al 95% caliente (50 ml), se diluye con acetona (200 ml) y los precipitados que se forman se separan por filtración y se secan a vacío a 50°C durante 3-4 horas para dar el producto bruto (8,1 g), punto de fusión 175-177°C.

La recristalización de 6,0 g de producto bruto da 4,0 g del compuesto del título puro, punto de fusión 181-183°C.

B. 8-[(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

Se suspenden 5,0 g de clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-7-fluoro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona(1:1) y 5,85 g de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5)decan-4-ona en etanol absoluto (55 ml), y se agita durante la noche mientras que se hace borbotear a su través una corriente lenta de nitrógeno. El sólido que se forma se separa por filtración y se lava con éter para dar el compuesto del título (7,7 g), punto de fusión 162-165°C.

Ejemplo 188

8- [(7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

Se toman en 240 ml de metanol 11,0 g de 8-[(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (véase el ejemplo 187), se enfría en un baño de hielo y se trata en el transcurso de un período de 20 minutos con 6,6 equivalentes de borohidruro de sodio en agua (58 ml). Se deja luego que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 48 horas. Se diluye la mezcla de reacción con mezcla agua-hielo (400 ml), se agita durante 30 minutos y los precipitados que se forman se separan por filtración y se secan a vacío a 80°C para dar el compuesto del título (6,9 g), punto de fusión 210-212°C. Se extrae el filtrado con 500 ml de cloruro de metileno para dar otros 4,3 g de producto bruto.

Se añaden en porciones 5,0 g de 8-[(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona a 29 ml de ácido acético que contienen 20% vol/vol de ácido sulfúrico, y se agita la mezcla durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se calienta la mezcla en un baño de vapor durante 5 minutos y se vierte luego sobre 400 ml de mezcla agua-hielo. La suspensión resultante se agita durante 10 minutos y se neutraliza por adición de bicarbonato sódico sólido. Se forma un producto gomoso que se extrae con cloruro de metileno. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra para dar la base libre del compuesto del título (4,1 g).

Se toma la base libre bruta en acetato de etilo ca-

1 liente (100 ml), se enfría, se trata con 3,4 ml (1,2 equi-
valentes) de cloruro de hidrógeno etéreo 3,3 N y se agita
5 durante 16 horas. Se calienta la suspensión en un baño de
vapor durante 5-10 minutos y se filtra en caliente. Se toma
el clorhidrato bruto en 400 ml de etanol absoluto, se trata
con carbono activado, se filtra y se concentra hasta reducir
su volumen a 200 ml. El enfriamiento de esta solución da 1,57
g del compuesto del título, punto de fusión 268-269°C.

Ejemplo 189

10 Clorhidrato de 8-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-nafta-
lenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (1:1)

A. Clorhidrato de 7-cloro-2-[(dimetilamino)metil]-3,4-di-
hidro-1(2H)-naftalenona(1:1)

15 Se combinan 7-cloro- α -tetralona (15,0 g), 8,75 g de
clorhidrato de dimetilamina, 3,25 g de paraformaldehído, y
17,5 ml de etanol al 95% que contiene 0,2 ml de cloruro de
hidrógeno concentrado, y se calienta en un baño de vapor du-
rante dos horas. La solución moderadamente caliente se trans-
fiere a un matraz de boca ancha, se diluye con 200 ml de ace-
20 tona, y se deja en reposo a temperatura ambiente y durante
varias horas. Los cristales resultantes se recogen y se cris-
talizan en acetona/etanol para dar 10,7 g del compuesto del
título, punto de fusión 169-170°C.

25 B. 8-[(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-
1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona

30 Se calientan en un baño de vapor de agua clorhidrato
de 7-cloro-2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-1(2H)-nafta-
lenona (1:1) (9,0 g), 7,6 g de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]
decan-4-ona y 200 ml de etanol absoluto, hasta que se disuel-
ven totalmente los sólidos. La solución resultante se agita

1 a la temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se forma un precipitado que se recoge y se lava con etanol absoluto para dar 10,9 g del compuesto del título, punto de fusión 161-163°C.

5 C. Clorhidrato de 8-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (1:1)

10 Se prepara una suspensión espesa de 8-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro 4,5 decan-4-ona (10,0 g) en 200 ml de etanol absoluto, y se tratan con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo para dar 10,1 g de la sal clorhidrato, punto de fusión 187-190°C, que resolidifica para fundir a 260-262°C.

Ejemplo 190

15 Trans-8-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona

20 Una suspensión espesa de clorhidrato de 8-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (1:1) (9,0 g, véase el ejemplo 189) en 200 ml de metanol se trata con una solución de 3,7 g de borohidruro de sodio en 25 ml de agua. La solución de borohidruro de sodio se añade gota a gota enfriando con hielo. La mezcla resultante se agita durante 16 horas bajo nitrógeno a la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción
25 con agua y se extrae con cloruro de metileno. La concentración de la solución en cloruro de metileno secada da un producto semi-sólido bruto. La trituración con etanol absoluto da 6,4 g del compuesto del título, punto de fusión 248-249°C.

30

Ejemplo 191

Clorhidrato de 8-[(7-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

A. 8-[(7-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

Se añade en porciones trans-8-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (4,0 g, véase el ejemplo 190) a 25 ml de ácido acético que contienen 20% vol/vol de ácido sulfúrico, y la solución resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente protegida contra la humedad por un tubo desecador. La solución ácida se calienta luego durante 5 minutos en un baño de vapor, se enfría, se vierte sobre 200 g de hielo, y se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido. La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. La concentración de la solución en cloruro de metileno secada proporciona 2,3 g de un sólido bruto. La cristalización de este material en etanol absoluto da 1,6 g del compuesto del título, punto de fusión 191-192°C.

B. Clorhidrato de 8-[(7-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

Se disuelve 8-[(7-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1,6 g) en 100 ml de etanol absoluto y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo para dar la sal clorhidrato bruta. La sal bruta se cristaliza en metanol para dar 1,4 g del compuesto del título, punto de fusión 274-275°C.

Ejemplo 192

Clorhidrato de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

1 A. Clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-6,7-
5 dimetil-1(2H)-naftalenona (1:1)

Una mezcla de 10,0 g de 6,7-dimetil- α -tetralona, 6,0 g de clorhidrato de dimetilamina, 2,2 g de paraformaldehído, y 12 ml de etanol al 95% que contienen 0,15 ml de cloruro de hidrógeno concentrado, se calienta en un baño de vapor de agua durante 3 horas. Después que la mezcla se ha calentado durante un corto período de tiempo, se añaden 20 ml más de etanol al 95%. Se enfría la mezcla, obteniéndose una masa cristalina que se lava con etanol absoluto para dar 11,5 g del compuesto del título, punto de fusión 204-205°C.

10 B. 1-Fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

Una mezcla de 14,0 g de clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-6,7-dimetil-1(2H)-naftalenona, 13,1 g de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona al 92% y 250 ml de etanol absoluto, se calienta en un baño de vapor de agua durante una hora y se agita luego enérgicamente durante 14 horas. Los precipitados resultantes se recogen y se lavan con etanol absoluto para dar 17,6 g del compuesto del título, punto de fusión 182-183°C.

20 C. Clorhidrato de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

25 Se prepara una suspensión espesa de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (15,0 g) en 150 ml de etanol absoluto, y se trata con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante una hora y se filtra luego para dar 14,7 g

1 del compuesto del título, punto de fusión 260-262°C.

Ejemplo 193

Trans-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

5 Una suspensión espesa de 9,0 g de clorhidrato de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1) (véase el Ejemplo 192) en 200 ml de metanol se trata con 3,8 g de borohidruro de sodio en 40 ml de agua. El borohidruro de sodio se añade gota a gota, enfriando con hielo. La mezcla resultante se agita durante 16 horas bajo nitrógeno a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. La concentración de la solución en cloruro de metileno secada da un sólido bruto. La trituración con etanol absoluto da 6,6 g del compuesto del título, punto de fusión 232-233°C.

Ejemplo 194

Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-6,7-dimetil-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

20 A. 8-[(3,4-dihidro-6,7-dimetil-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

25 Se añade trans -1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetil-1-hidroxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (4,0 g véase el Ejemplo 193), en porciones, a 25 ml de ácido acético que contiene 20% vol/vol de ácido sulfúrico, y la solución resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente, protegida contra la humedad por un tubo desecador. La solución ácida se calienta durante 5 minutos en un baño de vapor, se enfría, se vierte sobre 30 200 g de hielo, y se alcaliniza con bicarbonato sódico só-

1 lido. La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. La concentración de la solución en cloruro de metileno
5 secada proporciona 2,7 g de sólido. La cristalización de este material en etanol absoluto da 2,1 g del compuesto del
título, punto de fusión 227-228°C.

B. Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-6,7-dimetil-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

10 Se trata 8-[(3,4-dihidro-6,7-dimetil-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (2,1 g) en 100 ml de etanol absoluto, con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo para dar la sal bruta. El compuesto del título (2,1 g) se cristaliza en metanol y tiene un punto de fusión 276-277°C.

Ejemplo 195

15 Clorhidrato de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona (1:1)

A. Clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-7-metoxi-1(2H)-naftalenona (1:1)

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 187 A, pero empleando 7-metoxi-tetralona en sustitución de 7-cloro-tetralona, se obtiene el compuesto del título.

B. 1-Fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona

25 Una mezcla de 15,0 g de clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-7-metoxi-1(2H)-naftalenona (1:1), 13,0 g de 1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5] decan-4-ona, y 250 ml de etanol absoluto, se calienta en un baño de vapor de agua hasta que se disuelven totalmente los sólidos. La solución resultante se agita durante 16 horas a la temperatura
30 ambiente bajo nitrógeno. Los precipitados resultantes se re-

1 cogen y se lavan con etanol absoluto adicional para dar 16,7 g del compuesto del título.

5 C. Clorhidrato de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona (1:1)

Una suspensión espesa de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona en etanol absoluto se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno etéreo y la mezcla resultante se enfría para producir el compuesto del título, punto de fusión, 198-200°C.

Ejemplo 196

Trans-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-7-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona

15 Una suspensión espesa de clorhidrato de 1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-oxo-2-naftalenil)metil]-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona (1:1) (10,0 g, véase el ejemplo 195) en 150 ml de metanol, se enfría en hielo y se trata gota a gota con 4,5 g de borohidruro de sodio en 25 ml de agua. La mezcla resultante se agita durante un período de 60 horas a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con cloruro de metileno. La concentración de la solución en cloruro de metileno secada da el producto bruto. La trituración con etanol absoluto da 8,1 g del compuesto del título, punto de fusión 216-218°C.

Ejemplo 197

Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-7-metoxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona

30 A. 8-[(3,4-Dihidro-7-metoxi-2-naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5) decan-4-ona

1 Se añade en porciones trans-1-fenil-8-[(1,2,3,4-tetra-
trahidro-1-hidroxi-7-metoxi-2-naftalenil)metil]-1,3,8-tria-
5 zaspiro [4,5]decan-4-ona (5,0 g, véase el ejemplo 196) a 25
ml de ácido acético que contiene 20% vol/vol de ácido sulfú-
rico. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a la tem-
peratura ambiente, protegida contra la humedad por un tubo
desecador. La mezcla de reacción se calienta en un baño de
vapor durante 5 minutos, se enfría, se vierte sobre hielo,
se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido, y se extrae con
10 cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno se-
cada se concentra para dar un sólido bruto. La trituración
con etanol absoluto/éter 1:1, da 3,0 g del compuesto del tí-
tulo, punto de fusión 184-186°C.

15 B. Clorhidrato de 8-[(3,4-dihidro-7-metoxi-2-naftalenil)me-
til]-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona (1:1)

Una suspensión espesa de 8-[(3,4-dihidro-7-metoxi-2-
naftalenil)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro [4,5]decan-4-ona
(2,1 g) en 200 ml de etanol absoluto se trata con un exceso
de cloruro de hidrógeno etéreo y se enfría en un frigorífi-
co. La sal bruta se cristaliza en un volumen grande de meta-
20 nol para dar 1,9 g de la sal clorhidrato, punto de fusión
254-256°C.

Ejemplo 198

25 Clorhidrato de 8-[(1H-inden-2-ilmetil)]-1-fenil-1,3,8-triazas-
piro [4,5]decan-4-ona (1:1)

A. Acido inden-2-carboxílico

Se añade indeno (29,0 g) a una solución de isocianato de
clorosulfonilo (35,4 g) en éter (75 ml) con agitación mecá-
nica. La mezcla se agita enérgicamente durante 1 hora. El
30 producto sólido se recoge y se lava con éter/ciclohexano 1:1,

1 para dar 48,2 g de material, punto de fusión 85-88°C. Se
añade este material (35,0 g), con enfriamiento, y por por-
ciones, a 50 ml de agua, se trata con 75 ml de ácido clorhí-
drico 6N, y se calienta a reflujo durante 3 horas para dar,
5 después de la cristalización en etanol absoluto, 15,1 g de
ácido inden-2-carboxílico, punto de fusión 229-235°C.

B. 8-(1H-Inden-2-ilcarbonil)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5)
decan-4-ona

10 Se disuelve ácido inden-2-carboxílico (12,8 g) en
tetrahidrofúrano seco (300 ml), se enfría a 0°C, se trata
con N-metilmorfolina (40 gotas), trietilamina (12 ml) y clo-
roformiato de etilo (8,6 g), y se agita durante 30 minutos.
Se añade a esta mezcla una suspensión de 1-fenil-1,3,8-tria-
zaspiro (4,5] decan-4-ona (20,0 g) en tetrahidrofurano seco
15 (200 ml) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se
deja que se caliente la mezcla a la temperatura ambiente, y
se agita durante 16 horas. Los sólidos precipitados se sepa-
ran por filtración, se lavan con tetrahidrofurano adicional,
y se concentra el filtrado. El residuo semisólido se disuel-
ve en cloroformo, se lava con agua y se satura con solución
20 de bicarbonato sódico, se seca, y se concentra para dar el
producto bruto.

C. 8-(1H-Inden-2-ilmetil)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro (4,5] de-
can-4-ona

25 Se disuelve 8-(1H-inden-2-ilcarbonil)-1-fenil-1,3,8-
triazaspiro (4,5] decan-4-ona bruta (11,4 g) en piridina seca
(250 ml), se trata con borohidruro de sodio (6,0 g), y la mez-
cla resultante se calienta a reflujo durante 16 horas en at-
mósfera de nitrógeno. La solución en piridina se enfría, se
30 vierte sobre 2 litros de agua de hielo, se agita durante 1

1 hora, y los precipitados se separan por filtración. El pro-
ducto bruto se disuelve en cloroformo y se lava con agua y
con solución saturada de bicarbonato sódico. La concentra-
5 ción de la solución clorofórmica secada da un sólido bruto
que es una mezcla de compuestos. La cromatografía en columna
a través de gel de sílice utilizando acetato de etilo, segui-
da por cromatografía líquida a alta presión con acetato de
etilo/hexano 4:1, da 1,3 g del compuesto del título, punto
de fusión 184-186°C.

10 D. Clorhidrato de 8-(1H-inden-2-ilmetil)-1-fenil-1,3,8-tria-
zaspino [4,5] decan-4-ona (1:1)

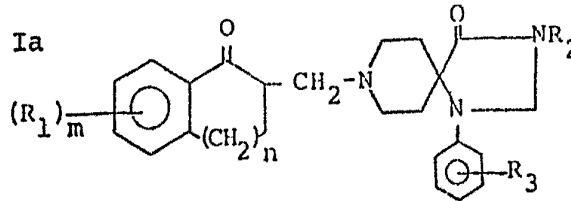
15 Se trata 8-(1H-inden-2-ilmetil)-1-fenil-1,3,8-tria-
zaspino [4,5] decan-4-ona (1,2 g) en etanol absoluto (100 ml)
con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno etéreo. El en-
friamiento da la sal clorhidrato bruta, que se cristaliza en
etanol absoluto para dar 1,1 g del compuesto del título, pun-
to de fusión 264-266°C.

20 REIVINDICACIONES

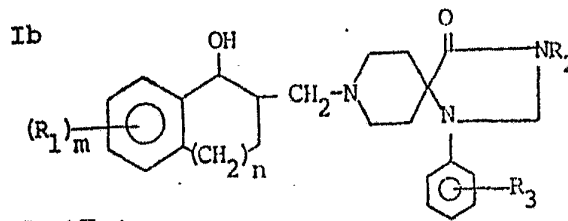
25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años son los que se recogen
30 en las reivindicaciones siguientes:

1 1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de
 1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona de las fórmulas

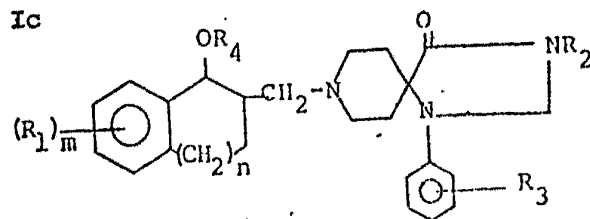
5



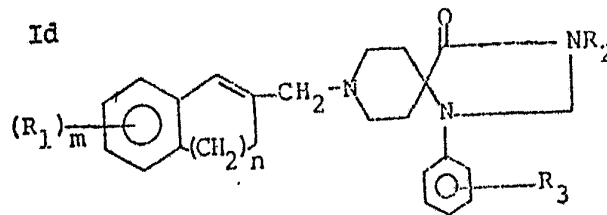
10



15



20



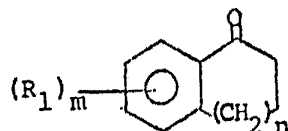
25

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

05087

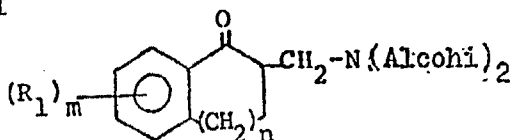
1 R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcaniloxi, alcoxi, alcohilitio, alcoholilo o trifluorometilo; R_2 es hidrógeno, alcoholilo o alquenoilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno, halógeno o alcoholilo; R_4 es formiloxi o alcaniloxi; m es 1 ó 2; y n es 0, 1 ó 2; donde los terminos alcoholilo, alcoxi y alcohilitio hacen referencia a grupos que tienen 1 a 10 átomos de carbono y el término alcaniloxi hace referencia a grupos que tienen 1 a 11 átomos de carbono, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula.

II



ó.

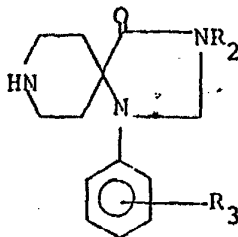
III



15

con un compuesto de la fórmula

IV



20

25

en una reacción de Mannich para formar un producto de la fórmula (Ib); y se esterifica dicho producto para formar un producto de la fórmula (Ic), o se deshidrata dicho producto para formar un producto de la fórmula (Id).

2ª.- Un procedimiento para preparar derivados de 1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona.

30

1

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

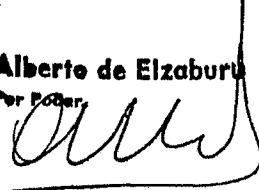
Esta Memoria consta de ochenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 09. AGO. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Per Poder.



05087

TGG.