



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8204279**

⑲ NL

⑤4 **Spyrocyclische verbinding.**

⑤1 Int.Cl.: A61K31/33, C07D 209/96, C07D 221/20, C07D 307/94, C07D 311/96, C07D 333/50, C07D 335/04, C07D 401/02, C07D 403/02, C07D 405/02, C07D 409/02.

⑦1 Aanvrager: The Upjohn Company te Kalamazoo, Michigan, Ver. St. v. Am.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8204279.

②2 Ingediend 4 november 1982.

③2 Voorrang vanaf 12 november 1981, 21 juni 1982.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 320635, 390462.

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 juni 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

SPYROCICLISCHE VERBINDING.

De uitvinding heeft betrekking op 1-oxa-,
thia- en aza-spirocyclische benzeenaceetamide en -benzamide-
verbindingen en meer in het bijzonder op nieuwe 1-oxa-, thia-
en aza-spirocyclische fenylaceetamide- en -benzamideverbindingen,
5 die een analgetische werking bezitten, niet tot verslaving
leiden en weinig of geen dysforie veroorzaken of gebruikt kunnen
worden voor het bereiden van dergelijke verbindingen.

In het Amerikaanse octrooischrift 4.145.435
zijn cis- en trans-N-(2-aminocycloalifatische)-2-arylaceetamide-
10 derivaten, bijvoorbeeld N- $\overline{\text{N',N'-dimethylamino}}\text{cyclohexyl}$ -
N-methyl-2-(4-broomfenyl)-aceetamide en trans-N-methyl-N- $\overline{\text{2-}}$
(1-pyrrolidiny1)cyclohexyl- $\overline{\text{2-}}$ (3,4-dichloorfenyl)aceetamide
beschreven, die een sterke anagetische werking bezitten. Deze
leiden niet of nauwelijks tot verslaving in vergelijking met
15 morfine en methadon.

In het Amerikaanse octrooischrift 4.098.904
zijn cis- en trans-N-(2-aminocycloalifatische) benzamide-ver-
bindingen, bijvoorbeeld N-methyl-N- $\overline{\text{2-}}$ (1-pyrrolidiny1)cyclo-
hexyl- $\overline{\text{3,4-dichloorbenzamide}}$ beschreven, die een sterke analge-
20 tische werking bezitten.

In het Amerikaanse octrooischrift 4.212.878
zijn N- $\overline{\text{(1-amino-4-(mono-di-oxy gesubstitueerde)cyclohexyl)-}}$
methyl benzeenaceetamidederivaten bijvoorbeeld 2-(3,4-dichloor-
fenyl)-N- $\overline{\text{8-}}$ (1-pyrrolidiny1)-1,4-dioxaspiro $\overline{\text{4,5}}\text{dec-8-yl}$ -
25 methyl $\overline{\text{1}}$ aceetamide beschreven, die eveneens analgetische eigen-
schappen bezitten en minder tot verslaving leiden dan morfine
of methadon. In dit octrooischrift wordt verwezen naar het
Amerikaanse octrooischrift 4.065.573, waarin 4-amino-4-fenyl-
cyclohexanonketaalverbindingen, bijvoorbeeld 4-(m-hydroxyfenyl)-
30 4-(m-hydroxyfenyl)-4-(dimethylamino)cyclohexanonketaal en

4-(m-hydroxyfenyl)-4-(m-butylmethylamino)cyclohexanonethyleen-ketalen zijn beschreven als analgetica en waarvan enkele een narcose antagonistische werking bezitten.

In de Amerikaanse octrooiaanvraag 06/252.535, ingediend op 9 april 1981, zijn N-2-amino-(oxy- gesubstitueerde cycloalifatische) fenylaceetamide- en -benzamideverbindingen, bijvoorbeeld trans-3,4-dichloor-N-methyl-7-(1-pyrrolidiny)-1,4-dioxaspiro[4,5]-dec-8-ylbenzamide en zouten daarvan beschreven als analgetische verbindingen, die slechts weinig tot verslaving leiden.

In de Amerikaanse octrooiaanvraag 06/252.536, ingediend op 9 april 1981, zijn N-2-amino-naburig-oxy-gesubstitueerde-cycloalifache fenylaceetamide- en -benzamide-verbindingen, bijvoorbeeld cis- en trans-4-broom-N-3-methoxy-2-(1-pyrrolidiny)-cyclohexyl-N-methylbenzamide en cis- en trans-3,4-dichloor-N-methyl-N-7-(1-pyrrolidiny)-1,4-dioxaspiro[4,5]-dec-6-ylbenzamide en zouten daarvan beschreven als analgetische verbindingen, die weinig tot verslaving leiden. Sommige van deze verbindingen veroorzaken echter dysforie.

De uitvinding verschaft nieuwe, spiro-mono-oxy-, thia- en azaring-2-aminocyclohexylbenzeenaceetamide- en -benzamide verbindingen, bijvoorbeeld (+)-5 α ,7 α ,8 β -3,4-dichloor-N-methyl-N-7-(1-pyrrolidiny)-1-oxaspiro[4,5]-dec-8-ylbenzeenaceetamide en zouten daarvan met analgetische eigenschappen die niet of nauwelijks tot verslaving en dysforie leiden en verminderde sedatieve en betere analgetische eigenschappen vertonen, wanneer zij oraal, of parenteraal worden toegediend.

De uitvinding omvat tevens verbindingen van het bovengenoemde type, die op zichzelf enige analgetische werking kunnen vertonen, maar daarnaast belangrijk zijn als chemische tussenproducten voor de bereiding van de hier bedoelde analgetische geneesmiddelen. De uitvinding omvat verder farmaceutische preparaten, die deze verbindingen als actief analgetisch bestanddeel bevatten voor het behandelen van mens en dier tegen allerlei pijn zoals wondpijn, botpijn, kanker, pijn na

een operatie, homotrope pijn, menstruatiepijn, hoofdpijn en dergelijke.

Meer in het bijzonder verschaft de uitvinding
 5 nieuwe N-(2-amino- gesubstitueerde cyclohexyl)benzeenaceetamide-
 en -benzamideverbindingen met de formule 1, die een asymmetrisch
 koolstofatoom en een (spiro mono-oxa-, -thia- of -azaring-
 structuur gesubstitueerde)-2-aminocyclohexylbenzeenaceetamide-
 of -benzamidestructuur bezitten, alsmede de farmacologisch
 aanvaardbare zouten daarvan, en die analgetisch krachtiger zijn,
 10 in het bijzonder bij orale toediening, en ook in andere opzichten
 geschikter dan bekende verbindingen.

In de formule 1 geven $\sim$ bindingen een cis- of
 trans-configuratie aan van de twee stikstofhoudende groepen op
 de plaatsen 1 en 2 van de cycloalifatische ring, aan zijn p en
 15 n elk 1, 2 3 of 4, zodat de cycloalifatische ring 5, 6 of 7
 koolstofatomen bevat,

is m 3 of 4,

stelt A een enkelvoudige binding, een groep $-(CH_2)_q-$,

waarin q 0-4 is of een groep $-CH(CH_3)-$ voor,

20 stellen X en Y, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk
 waterstof, halogeen met een atoomnummer van 9 tot 35, trifluor-
 methyl, nitro, methoxy, hydroxy, azido, C_1-C_3 -alkyl, fenyl,
 methaansulfonyl, cyano, amino, C_1-C_3 -alkoxycarbonyl, C_1-C_3
 alkanoyloxy, C_1-C_3 -carboxyacylamino ($-NHC(=O)R_4$ waarin R_4
 25 waterstof of C_1-C_2 -alkyl is, voor,

stelt R waterstof of C_1-C_3 -alkyl voor,

stellen R_1 en R_2 elk waterstof, C_1-C_3 -alkyl of allyl voor, of
 vormen samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden,
 een azetidinyl-, pyrrolidinyl piperidinyl, pyrrolyl,

30 3-pyrrolinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl of 3-azabicyclo-
 [3.2.0]heptan-3-yl-ring,

stelt E zuurstof of zwavel voor, en

stelt Z zuurstof ($-O$), tweewaardige zwavel ($-S-$), sulfinyl ($-S(O)-$)

sulfonyl ($-S(O)_2-$) of $-NR_3$ voor waarbij

36 R_3 waterstof, C_1-C_3 -alkyl, benzoyl, een groep met de formule 6 of

C_2-C_4 -alkanoyl ($-C(O)-C_1-C_3$ -alkyl) voor, met dien verstande,
 dat wanneer P 2, n 1 en m 3 zijn, A $(-CH_2)_q$ met $q = 1$ is,
 R methyl is, R_1 en R_2 samen met het stikstofatoom, waaraan zij
 zijn gebonden een pyrrolidinyling vormen, E zuurstof is,
 5 Z zuurstof is en de relatieve configuratie ($5\alpha, 7\alpha, 8\beta$) is,
 X en Y beide geen chloor op de plaatsen 2 en 4 van de fenyling
 kunnen zijn.

De van de verbindingen met de formule 1 uit-
 gesloten verbinding is ($5\alpha, 7\alpha, 8\beta$)-2,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -
 10 (1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[$\overline{4.5}$] dec-8-y1 $\overline{7}$ -benzeenaceetamide
 en de farmacologisch aanvaardbare zouten ervan.

De verbindingen met de formule 1 of de zuur-
 additiezouten ervan in kristallijne toestand kunnen soms als
 solvaten uit de reactiemengsels worden afgescheiden, dat wil
 15 zeggen met een geringe hoeveelheid oplosmiddel, bijvoorbeeld
 water, ethylacetaat of methanol.

Het is duidelijk dat de koolstofatomen op de
 plaatsen 1 en 2 van de cyclohexylring in formule 1, waaraan
 stikstofatomen zijn gebonden, asymmetrisch gesubstitueerd zijn.
 20 Ook het koolstofatoom in de cyclohexylring, waaraan de Z-ring
 gebonden is, is assymmetrisch gesubstitueerd. Elk van deze
 drie cyclohexyl koolstofatomen kan een R- of S-configuratie
 bezitten zodat een verbinding met de formule 1 acht stereois-
 meren bezit, die vier paren enantiomeren omvatten; elk paar
 25 enantiomeer wordt een racemaat genoemd. Zie J.B. Henderickson,
 D.J.Cram en G.S. Hammond, Organic Chemistry, 3e ed. McGraw-Hill
 Book Company, New York, N.Y. 1970, blz. 198-230, in het
 bijzonder blz. 207, 208, 213, 215. Van de vier racematen hebben
 en twee de stikstofhoudende groepen op de plaatsen 1 en 2 in de
 30 formule 1 in een trans-orientatie, dat wil zeggen deze groepen
 staan aan weerszijden van het vlak van de cycloalifatische ring;
 dergelijke verbindingen worden hier in het algemeen aangeduid
 als trans-verbindingen en omvatten beide mogelijke configuraties
 van het derde gesubstitueerde koolstofatoom in de ring.
 35 De andere twee racematen hebben de stikstofhoudende groepen op de

- plaatsen 1 en 2 van de formule 1 in een cis-orientatie, dat wil zeggen de groepen staan aan dezelfde kant van het vlak van de cycloalifatische ring; deze verbindingen worden hier cis-verbindingen genoemd en omvatten eveneens beide mogelijke configuraties van het derde gesubstitueerde koolstofatoom in de ring. De vier racematen kunnen elk in hun enantiomeren worden gesplitst en de uitvinding omvat alle enantiomere en diastereomere vormen van de verbindingen met de formule 1, hetzij in zuivere vorm, hetzij als mengsels van enantiomeren of diastereomeren. In de formules en de schema's A-I is alleen de relatieve stereochemie aangegeven voor een bepaald enantiomeer of diastereomeer of paar enantiomeren of diastereomeren. Wanneer het gewenst is bij een verbinding met de formule 1 de configuratie van de andere asymmetrische centra te specificeren met betrekking tot die van plaats 1, wordt dit gedaan volgens de Chemische Abstracts Service publicatie, "Naming and Indexing of Chemical Substances voor Chemical Abstracts tijdens de Ninth Collective Period (1972-1976)", een herdruk van deel IV (Selection of Index Names for Chemical Substances) uit Chemical Abstracts dl. 76 Index Guide. Dienovereenkomstig wordt de relatieve stereochemie van drie asymmetrische koolstofatomen in de cycloalifatische ring van verbindingen met de formule 1 aangegeven door:
- (1) de arbitraire aanduiding 1α voor de orientatie van de substituent op (asymmetrisch) koolstofatoom nummer 1;
 - (2) de aanduiding 2α of 2β wanneer de substituent op (asymmetrisch) koolstofatoom nummer 2 zich aan dezelfde, respectievelijk tegenovergestelde zijde van het vlak van de cycloalifatische ring bevindt ten opzichte van deze C_1 substituent en
 - (3) de aanduiding $x\alpha$ of $x\beta$ wanneer de substituent op de (asymmetrische) koolstofatomen nummer x zich aan dezelfde, respectievelijk tegenovergestelde zijde van het vlak van de cycloalifatische ring bevindt ten opzichte van deze C_1 substituent.
- Wanneer de stereochemie aan koolstofatoom x

onbekend is, wordt de aanduiding $x\xi$ ($x \chi_i$) toegepast om hetzij een enkel epimeer, hetzij een mengsel van epimeren aan koolstofatoom x aan te geven.

5 Twee isomeren, die alleen aan één asymmetrisch koolstofatoom van de cycloalifatische ring in stereochemie verschillen, worden hier soms epimeren genoemd.

De racematen van verbindingen met de formule 1 kunnen in hun respectievelijke d- en l-optische isomeren worden gesplitst met voorbeeld optisch actief kamfersulfonzuur, bis-
10 o-toluylwijnsteenzuur, wijnsteenzeer en diacetylwijnsteenzuur, zoals beschreven in Organic Syntheses, Coll. Voll. V, blz. 932 (1973).

Volgens een splitsingsmethode wordt een van de aminoamideverbindingen in de optisch actieve diastereomere zouten
15 ervan omgezet door reactie met een optisch actief zuur, waarvan voorbeelden hierboven zijn gegeven, op een wijze, die standaard is voor het splitsen van isomeren. Deze diastereomere zouten kunnen vervolgens op gebruikelijke wijzen worden gescheiden bijvoorbeeld door differentiele kristallisatie. Diastereomere
20 zouten hebben verschillende kristallisatie-eigenschappen, die men zich bij deze scheiding ten nutte maakt. Bij neutralisatie van elk diastereomeer zout met waterige base kunnen de overeenkomstige optisch actieve enantiomeren van het vrije aminoamide worden verkregen, die elk vervolgens een afzonderlijk, op de
25 hieronder in de voorbeelden beschreven wijzen, in het gewenste zuuradditiezout kunnen worden omgezet.

Volgens een andere, voorkeursmethode kunnen de verbindingen met de formule 1 in hun respectievelijke d- en l-isomeren worden verkregen door elke cis- of trans-1,2-cyclo-
30 alifatische asymmetrisch gesubstitueerde amino-alcohol of diamine in zijn respectievelijke d- of l-isomeren te splitsen door behandeling met een splitsingsmiddel, kristallisatie, scheiding en regeneratie van het respectievelijke trans-d-diamine, trans-l-diamine, het cis-d-diamine en cis-l-diamine, gevolgd
35 door reactie van het respectievelijke gesplitste diamine-uitgangs-

materiaal met het gewenste aracylimidazool (3) of het acyl-halogenide (4), waarbij de cis- of trans- d- of l-verbindingen met de formule 1 wordt gevormd, die dan kunnen worden omgezet in een willekeurig farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout met methoden, die hieronder zijn beschreven.

In de verbindingen met de formule 1 zijn de halogenen met atoomnummers 9-35 fluor, chloor en broom, C_1 - C_3 -alkyl is methyl, ethyl, n-propyl en isopropyl.

Een zeer belangrijke ondergroep van de verbindingen met de formule 1 wordt gevormd door verbindingen met de formule 1a, waarin p is 2, n is 1, m is 3, A is $-(CH_2)_q-$, waarin q is 1, X en Y elk waterstof voorstellen of een halogeen met een atoomnummer van 9-35 op de 3-, 4- of 2- of 3- en 4-plaats, R is C_1 - C_3 -alkyl, R_1 en R_2 vormen samen met de stikstof, waaraan zij zijn gebonden, een azetidinyl-, pyrrolidinyl- of piperidinylring, E is zuurstof en de farmacologisch aanvaarbare zouten ervan. Voorbeelden van deze groep verbindingen zijn de cis- en trans-isomeren van:

3,4-difluor-N-methyl-N-(7-(1-azetidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl)benzeenaceetamide
 4-broom-N-ethyl-N-(7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl)benzeenaceetamide
 3-broom-N-(n-propyl)-N-(7-(1-piperidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl)benzeenaceetamide
 3,4-dichloor-N-methyl-N-(7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl)benzeenaceetamide,
 en dergelijke en de farmacologisch aanvaadbare zouten ervan.

Bij standaardlaboratoriumproeven is vastgesteld, dat de onderzochte verbindingen volgens de uitvinding een hogere analgetische werking hebben dan 2-(3,4-dichloorfenyl)-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]-aceetamide, beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.145.435, in het vervolg verbinding 435 genoemd. De voornaamste verbinding volgens de uitvinding ($\pm$)-(5 α ,7 α ,8 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide,

in het vervolg verbinding uit voorbeeld I genoemd heeft een
 betere orale werking dan de bovengenoemde 435 verbinding bij
 standaardlaboratoriumproeven op dieren. De verhouding van
 sedatieve tot analgetische werking van de verbinding uit voor-
 5 beeld I is ongeveer gelijk aan die van de bovengenoemde 435
 verbinding.

Daarom is de verbinding uit voorbeeld I een
 analgetisch geneesmiddel van groot belang. Hij is 2-4 maal
 krachtiger dan morfine bij subcutane toediening bij standaard-
 10 laboratoriumproeven op dieren en heeft een goede werking bij
 orale toediening. Het is een lid van deze nieuwe groep 1,2-
 diaminederivaten met analgetische werking, die geen morfine-
 achtige verslaving bij muizen, ratten en apen teweeg brengen.
 Chronische intrevenueuze infusie van grote doses verbinding met
 15 de formule 1 geeft, ten hoogste, een geringe mate van verslaving.
 In verband met deze eigenschappen werd de verbinding uit voor-
 beeld I beproefd op ratten in doses van 0,032-0,32 mg/kg door
 zelf-injectie om te bepalen of de verbinding betere eigen-
 schappen vertoonde in vergelijking met bekende analgetische
 20 geneesmiddelen, zoals butorfanol, morfine, pentazocine en
 propoxyfeen. In tegenstelling met deze bekende opiaten met
 agonistische eigenschappen (eveneens zelf-toediening), ver-
 sterkte de verbinding uit voorbeeld I de nevenwerkingen van de
 onderzochte doses niet.

25 Voorbeelden van deze verbindingen, die door
 de uitvinding worden omvat zijn onder andere:

a) die waarin Z is -S-, -S(O)-, of -S(O)₂,
 zoals:

3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-azetidiny1)-1-
 30 thiaspiro/ $\overline{4.5}$ dec-8-y1 $\overline{7}$ benzeenaceetamide,
 4-broom-N-ethyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-
 thiaspiro/ $\overline{4.5}$ dec-8-y1 $\overline{7}$ benzeenaceetamide, 1-oxyde,
 3- $\overline{3}$,4-difluor-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-
 1-thiaspiro/ $\overline{5.5}$ undec-9-y1 $\overline{7}$ benzeen $\overline{7}$ propionamide, 1,1-dioxyde
 35 en dergelijke.

b) die waarin -Z- is -NR₃-, zoals:

4-trifluormethyl-1,N-dimethyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzamide,

5 4-chloor-3-methoxy-N-ethyl-N- $\overline{8}$ -(1-azetidiny1)-1-azaspiro $\overline{5.5}$ undec-9-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide,

4-azido-N-methyl-N- $\overline{1}$ -acetyl-7-(1-piperidiny1)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide,

en de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan.

10 Voorbeelden van nader structureel geïdentificeerde verbindingen van de bovengenoemde soort zijn:

(±)-(5α,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide,

(±)-(5α,7α,8β)-3,4-dichloor-1,N-dimethyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide,

15 (±)-(5α,7α,8β)-4-broom-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzamide,

(±)-(5α,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzamide,

20 (±)-(5α,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide, 1-oxyde,

(±)-(5α,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide, 1,1-dioxyde,

25 en de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

In het algemeen kunnen de verbindingen met de formule 1 worden bereid door het gekozen 1,2-cycloalifatische diamine met de formule 2, waarin de α , p, n, R, R₁, R₂, Z en m de hoger aangegeven betekenis hebben, te laten reageren met een geschikt acyleringsmiddel zoals:

30 (1) het geschikte aracylimidazool met de formule 3, waarin q, E, X en Y de hoger aangegeven betekenis hebben;

35 (2) een acylhalogenide met de formule 4, waarin M chloride of bromide of bromide is en q, E, X en Y de

hoger aangegeven betekenis hebben, bij aanwezigheid van een zuur verwijderend middel of

(3) het carbonzuur met de formule 5, waarin q, E, X en Y de hoger aangegeven betekenis hebben, bij aanwezigheid van een condensatiemiddel, in een organisch oplosmiddel, bij voorkeur in een ether, zoals diethylether of een cyclisch ether, zoals tetrahydrofuran (THF) of dioxan.

Carbodi-imiden, zoals dicyclohexylcarbodi-imide of di-isopropylcarbodi-imide kunnen als condensatiemiddelen worden gebruikt.

De reactiebestanddelen (2) en (3) of (2) en (4) of (2) en (5) kunnen in praktisch equimolaire hoeveelheden worden gemengd om vorming van het gewenste product (1) te bereiken, maar wanneer een van de reactiebestanddelen (2), (3), (4) en (5) duurder is dan het andere, verdient het soms de voorkeur een stoechiometrische hoeveelheid van het goedkopere reactiebestanddeel te gebruiken om er zeker van te zijn, dat praktisch al het duurdere reactiebestanddeel bij de reacties wordt verbruikt. De reactie verloopt bij de meeste combinaties van reactiebestanddelen bij kamertemperatuur, maar bij sommige combinaties tussen -25°C en de terugvloei temperatuur van het mengsel, afhankelijk van de reactiviteit van de reactiebestanddelen, de gewenste reactieduur, het toegepaste oplosmiddel, de molaire verhoudingen en dergelijke factoren. Wanneer de verbinding volgens de uitvinding er een moet zijn met de formule 1, waarin R_1 en/of R_2 waterstof is of zijn, moeten de aminowaterstoffen op de plaats R_1 en/of R_2 eerst op bekende wijzen worden beschermd, waarna de N-beschermdediaminereactant (2a), waarin $\sim$, R, Z, m, n en p de voor formule 1 aangegeven betekenis hebben, en elk -H-Q aangeeft, dat, indien aanwezig, een aminowaterstof tegen reactie is beschermd, in reactie gebracht met het gekozen aracylimidazool (3), het acylhalogenide (4) of met het carbonzuur (5) bij aanwezigheid van een condensatiemiddel, waarbij het N- $\overline{2}$ -(N-beschermd amino) oxa- of thia- of azagroep gesubstitueerde cycloalifatisch benzamide of -fenylaceetamide wordt gevormd, waaruit vervolgens de

N-beschermdde groep wordt verwijderd, waarbij als product het gewenste N- $\overline{2}$ -(amino) oxa, thia- of azagroep gesubstitueerde cycloalifatisch/benzamide of -fenylacetamide overblijft.

Methoden voor het bereiden van de aracyl-
 5 imidazolen (3) en acylhalogenide (4) reactiebestanddelen, die bij het vormen van de verbindingen volgens de uitvinding worden toegepast, zijn bekend. Zie bijvoorbeeld R.B.Wagner en H.D. Zook, Synthetic Organic Chemistry, 1953, John Wiley and Sons, Hoofdstuk 17, blz. 546 e.v. Het aracylimidazool kan in
 10 situ worden bereid door carbonyldi-imidazool in een organisch oplosmiddel met het zuur met de formule 5 in reactie te brengen. Carbonzuren met de formule 5 zijn bekend of worden met bekende methoden bereid.

Zuuradditiezouten kunnen worden bereid door
 15 een vrije base met de formule 1 in reactie te brengen met een stoichiometrische hoeveelheid zuur, zoals chloorwaterstof, broomwaterstof, joodwaterstof, zwavelzuur, fosforzuur, azijnzuur, melkzuur, citroenzuur, barnsteenzuur, benzoëzuur, salicylzuur, pamoëzuur, cyclohexaansulfaminezuur, methaansulfonzuur,
 20 naftaleensulfonzuur, p-tolueensulfonzuur, maleïnezuur, fumaarzuur, oxaalzuur en dergelijke. De reactie kan worden uitgevoerd in een waterig of organisch vloeibaar oplosmiddel, niet-waterige media, zoals diethylether, ethylacetaat en dergelijke. Aan niet-waterige media wordt de voorkeur gegeven. Hoewel
 25 oxaalzuur en andere, equivalente zuren kunnen worden gebruikt om het aminoamideproduct in gemakkelijker te hanteren, vaste vorm te verkrijgen, bijvoorbeeld bij afscheidingsmethoden op technische schaal, wordt dit bij voorkeur niet gebruikt als farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm van het amino-amideproduct.

30 De condensatie wordt bij voorkeur als volgt uitgevoerd:

E
 "

1. Diamine, Ar-A-C-Cl (waarin Ar de rest met de formule 7 aangeeft), tertiair amine of equivalent amine,
 35 tetrahydrofuran (THF) of diethyl (Et₂O) en 0 °C tot terug-

vloeitemperatuur.

2. Diamine, $\text{Ar}-\overset{\text{E}}{\underset{\text{''}}{\text{A}}}-\text{C}-\text{OH}$, N,N'-carbonyldiimidazool, THF of Et_2O en 0°C tot terugvloeitemperatuur.

5 3. Diamine, $\text{Af}-\overset{\text{E}}{\underset{\text{''}}{\text{A}}}-\text{C}-\text{OH}$, dicyclohexylcarbodiimide, THF of Et_2O en 0°C tot terugvloeitemperatuur.

10 4. Diamine, formule 8, THF of Et_2O en 0°C tot terugvloeitemperatuur.

5. Diamine, $(\text{Ar}-\overset{\text{E}}{\underset{\text{''}}{\text{A}}}-\text{C}-\text{O})_2$, tertiair amine, THF of Et_2O en 0°C tot terugvloeitemperatuur.

15 Bij deze methoden is nodig, dat alle zure waterstoffen, die niet aan het stikstofatoom zijn gebonden, geacyleerd worden, dat wil zeggen dat de fenol- of aminowaterstoffen in het uitgangsdiamine en de zure reactiebestanddelen moeten worden beschermd.

20 Onder bepaalde omstandigheden kan het nodig zijn twee (of meer) verschillende stikstofatomen met verschillende beschermende groepen te beschermen, zodanig, dat een van de beschermende groepen selectief kan worden verwijderd, terwijl de tweede op zijn plaats blijft. Trityl- en benzylbeschermende groepen kunnen bijvoorbeeld daarvoor worden gebruikt, 25 waarbij de tritylgroep, onder zure omstandigheden, kan worden verwijderd terwijl de benzylgroep intact blijft.

Het is duidelijk, dat de omstandigheden voor het invoeren en verwijderen van beschermende groepen geen enkele andere groep in het molecuul mag veranderen. In de 30 schema's A-I is m 3 of 4, P een geschikte beschermende groep, r 1 of 2, R_{11} R, R_1 of een geschikte stikstof beschermende groep, R_{12} R_2 of een geschikte beschermende groep, R_{13} R, R_1 of een geschikte stikstof beschermende groep, R_{14} R_2 of een 35 geschikte stikstof beschermende groep, op voorwaarde dat wanneer

R_{11} R_1 is, R_{12} is R_2 , R_{13} is niet R_1 en R_{14} is niet R_2 ;
 wanneer R_{13} R_1 is, R_{14} is R_2 , R_{11} is niet R_1 en R_{12} is niet R_2 ;
 wanneer R_{12} R_2 is, R_{11} is R_1 ; wanneer R_{14} R_2 is,
 R_{13} is R_1 ; wanneer van de groepen R_{11} en R_{13} de ene R is,
 5 de andere geen R is. Op deze wijze zijn R_{11} , R_{12} , R_{13} en R_{14}
 zodanig gedefinieerd, dat schema A aangeeft, dat hetzij het
 uiteindelijke amidestikstofatoom hetzij het uiteindelijke NR_1R_2
 stikstofatoom het eerst kan worden ingevoerd (schema A, trap 10)
 gevolgd door het invoeren van het andere (schema A, trap 11).

10 Voorbeelden van geschikte stikstof beschermende
 groepen zijn:

- (1) benzyl ($C_6H_5-CH_2-$);
- (2) trifenylmethyl(trityl, $C_6H_5)_3C$);
- (3) p-tolueensulfonyl ($p-CH_3-C_6H_4-SO_2-$); en
- 15 (4) trialkylsilyl, bijvoorbeeld trimethylsilyl
 $((CH_3)_3Si-)$ of tert-butyldimethylsilyl
 $((CH_3)_3Si(CH_3)_2-)$ en dergelijke.
- (5) tert-butoxycarbonyl (t-BOC),
- (6) benzyloxycarbonyl,
- 20 (7) trifluoralkanoyl, bijvoorbeeld trifluor-
 acetyl, trifluorpropionyl,
- (8) difenyl(methyl)silyl,
- (9) methaansulfonyl en dergelijke.

25 Het invoeren en verwijderen van dergelijke
 stikstof beschermende groepen zijn bekend. Zie bijvoorbeeld

- (1) J.F.W. McOmie, Advances in Organic Chemistry,
 Dl. 3, blz. 191-281 (1963);
- (2) R.A. Boissonas, Advances in Organic
 30 Chemistry, Dl. 3, blz. 159-190 (1963);
- (3) "Protective Groups in Organic Chemistry",
 J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York,
 1973, blz. 74 en
- (4) Protective Groups in Organic Synthesis,
 35 Theodora W. Greene, John Wiley and Sons,
 New Yor, 1981.

Syntheses van de uitgangsverbindingen zijn aangegeven in de schema's A-I

Schema A

5 De volgende opmerkingen worden gemaakt aan-
gaande de verschillende chemische reactietrappen bij de reactie
in schema A, waarin Z is zuurstof:

1. De reactie tussen de broomalkanol en de
ethylvinylether wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van dichloor-
10 azijnzuur bij ca. 23° - 50° C, waarbij de broomalkylethoxy-
ethylether wordt gevormd, aangegeven aan het begin van trap 2.

2. De broomalkylethoxyethylether wordt in trap
(a) bij ca. -20° C - 0° C met lithium in diethylether of THF
15 als oplosmiddel in reactie gebracht. De voorkeur wordt gegeven
aan lithium, dat ca 0,6 - 1% natrium bevat. In trap (b) wordt
het monoethyleenketaal van cyclohexaan-1,4-dion druppelsgewijze
in diethylether of THF aan de in trap (a) gevormde organol-
lithiumoplossing toegevoegd, waarbij de β -ethoxyethoxyalkyl-
20 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol, aangegeven aan het begin van
trap 3 wordt gevormd.

3. Een milde selectieve zure hydrolyse van de
acetaalether wordt bereikt door behandeling van het bovenge-
25 noemde cyclohexan-1-olderivaat met (a) een zure ionenuitwisse-
lende hars (Dowex-50 W-X8) in methanol gedurende 1-6 uren bij
ca. 23° C, (b) met een mengsel van ethanol, water en zoutzuur
(v/v: 57,6/38,6/3,8) bij ca. 23° C gedurende 0,25 minuten tot
4 uren, waarbij de ethylacetaalgroep wordt verwijderd en de
30 aan het begin van trap 4 genoemde dihydroxyverbinding wordt
gevormd.

4. De dihydroxyverbinding uit trap 3 wordt ge-
cycliseerd door behandeling met methaansulfonylchloride en
35 2 equivalent triethylamine in methyleenchloride bij ca 0° - 41° C.

5. Het gecycliseerde mono-oxyketaal wordt vervolgens met zuur gehydrolyseerd (a) met 3-7 vol.% waterig perchloorzuur (HClO_4) in THF bij 40 - 80 °C, of (b) met 1-4 N zoutzuur in aceton bij ca 23 - 60 °C, waarbij de ketaalring wordt omgezet in de keton (-C(=O)-) verbinding aangegeven aan het begin van trap 6.

6. Het ketonproduct uit trap 5 wordt behandeld (a) met lithiimaluminiumhydride in diethylether of THF bij ca 23 °C tot de terugvloei-temperatuur, of (b) met natriumboorhydride in methanol of ethanol bij ca 23 - 80 °C, waarbij de spiroalkanol, aangegeven aan het begin van trap 7, wordt gevormd.

7. Het cyclohexanolderivaat uit trap 6 wordt bij aanwezigheid van pyridine, bij ca -20°-0°C gedurende ca 18-72 uren met p-tolueensulfonylchloride behandeld, waarbij de p-tolueensulfonyl-(tosyl)structuur, aangegeven aan het begin van trap 8, wordt gevormd.

8. De tosylgroep wordt dan verwijderd door behandelen met (a) 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undecen-5(DBU) bij 80 - 120 °C of (b) 1,5-diazabicyclo-[4.3.0]noveen-5(DBN) bij 80 - 120 °C, onder vorming van een alkeen.

25

9. Het alkeen uit trap 8 wordt geëpoxydeerd, bij voorkeur door behandeling bij ca -20°-23°C met m-chloorperoxybenzoëzuur in methyleendichloride. Andere oplosmiddelen, zoals hexaan, tetrachloorkoolstof, benzeen, chloroform, ethylacetaat en diethylether kunnen in plaats van methyleenchloride of gemengd daarmee, boven hun vriespunt, worden gebruikt. Andere peroxyzuren, bijvoorbeeld peroxyazijnzuur, peroxybenzoëzuur, p-nitroperoxybenzoëzuur, monoperoxyftaalzuur, peroxy-laurylzuur, peroxytrifluorazijnzuur en peroxy-mierezuur kunnen

in geschikte oplosmiddelen in plaats van m-chloorperoxybenzoëzuur worden gebruikt.

Ook kan het alkeen worden geëpoxydeerd met vanadylacetylacetonat $[\bar{V}O(AcAc)_2]$, tert.butylhydroperoxyde in benzeen bij ca 23 °C of met molybdeenhexacarbonyl $[\bar{Mo}(CO)_6]$, of tert.butylhydroperoxyde in benzeen bij 23 °C tot de terugvloeitemperatuur, waarbij het aan het begin van trap 10 aangegeven epoxyde wordt gevormd.

10. Het epoxyde uit trap 9 wordt vervolgens met een secundair amine geopend, waarbij de hydroxyamineverbinding, aangegeven aan het begin van trap 11, wordt gevormd.

(a) Het epoxyde kan met het secundaire amine wordt behandeld bij ca 23° - 150 °C met bijvoorbeeld een $HNR_{11}R_{12}$ amine zonder oplosmiddel.

(b) Het epoxyde kan bij ca 23° - 100 °C worden behandeld met het secundaire amine $HNR_{11}R_{12}$ in water.

(c) het epoxyde kan met het secundaire amine, $NHR_{11}R_{12}$ worden behandeld in een mengsel van N,N-dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxyde (DMSO) en ethanol bij 23 °C tot de terugvloeitemperatuur van het mengsel, of

(d) Het epoxyde kan worden geopend met het secundaire amine, $NHR_{11}R_{12}$, op een drager van aluminiumoxyde, waarbij de hydroxyaminestructuur, aangegeven aan het begin van trap 11 wordt gevormd.

Afhankelijk van de reactieomstandigheden en de gebruikte reagentia kunnen bij de opening van het epoxyde tot 4 isomeren ontstaan, die, indien gewenst, met-een kunnen worden gescheiden door chromatografie, of als mengsel in de volgende stap worden gebruikt.

Afhankelijk van de structuur van het beoogde molecuul kan het van voordeel zijn in deze fase een secundair amine, zoals methyl(benzyl)amine, ethyl(benzyl)amine, propyl(benzyl)amine of dibenzylamine, te gebruiken. De N-benzyl beschermende groep kan in een later stadium worden verwijderd

(zie onderstaande trap 12).

11. (a) Het hydroxyamine uit trap 10 wordt bij ca. 0 °C behandeld met methaansulfonylchloride, of triethylamine in methyleenchloride, waarbij het tussenprodukt methaansulfonaat (mesylaat) bicyclisch amine wordt gevormd.

(b) het ruwe aminemesylaat uit trap 11 (a) wordt behandeld met ammoniak, een primair amine ($\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$) of secundair amine ($\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$). De behandeling kan worden uitgevoerd (11b1) onder toepassing van de gekozen stikstofverbinding (ammoniak, primair of secundair amine) zonder oplosmiddel bij ca 23 °C tot de terugvloeitemperatuur of in een bomreactor tot ca. 150 °C of (11b2) onder toepassing van het amine, als boven aangegeven, in water bij ca 23 °C tot de terugvloeitemperatuur.

Wanneer zuivere amino-alcoholisomeren in trap 11 als uitgangsstoffen worden gebruikt, zijn twee regio-isomere diamineproducten mogelijk. Wanneer een mengsel van amino-alcoholen wordt gebruikt is een totaal van vier isomere diamineproducten mogelijk. In dit stadium kan chromatografische scheiding van de diamine-isomeren worden uitgevoerd.

12. Beschermen en bevrijden van amine.

Een geschikte diaminevoorloper (11 en 11a) voor de uiteindelijke acylering moet slechts één van de twee aminostikstoffen uit trap 11, die een stikstof-waterstofbinding dragen, bevatten. Afhankelijk van de gewenste structuur van het uiteindelijk gewenste molecuul (1a) kunnen verschillende situaties op dit punt in overweging worden genomen:

(a) Een van de aminosubstituenten, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , (trap 12) is een benzylgroep, terwijl de overige drie niet verwijderbare groepen R_1 en R_2 zijn.

1. Katalytische hydrogenolyse van het diamine onder toepassing van 10% palladium op koolstof als katalysator in ethanol of methanol als oplosmiddel, al of niet met een zure

katalysator, bijvoorbeeld perchloor of zoutzuur.

2. Onderwerping van het benzyl gesubstitueerde diamine aan een oplossende metaalreductie onder toepassing van lithium in vloeibare ammoniak.

(b) De te acyleren diaminestikstof kan een N-alkyl- en N-benzylgroep of twee N-benzylgroepen dragen en de andere aminostikstof 1 of 2 waterstofatomen.

1. Het primaire of secundaire amine moet vóór de acylering worden beschermd. Geschikte beschermende groepen zijn (a) tert.butoxycarbonyl (BOC), (b) benzyloxycarbonyl of (c) trifluoracetyl.

2. De N-benzylgroep wordt als in bovenstaande trap (12a) afgesplitst.

(c) Het diamine (al of niet beschermd) wordt op de hoger beschreven wijze geacyleerd en

(d) De aminostikstof beschermende groepen worden op bekende wijzen verwijderd.

- Betreffende het bereiden van verbindingen volgens schema B, waarin Z is NR_3^- en R_3 bij wijze van voorbeeld een N-benzoylgroep, wordt opgemerkt, dat het uitgangs cyclische cyclohexanolderivaat, waarin r is 1, bekend is. Zie R.A. Johnson et al, J.Org. Chem. 35, 622 (1970). Voor verbindingen, waarin r is 2 moeten de uitgangsstoffen worden bereid als aangegeven in schema C.

Schema B

1. In schema B, trap 1, wordt de hydroxylgroep van het uitgangsmateriaal beschermd door behandeling met dihydropyran (P) bij aanwezigheid van een zuur, bijvoorbeeld p-tolueensulfonzuur of zoutzuur, of door behandeling met tert.-butyl(dimethyl)silylchloride of difenyl(methyl)-silylchloride bij aanwezigheid van imidazool en DMF of dergelijke.

2. Behandeling van beschermde alcoholverbinding.

Er zijn verscheidene mogelijkheden:

A. Wanneer R_3 geen waterstof is:

1. De beschermde alcohol kan aan metaalhydride-reduktie op de N-benzoylgroep worden onderworpen, waarbij deze in de N-benzylgroep wordt omgezet.

(a) door behandeling met lithiualuminiumhydride in diethylether of THF bij ca 0°C tot de terugvloei-temperatuur,

(b) door behandeling met diboraan (B_2H_6) in diethylether of THF bij 0°C tot de terugvloei-temperatuur of

(c) door behandeling met natriumdihydrobis-(methoxyethoxy)alumiinaat in diethylether of THF bij ca. 0°C tot terugvloei-temperatuur.

2. De verkregen N-benzylgroep kan reductief worden afgesplitst, waarbij de in de N-H ring beschermde alcohol wordt gevormd, door katalytische hydrogenolyse onder toepassing van 10% palladium-op-koolstof als katalysator in ethanol of methanol, al of niet met een zure katalysator, bijvoorbeeld azijnzuur, perchloorzuur of dergelijke.

3. Wanneer het gewenst is de ene of de andere $-\text{NR}_3$ ringverbinding te vormen, kan de N-H beschermde alcohol N-gealkyleerd of N-geacyleerd worden:

(a) door behandeling met methyl-, ethyl- of propylchloride of -bromide, waarbij de respectievelijke in de $\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -alkylring beschermde alcohol wordt gevormd, bij aanwezigheid van een base, zoals natriumhydride, kaliumhydride of butyllithium in DMF, THF of DMSO_4 ,

(b) door reductieve alkylering onder toepassing van formaldehyde, acetaldehyde of propionaldehyde in methanol bij aanwezigheid van een overmaat natriumcyanboorhydride of

(c) door N-acylering onder toepassing van boven aangegeven methoden.

B. Wanneer R_3 waterstof is:

1. Toepassing van de reductie en afsplitsings-
trappen 1 en 2 in schema B, deel 2A,
2. Bescherming van de verkregen secundaire
aminestikstof onder toepassing van bijvoorbeeld:
 - (a) methaansulfonylchloride of
 - (b) benzoyloxycarbonylchloride.
3. Verwijderen van de bescherming van de
hydroxylgroep in de ring (verwijderen van de P groep) met een
zuur, bijvoorbeeld zoutzuur of p-tolueensulfonzuur, of met
tetra (n-butyl)ammoniumfluoride, en
4. Tosylering, eliminering, epoxydatie,
opening van het epoxyde, vorming van mesylaat, vorming van
diamine, bescherming van amine, en acyleringstrappen als aan-
gegeven in schema A, trappen 7 - 12.

Schema C

Schema C geef een methode aan voor het bereiden
van een 1-azaspiro[5.5]-undecan-9-ol.

1. De 1-azaspiro[5.5]undecaanuitgangsverbinding
kan worden bereid volgens de methode beschreven door H. Hodjat
et al., in J. Hetetocyclic Chem., 9, 1081 (1972).
Deze uitgangsverbinding wordt behandeld met benzoylchloride in
pyridine, waarbij het N-benzoyl-1-azaspiro-[5.5]undecaan,
aangegeven aan het begin van trap 2, wordt gevormd.
2. De N-benzoylverbinding uit trap 1 wordt
gehydrolyseerd met het micro-organisme Sporotrichum sulfurescens
V. Begma (ATCC 7159) volgens een microbiologische oxydatie-
methode, die wordt uitgevoerd zoals beschreven door
R.A. Johnson et al. in J. Org. Chem., 35, 622 (1970)

Schema D

De methode uit schema D kan worden gebruikt
voor het bereiden van verbindingen, waarin Z het bivalente zwavel
(-S), sulfinyl (-S(O)-) of sulfonyl (-S(O)₂-) moet zijn.

1. Het broomalkylthioutgangsmateriaal wordt beschermd (P) door hetzij (a) behandeling met dihydropyran en zuur, bijvoorbeeld p-tolueensulfonzuur of zoutzuur, of (b) ethylvinylether en zuur, bijvoorbeeld dichloorazijnzuur, waarbij de
5 beschermd broomalkylthiol, genoemd aan het begin van trap 2 wordt verkregen.

2. De beschermd broomalkylthiol wordt dan
(a) omgezet in een organo-metaal verbinding door hetzij

10 1. Behandeling met lithium in diethylether of THF bij ca -20° - 0° C (lithiumdraad, dat 0,6 - 1% natrium bevat, verdient de voorkeur) hetzij

2. Behandeling met magnesium in diethylether of THF als oplosmiddel bij ca -20° C tot de terugvloei-
15 temperatuur, waarna

(b) het organometaal beschermd thiol wordt behandeld door druppelsgewijze daaraan het monoethyleenketaal van cyclohexaan-1,4-dion in diethylether of THF toe te voegen bij ca 0° C tot terugvloei-temperatuur, waarbij het ketaal-
20 additieproduct, aangegeven aan het begin van trap 3, wordt gevormd.

3. Het ketaaladditieproduct uit trap 2 wordt behandeld, bijvoorbeeld met zuur, waarbij een met zuur gekatalyseerde afsplitsing van het ketaal of acetaal wordt bereikt
25 en de bescherming van de zwavel wordt opgeheven, onder dehydratieve spirocyclisatie, waarbij het thio-ring-cyclohexanon aangegeven aan het begin van trap 4 wordt gevormd, bijvoorbeeld door

(a) behandeling met p-tolueensulfonzuur in
30 een oplosmiddel, zoals THF, aceton, methanol, ethanol of water bij $0 - 100^{\circ}$ C of

(b) door behandeling met zoutzuur in THF, aceton, methanol, ethanol of water bij ca $0 - 100^{\circ}$ C of

(c) toepassing van andere organische
35 zuren in plaats van de bovengenoemde.

4. Het ketonprodukt uit trap 3 wordt tot de alcohol gereduceerd door hetzij

(a) behandeling met lithiualuminiumhydride in diethylether of THF bij ca 23 °C, hetzij

5 (b) behandeling met natriumboorhydride in methanol of ethanol bij 23 - 80 °C.

5. De alcohol uit trap 4 wordt getoxyleerd door behandeling met p-tolueensulfonylchloride in pyridine bij ca 0 - 20 °C.

10 6. De tosylgroep wordt uit het getoxyleerde produkt uit trap 5 verwijderd door bijvoorbeeld

(a) behandeling met 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undecen-5(DBU) bij ca 80 - 120 °C of

15 (b) behandeling met 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-nonen-5-(DBN) bij ca 80 - 120 °C, waarbij het aan het begin van trap 7 aangegeven cyclische alkeen wordt gevormd.

7. In het cyclische alkeen uit trap 6 wordt de zwavel in de ring eventueel geoxydeerd tot het overeenkomstige sulfoxyde of sulfon en de dubbele binding wordt geepoxydeerd door:

20 (a) behandeling van het cyclische alkeen met m-chloorperoxybenzoezuur (of een ander perzuur als bovengenoemd) in methyleenchloride bij ca -20 tot 23 °C. Andere oplosmiddelen, zoals hexaan, tetrachloorkoolstof, benzeen, 25 chloroform, ethylacetaat en diethylether kunnen bij temperaturen boven het vriespunt ervan worden gebruikt. Andere peroxyzuren, bijvoorbeeld peroxyazijnzuur, peroxybenzoezuur, p-nitroperoxybenzoezuur, monoperoxyftaalzuur, peroxy-laurylzuur, peroxy-trifluorazijnzuur kunnen worden gebruikt in geschikte oplos- 30 middelen,

(b) behandeling met waterig natriummeta-perjodaat, gevolgd door behandeling met meta-chloorperoxybenzoezuur als in bovenstaand deel a),

35 8. Synthese van de beoogde verbindingen Ia,

waarin Z is -S-, -S(O)- of -S(O)₂-, kan worden voltooid door epoxydeopening, mesylering, diaminevorming, aminebescherming en acylering zoals in de trappen 10-12 van Schema A. De oxydevorm van zwavel (thioether, sulfoxyde of sulfon) kan op bekende wijze worden bereikt net vóór de uiteindelijke acylering. Zie "Organic Chemistry of Sulfur" door S. Oae, Plenum Press, N.Y. en Londen (1977).

Schema E

1. De methoden volgens schema E verdienen de voorkeur voor de bereiding van tussenprodukten van verbindingen volgens de uitvinding, waarin Z is NR₃. In schema F, trap 1, wordt de benzeenring van het uitgangsamine omgezet in het niet-geconjugeerde dieen door reductie met natrium of lithium in refluxende ammoniak bij aanwezigheid van een ether co-oplosmiddel.

2. Het dieen-amine wordt in het sulfonamide omgezet door behandelen met methaansulfonylchloride bij aanwezigheid van triethylamine in methyleenchloride bij 0° - 23 °C.

3. Het sulfonamide wordt gecycliseerd door behandelen met een zuur in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld (a) behandelen met trifluormethaansulfonzuur in benzeen, diethylether of methyleenchloride bij 0 - 23 °C.

Het kan van voordeel zijn de methaansulfonylgroep in dit stadium van de synthese te verwijderen (zie onderstaande trap 4) ofwel de methaansulfonylgroep intact te laten als stikstofbeschermende groep en verder te gaan met epoxydatie, epoxydeopening, mesylaatvorming en diaminevorming zoals in schema A, trappen 9-11. Op dit punt wordt de methaansulfonylgroep van het sulfonamidediamine, onder geschikte bescherming van eventuele diamine N-H bindingen, verwijderd (zie onderstaande trap 4) en, indien nodig wordt de gevormde N-H binding beschermd, bijvoorbeeld met een tert.butyloxycarbonylgroep. De bescherming van het te acyleren stikstofatoom wordt vervolgens opgeheven, bijvoorbeeld door hydrogeneren over een katalysator van palladium op houtskool in ethanol, wanneer de beschermende

benzylgroep is gebruikt, gevolgd door acylering als hoger beschreven. Wanneer R_3 geen waterstof is, wordt R_3 op dit punt ingevoerd door N-alkylering of N-acylering als boven beschreven in schema B. Ten slotte wordt eventueel nodige opheffing van de stikstofbescherming uitgevoerd waarbij een 1-azaspiro-amino-amide volgens de uitvinding wordt verkregen.

4. Verwijdering van de methaansulfonylgroep in elk der in bovenstaande trap 3 genoemde gevallen wordt uitgevoerd door reactie met natriumdihydrobis(2-methoxyethoxy)-aluminaat in benzeen, toluen of xyleen als oplosmiddel bij 23°C tot terugvloei-temperatuur.

De methode van de schema F verdient de voorkeur voor het bereiden van bepaalde 1-thiaspiro-alkeentussenprodukten:

Schema F

1. Reductie tot het ongeconjugeerde dieen onder toepassing van lithium- of natriummetaal in vloeibare ammoniak bij aanwezigheid van ethanol al of niet met een ether (diethylether of THF) als co-oplosmiddel bij -78°C tot terugvloei-temperatuur.

2. Spirocyclisering door verwarmen met een zure katalysator, zoals zoutzuur, p-tolueensulfonzuur of trifluor-methaansulfonzuur of dergelijke al of niet met een oplosmiddel, zoals DMF, THF, N,N-dimethylsulfoxyde (DMSO) of benzeen.

Schema G

De methode van schema G wordt gebruikt voor het bereiden van 1-oxaspiro-alkeen-tussenprodukten voor het bereiden van verbindingen volgens de uitvinding waarin Z zuurstof is en p 0 en n 3 zijn:

1a. De beschermde broomalkanol wordt omgezet in een organometaalverbinding met

a) lithiumdraad bij -20°C tot 23°C in diethylether (Et_2O) of THF, of

b) met tert.butyllithium bij -78°C in Et_2O of THf.

1b. Aan het in trap 1a bereide lithiumreagens wordt 2-cyclohexeen-1-ol in Et_2O of THF toegevoegd bij -78°C tot terugvloei temperatuur.

2. De beschermende acetaalgroep wordt verwijderd door milde zure hydrolyse met:

- a) een ionenuitwisselaarhars (Dowex-50-WX8) in methanol bij ca 23°C of
- b) een mengsel van ethanol, water en zoutzuur in een volumeverhouding van 57,6 : 38,6 : 3,8 bij ca. 23°C .

3. Spirocyclisering onder toepassing van een zure katalysator, zoals p-tolueensulfonzuur, zoutzuur of trifluormethaansulfonzuur, zonder oplosmiddel bij $23^\circ - 120^\circ\text{C}$ of met een oplosmiddel zoals DMF, THF, benzeen of DMSO bij 23°C tot terugvloei temperatuur.

Schema H

De methode uit schema H wordt gebruikt voor het bereiden van 1-azaspiro-alken-tussenprodukten voor het bereiden van verbindingen volgens de uitvinding, waarin Z NR_3 is en p 0 en n 3 zijn:

1a. De beschermde broomalkanol wordt omgezet in een organometaalverbinding met

- a) lithiendraad bij -20° tot 23°C in diethylether (Et_2O) of THF, of
- b) met tert.butyllithium bij -78°C in Et_2O of THF.

1b. Aan het in trap 1a bereide lithiumreagens wordt bij -78°C tot terugvloei temperatuur 2-cyclohexeen-1-ol in Et_2O of THF toegevoegd.

2. Zuur gekatalyseerde azaspirocyclisering met zuren, zoals p-tolueensulfonzuur, broonwaterstofzuur of trifluormethaansulfonzuur, al of niet met een oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, THF of benzeen.

3. Reduktieve afsplitsing van methaansulfonyl in

het gewenste stadium, zoals in de trappen 3 en 4 van schema E.

Schema I

De methode van schema I wordt gebruikt voor
 5 het bereiden van 1-thiaspiro-alkeentussenprodukten voor het
 bereiden van verbindingen volgens de uitvinding, waarin Z
 S, SO of SO₂ is en p 0 en n 3 zijn:

1a. De beschermde broomalkanol wordt omgezet
 in een organometaalverbind met
 10 a) lithiumdraad bij -20 ° tot 23°C in di-
 ethylether (Et₂O) of THF, of
 b) met tert.butyllithium in -78 °C in Et₂O
 of THF.

1b. Aan het in trap 1a bereide lithiumreagens
 15 wordt bij -78 °C tot terugvloei temperatuur 2-cyclohexeen-1-ol
 in Et₂O of THF toegevoegd.

2. De beschermende groep wordt afgesplitst
 door:
 20 a) roeren in methanoloplossing bij aan-
 wezigheid van een zuur reagerende hars,
 zoals Dowex-50-WX8 hars of een andere
 zuur reagerende katalysator zoals zout-
 zuur, p-tolueensulfonzuur of broomwater-
 stofzuur in azijnzuur, methanol of ethanol,
 25 of door
 b) behandelen met boortrifluoride-etheraat
 in azijnzuur.

3. Spirocyclisering met zuren, zoals p-tolueen-
 sylfonzuur, zoutzuur of trifluormethaansulfonzuur, al of niet
 30 in een oplosmiddel zoals methanol, ethanol, THF of DMF.

De gecycliseerde alkenen, die met de methoden
 uit de schema's E-I zijn verkregen, worden verder in reactie
 gebracht door epoxydatie, epoxyde-opening, mesylaatforming,
 diaminevormen, aminebescherming en acyleringstrappen zoals
 35 beschreven in schema A, trappen 9-12 en schema F, trappen 7 en 8.

De verbindingen, die de stikstofhoudende groepen op de plaatsen 1 en 2 van formule 1 in een cis-orientatie bezitten, worden bereid door toepassing van

- (1) methoden als hier beschreven voor het vormen van de Z-houdende ring,
- (2) methoden beschreven in de hoger genoemde Amerikaanse octrooiaanvragen 06/252.535 en 06/252.536 voor het vormen van de cis-ciamineorientatie en
- (3) methoden als hier beschreven voor het acyleren van de cis-diaminen.

De cis-verbindingen worden omvat door de algemene formule 1, waarin m, n, p, A, E, R, R₁, R₂, X, Y en Z de hoger aangegeven betekenis hebben.

- De verbindingen met de formule 1, waarin E tweewaardige zwavel moet zijn, worden bereid volgens methoden beschreven in de bovengenoemde Amerikaanse octrooiaanvragen 06/252.535 en 06/252.536.

- De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kunnen in de tabletten, capsules, oraal toe te dienen vloeibare preparaten in geschikte vloeibare dragers, steriele preparaten in geschikte vloeibare dragers voor intramusculaire en intraveneuze toediening, zetpillen en steriele droge preparaten voor de extemporane bereiding van steriele injecteerbare preparaten in een geschikte vloeibare drager. Geschikte vaste verdunningsmiddelen of dragers voor de vaste orale preparaten zijn lipiden, carbohydraten, proteïnen en anorganische vaste stoffen, bijvoorbeeld zetmeel, sucrose, lactose, kaolien, di-calciumfosfaat, gelatine, acaciagom, maisstroop, maiszetmeel, talk en dergelijke. Capsules, zowel harde als zachte, worden afgevuld met de amino-amide bestanddelen in combinatie met geschikte verdunningsmiddelen en excipientia, bijvoorbeeld eetbare oliën, talk, calciumcarbonaat en dergelijke en ook calciumstearaat. Vloeibare preparaten voor orale toediening worden bereid in water of waterige dragers, die met voordeel suspendeermiddelen bevatten, bijvoorbeeld methylcellulose, acaciagom,

polyvinylpyrrolidon, polyvinylalcohol en dergelijke.

In geval van injecteerbare vormen, moet het injecteerbare
preparaat steriel zijn en dermate vloeibaar, dat het gemak-
kelijk door de injectiespuit gaat. Dergelijke preparaten moeten
5 steriel zijn onder de bereidings- en opslagomstandigheden en
bevatten gewoonlijk naast het voornaamste oplosmiddel of
suspenseervloeistof, verduurzamingsmiddelen met bacteriostatische
en fungistatische werking, bijvoorbeeld parabenen, chloor-
butanol, benzylalcohol, fenol, thimerosal en dergelijke. In
10 vele gevallen verdient het de voorkeur osmotisch werkzame
middelen op te nemen, bijvoorbeeld suikers of natriumchloride
in isotone concentraties. Draggers zijn onder andere plantaardige
oliën, ethanol, polyolen, bijvoorbeeld glycerol, propyleen-
glycol, vloeibare polyethyleenglycol en dergelijke. Alle vaste
15 preparaten voor latere extemporane bereiding van steriele in-
jecteerbare preparaten worden gesteriliseerd, bij voorkeur door
blootstelling aan een steriliserend gas, bijvoorbeeld
ethyleenoxyde. De bovengenoemde draggers, verdunningsmiddelen,
excipientia, verduurzamingsmiddelen, isotone middelen en
20 dergelijke vormen de farmaceutische middelen, die de preparaten
voor systemische toediening geschikt maken.

Farmaceutische eenheidsdoseringsvormen
volgens de uitvinding bevatten gewoonlijk ca 0,5 - 350 mg werk-
zaam bestanddeel per eenheidsdoseringsvorm, die zoals gezegd
25 in de vorm kunnen verkeren van een half-vast of vast, topisch,
oraal of rectaal preparaat, vloeibaar oraal preparaat, of
injecteerbaar preparaat met inbegrip van vloeibare preparaten
en vaste droge preparaten voor extemporane reconstitutie tot
een vloeibaar injecteerbaar preparaat. Voor systemische
30 toediening bedraagt de dosis gewoonlijk ca 0,01 mg/kg tot
ca 5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doseringsvormen, die voor de meest toepassingen de
voorkeur verdienen, liggen tussen 0,05 en 2,0 mg/kg lichaams-
gewicht. Bij een topisch, halfvast smeersel kan de concentratie
35 aan werkzaam bestanddeel 0,2 - 10%, bij voorkeur 0,5 - 5% in

een drager, zoals een farmaceutische crèmebasis, bedragen.

De farmaceutische eenheidsdoseringsvormen verkeren bijvoorkeur in een vorm die geschikt is voor systemische toediening.

5 De meeste verbindingen met de formule 1 hebben een ED_{50} van minder dan ca. 75 mg/kg s.c. bij standaard analgetische proeven op laboratorium dieren, zoals kronkelproeven door kneep in of tik op de staart of met zoutzuur of lucht en sommigen hebben een ED_{50} van minder dan 10 mg/kg (s.c.) bij
10 deze proeven, terwijl zij tegelijkertijd zeer hoge waarden (meer dan 250 mg/kg s.c.) vertonen bij de naloxon springproef en dus tot een duidelijk geringere neiging tot verslaving leiden dan de als standaard gebruikte, in de handel verkrijgbare analgetica. De methoden, die worden gebruikt voor het bepalen van
15 deze eigenschappen zijn die volgens Way et al., (E.L. Way et al., "Simultaneous Quantitative Assessment of Morphine Tolerance and Physical Dependence", J. Pharmacol. Exp. Ther., 167, blz. 1-8 (1969)) en Saalens et al., (J.K. Saalens et al., The Mouse Jumping Test - A Simple Screening Method to Estimate
20 the Physical Dependence Capacity of Analgesics", Arch. Int. Pharmacodyn., 190, blz. 213-218 (1971)). Statistische (ED_{50} waarden) en 95% betrouwbaarheidsgrenzen zijn berekend met de methode van Spearman en Karber (D.J. Finney, "Statistical Methods in Biological Assay" Hafner Publ. (1952)).

25 Verbindingen met de formule 1 die de voorkeur verdienen, hebben een lage analgetische ED_{50} (minder dan ca 10 mg proefverbinding/kg lichaamsgewicht bij subcutane toediening) bij standaard proeven op laboratoriumdieren en hebben tegelijkertijd een hoge ED_{50} (meer dan 250 mg/kg s.c.) bij de
30 naxolon springproef, waaruit het praktisch vrij zijn van verslaving blijkt. Bekende analgetische middelen, zoals morfine en methadon, vertonen weliswaar analgetische ED_{50} waarden van minder dan 2 mg/kg s.c. bij de hoger genoemde analgetische proeven, maar leiden veel sneller tot verslaving, zoals blijkt
35 uit de betrekkelijk lage naloxon ED_{50} springwaarden, die tussen

12 - 30 mg/kg s.c. liggen. Andere verbindingen volgens de uitvinding hebben weliswaar een lagere analgetische werking (ED₅₀ tot ca 75 mg/kg s.c.) bij deze standaardproeven, maar ook deze leiden niet zo tot verslaving als de bekende pijnstillers.

In de hierna volgende voorbeelden staat Hg voor kwik, CH₂Cl₂ voor methyleenchloride-oplosmiddel, betekent K₂CO₃, MgSO₄ of Na₂SO₄ dat de organische laag boven watervrije vormen van deze zouten werd gedroogd, DBN voor 1,5-diazobicyclo[4.3.0]non-5-een, dlc voor dunne laag chromatografie, Na₂SO₃ voornatriumsulfiet, NaHCO₃ voor natriumbicarbonaat, DMSO voor dimethylsulfoxyde, Skellysolve B (of Skelly B) voor een oplosmiddel hoofdzakelijk bestaande uit n-hexaan met een kpt. 60 - 68 °C (Merck Index, Ninth Edition (1976), blz. 1106), Et₂O voor diethylether, MeOH voor methanol, THF voor tetrahydrofuran, H₂O voor water, CHCl₃ voor chloroform, brine voor een verzadigde waterige natriumchlorideoplossing, DMF voor N,N-dimethylfosamide, Et₃N voor triethylamine, HRMS voor hoge resolutie massaspectrum, EtOAc voor ethylacetaat, Gc (of g.c.) voor gaschromatografie en GLPC voor gaschromatografie in de vloeibare fase.

Voorbeeld I

(+)-(5α, 7α, 8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

Trap A

8-[3-(1-ethoxyethoxy)propyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

In een oven-gedroogde 2 liter drie halsrond-bodem voorzien van een toevoertrechter, lage temperatuurthermometer, magnetisch roerstaafje, stikstofinlaat en septum, werd 12,03 g (1,79 gramatoom) lithium (0,3 cm lithiumdraad, dat 0,6% natrium - Lithium Corporation of America - onder een stikstofstroom in stukjes van 2,5 cm) gebracht in 1 liter

droge diethylether (Verse voorraden watervrije ethylether werden zonder verder drogen gebruikt). Daarna werd 161 g (0,76 mol) ethyl 3-broompropylaceetaldehyde acetaal (J. Org. Chem. 37, 1947 (1972), P.E. Eaton et al) als volgt toegevoegd.

5 Een hoeveelheid van ca. 25 ml (zuiver) werd toegevoegd en de temperatuur van het reactiemengsel werd gecontroleerd. Toen de temperatuur 28 °C bereikte, werd de reactiekolf ondergedompeld in een koelbad van droog ijs en tetrachloorkoelstof (ca -20 °C) en de toevoegsnelheid van de rest van het bromide werd zodanig

10 geregeld, dat een reactietemperatuur van ca. -5 tot 0 °C gehandhaafd bleef. Na afloop van de bromidetoevoeging werd het reactie mengsel 1 uur bij ca -20 °C geroerd en vervolgens via een canule (spuit en naald) overgebracht in een oven gedroogde 3 liter driehalsrondbodem, voorzien van een toevoerrechtter,

15 magnetisch roerstaafje en stikstofinlaat, en uitwendig gekoeld in een ijs-waterbad, waarbij het ethoxyethoxypropyllithium tussenproduct werd verkregen.

Aan het hoger genoemde met lithium behandelde tussenprodukt werd druppelsgewijze een oplossing van 85,8 g (0,55 mol) 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decaan in 1 liter verse,

20 droge diethylether in ca. 2,5 uur toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel liet men langzaam tot kamertemperatuur opwarmen, waarna men het uitgoot in 2 liter ijskoude, halfverzadigde, waterige ammoniumchlorideoplossing. De fasen werden gescheiden

25 en de waterige fase werd geextraheerd met 1 liter diethylether. De etherlagen werden gecombineerd, met brine-oplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en daarna werd het etheroplosmiddel onder verlaagde druk verwijderd, waarbij, na 14 uren drogen op 45 °C, (0,25 mm Hg) 142,14 g lichtgele olie overbleef,

30 het hoger genoemde decan-8-olacetaaltussenprodukt, dat voldoende zuiver was voor toepassing in de volgende trap. Een klein monster van de genoemde olie werd onder verlaagde druk gedestilleerd, waarbij men een zuiverder stof verkreeg met een kpt. van 135 - 140 °C (0,01 mm Hg). Het kernmagnetische resonantie-

35 spectrum (onder toepassing van CDCl₃ als oplosmiddel) was in

overeenstemming met de hoger genoemde decan-8-olacetaal-
verbinding.

Trap B

5 1,4,9-Trioxadispiro[4.2.4.2]-tetradecaan.

Aan een oplossing van 142 g (0,52 mol) ruw
decan-8-olacetaal uit trap A in 1 liter methanol werd 50 g
zure hars (Dowex[®] 50W-X8, korrelgrootte 0,074 - 0,037 mm)
10 toegevoegd en het mengsel werd 2,5 uur bij kamertemperatuur
geroerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd over filterhulp-
middel (Celite) en het filtraat werd ingedampt, waarbij na
16 uren drogen bij 55 °C (0,25 mm Hg), 108,1 g (opbrengst 96%)
ruw dioltussenprodukt overbleef, dat voldoende zuiver was voor
15 de volgende omzetting. Het KMR was in overeenstemming met het
verwachte tussenprodukt.

Aan een oplossing van 108 g (0,5 mol) van de
hoger genoemde ruwe diol, gemengd met 116,3 g (1,15 mol) tri-
ethylamine in 2 liter methyleenchloride en op 0 °C gekoeld in
20 een ijsbad, werd in 2 uren druppelsgewijze een oplossing toege-
voegd van 65,8 g (0,575 mol) methaansulfonylchloride in 500 ml
methyleenchloride. Na voltooiing van de toevoeging werd het
reactiemengsel 16 uren geroerd (het ijs werd niet aangevuld)
en daarna eenmaal met water gewassen, boven magnesiumsulfaat
25 gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd.

Het ruwe produktresidu werd bij verlaagde druk
gedestilleerd, waarbij men 77,6 g waterheldere vloeistof
verkreëg, die bij staan bij kamertemperatuur kristalliseerde,
kpt. 84 - 87 °C (0,7 mm Hg), smp. 48 - 40 °C. Het KMR was
30 consistent met de hier genoemde tetradecaanketalverbinding.

Trap C

1-Oxaspiro[4.5]decan-8-on

35 Aan een oplossing van 75,5 g (0,38 mol) ketaal-

tetradecaan uit trap B in 400 ml tetrahydrofuran (THF) werd 300 ml 5% waterig perchloorzuur toegevoegd en het mengsel werd 18 uren op 70 °C verwarmd. Het verkregen reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en werd verdeeld over 1,5 liter
 5 verzadigde, waterige natriumbicarbonaatoplossing en 1 liter diethylether. De vloeibare fasen werden gescheiden en de waterige fase werd eenmaal met ethylether geëxtraheerd. De etherfasen werden samengevoegd, met brine-oplossing gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd,
 10 waarbij als residu 53,9 g (opbrengst 92%) kleurloze vloeistof overbleef, die blijkens gaschromatografie (GC) 9% uitgangsketaal bevatte. Het KMR was in overeenstemming met de genoemde decan-8-onverbinding, maar vertoonde de onzuiverheidspiek voor ketaal bij 3,93 ppm. Dit ruwe keton/ketaal werd zonder verdere
 15 zuivering voor verdere omzetting gebruikt.

Een deel van dit ruwe keton/ketaal werd bij verlaagde druk gedestilleerd, kpt. 77 - 84 °C/ 0,8 mm Hg).

Trap D

20 1-Oxaspiro[4.5]decan-8-ol, 4-methylbenzeensulfonaat

Aan een suspensie van 4,7 g (0,116 mol) lithiumaluminiumhydride in 600 ml droge ethylether werd een oplossing van 53,9 g (0,35 mol) 1-oxaspiro[4.5]decan-8-on uit
 25 trap C in 225 ml droge ethylether toegevoegd onder zachte refluxen. Hierna werd het reactiemengsel 0,5 uur bij kamertemperatuur geroerd en afgeschikt door het druppelsgewijs toevoegen van 10 ml ethylacetaat, gevolgd door achtereenvolgens 4,7 water, 4,7 ml 15% waterig natriumhydroxyde en 14,1 ml water.
 30 Het verkregen mengsel werd gefiltreerd. De filterkoek werd met diethylether gewassen en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd waarbij 52,3 g lichtgele vloeistof overbleef (van gereduceerd keton; ruwe alcohol), die zonder verdere zuivering werd gebruikt. Het KMR was in overeenstemming met de structuur
 35 van het gereduceerde keton.

Aan een oplossing van 51,3 g (0,32 mol) van bovengenoemd ruw alcoholreductieprodukt, op -17°C gekoeld, in 700 ml droog pyridine, werd een oplossing van 69 g (0,36 mol) p-tolueensulfonylchloride in 400 ml droog pyridine (oplossing
 5 gekoeld op 0°C) toegevoegd en het verkregen mengsel werd 110 uren bij -17°C weggezet.

Pyridine werd in vacuo verwijderd en het residu werd over ethylether en water verdeeld. De waterige fase werd tweemaal geëxtraheerd met ethylether.
 10 De gecombineerde vloeibare ethyletherfasen werden tweemaal geëxtraheerd met ijskoud 5% waterig zoutzuur, eenmaal met verzadigd waterig natriumbicarbonaat, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel werd in vacuo bevrijd, waarbij 79 g (opbrengst 80%) in de titel genoemd 4-methylbenzeensulfonaat
 15 als witte vaste stof overbleef.

Een klein monster van dit vaste sulfonaat werd tweemaal omgekristalliseerd in diethylether; smp. $82 - 84^{\circ}\text{C}$. Het KMR van de vaste stof was in overeenstemming met de in de titel genoemde 4-methylbenzeensulfonaatverbinding.
 20 Elementair analyse
 Berekend voor $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$: C, 61,91; H, 7,14; S, 10,33
 Gevonden % : C, 61,64; H, 7,35; S, 10,24.

Trap E
 25 1-Oxaspiro[4.5]dec-7-een

Een mengsel van 79,0 g (0,27 mol) 1-oxaspiro-
 [4.5]decan-8-ol, 4-methylbenzeensulfonaat (tosylaat) uit
 trap D en 50 g (0,33 mol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-5
 30 (DBU) werd 8 uren op 100°C verwarmd. Het reactiemengsel werd op kamertemperatuur gekoeld en verdeeld over 600 ml water en 200 ml diethylether. De vloeibare fasen werden gescheiden. De waterige fase werd tweemaal geëxtraheerd, telkens met 200 ml ethylether en de etherfasen werden gecombineerd, tweemaal met
 35 10% waterig zoutzuur, eenmaal met verzadigd waterig

natriumbicarbonaat, en eenmaal met pekkel gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel bij normale druk op een stoombad, bevrijd door een 30 cm Vigreuxkolom.

Het aldus verkregen ruwe produkt werd bij verlaagde druk gedestilleerd, waarbij men 23,8 g (opbrengst 64%) in de ondertitel genoemde dec-7-een-verbinding verkreeg; kpt. 62 - 63 °C (3,25 mm Hg). Het KMR was in overeenstemming met de in de ondertitel genoemde verbinding.

Elementaire analyse

Ber. voor $C_9H_{14}O$: C, 78,21; H, 10,21
Gevonden % : C, 77,80; H, 10,21.

Trap F

(+)-(1'α,3'β,6'α)-dihydrospirofuran-2-(3H), 3'-[7]-oxabicyclo-
[4.1.0]heptaan-(isomeer B, cis) en
(+)-(1'α,3'α,6'α)-dihydrospirofuran-2-(3H), 3'-[7]-oxabicyclo-
[4.1.0]heptaan-(isomeer A, trans)

Aan een oplossing van 20,0 g (0,145 mol) 1-oxa-
spiro[4.5]-dec-7-een in 200 ml dichloormethaan werd in ca. 2,5 uur druppelsgewijze een oplossing van 32,3 g (ca. 0,16 mol) m-chloorperoxybenzoezuur (80 - 90%, Aldrich) in 600 ml dichloormethaan toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd waarna 100 ml 10% waterig natriumbisulfaat werd toegevoegd. Na 1 uur roeren gaf het reactiemengsel een negatieve reactie op zetmeel-jodium. Het reactiemengsel werd twee keer met telkens 1 liter hal verzadigde natriumbicarbonaatoplossing gewassen, boven natriumsulfaat en natriumcarbonaat droogd waarna het oplosmiddel in vacuo werd verwijderd bij kamertemperatuur, waarbij 21,0 g lichtgele vloeistof overbleef. Analyse van dit vloeibare mengsel door gasvloeistofchromatografie (GLPC) toonde aan, dat het uit een 45 : 55 gew./gew. mengsel van isomeer A en isomeer B bestond. De GLPC analyse werd uitgevoerd onder toepassing van een 3% SE-30 kolom. Aan isomeer A werd de trans epoxyde- en

aan isomeer B de cis epoxyde-configuratie toegeschreven op basis van chemische omzetting in een produkt met bekende stereochemie.

5 Van het vloeibare mengsel werd 1 g verwijderd en de rest werd zonder verdere zuivering voor de volgende reacties gebruikt.

De hoger genoemde 1 g werd gechromatografeerd over 170 g 40-63 micron silicagel (Merck) onder elutie met een mengsel van 20% ethylacetaat en 80% benzeen, waarbij men 170 mg
10 zuiver isomeer A verkreeg en 220 mg zuiver isomeer B samen met nog gemengde fracties.

Isomeer A : KMR in overeenstemming met het genoemde isomeer A.
Elementair analyse

Ber. voor $C_9H_{14}O_2$: Mol.gew. 154,0994
15 Gevonden : 154,0985

Isomeer B : KMR in overeenstemming met het genoemde isomeer B.
Elementair analyse

Ber. voor $C_9H_{14}O_2$: Mol.gew. 154,0994
20 Gevonden : 154,0988

Trap G

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-1- $\overline{8}$ - $\overline{7}$ ethyl(fenylmethyl)amino $\overline{7}$ -1-oxaspiro-
 $\overline{4.5}$ dec-yl $\overline{7}$ -pyrrolidine (isomeer A)
(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-1- $\overline{7}$ - $\overline{7}$ methyl(fenylmethyl)amino $\overline{7}$ -1-oxaspiro-
25 $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ -pyrrolidine (isomeer C)

Een oplossing bestaande uit 10,0 g (ca. 65 mmol) van een mengsel van de cis- en trans-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ decan-7-
oxyden uit trap F, 17,42 g (0,14 mol) benzyl(methyl)amide en
30 6 ml water werd 18 uren op 90 °C verwarmd. Men liet het reactie-
mengsel afkoelen tot kamertemperatuur en verdeelde het over
10% waterige natriumhydroxydeoplossing en dichloormethaan.
Na fasescheiding werd de waterige laag eenmaal met dichloor-
methaan geextraheerd. De organische vloeistoffen werd samengevoegd,
35 boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd.

Het ruwe vloeibare residu werd bij verlaagde druk gedestilleerd, waarbij men 9,5 g verkreeg van een mengsel van aminoalcoholen als een waterheldere viskeuze olie, kpt. 150 - 160 °C (0,005 mm Hg).

5 Aan een oplossing van 9,0 g (34 mmol) van het
bovenstaande mengsel van amino en alcohol en 4,1 g (37,3 mmol)
triethylamine in 125 ml dichloormethaan, gekoeld op 0 °C, werd
druppelsgewijze een oplossing toegevoegd van 4,3 g (37,3 mmol)
10 methaansulfonylchloride in 50 ml dichloormethaan. Na afloop
van de toevoeging werd het mengsel 1 uur bij 0 °C geroerd en
daarna overgebracht in een scheitrechter. Het verkregen mengsel
werd eenmaal met water gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd
en van oplosmiddel in vacuo bij kamertemperatuur bevrijd,
15 waarbij men 13,8 g ruw methaansulfon (mesylaat) tussen-produkt
verkreeg.

Het ruwe mesylaattussenprodukt werd behandeld
met 31,5 g (0,44 mol) pyrrolidine en 13 ml water en het verkregen
mengsel werd 16 uren aan een terugvloeikoeler op 65 °C verwarmd.
Overmaat pyrrolidine werd op een rotatieverdamer verwijderd
20 en het residu werd verdeeld over 10% waterig natriumhydroxyde
en dichloormethaan. De waterige laag werd eenmaal met dichloor-
methaan geextraheerd. De organische lagen werden samengevoegd,
boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuum
bevrijd, waarbij 9,8 g gele olie overbleef. Blijkens dunnelaag-
25 chromatografie van het ruwe produkt bestond het uit een mengsel
van ten minste 3 diamine-isomeren.

Het ruwe produkt werd gechromatografeerd
over 1 kg 40 - 63 micron silicagel (Merck) onder elutie met
een mengsel van ammoniak, methanol en ethernol (v/v 0,8:7,2:92).
30 De fracties, die zuivere isomeren bevatten werden samengevoegd,
waarbij men 2,1 g isomeer A, 2,5 g isomeer C en 1,5 g mengsel
van isomeer A, B en C verkreeg.

Isomeer A : Het KMR was in overeenstemming met het genoemde
isomeer A.

35

Massaspektrum (m/e) 328 (M^+), 244 ($M^+ CH_2 = CCH_2CH_2CH_2O$)

166 ($CH_2(CH_2)_3N = CHCH = C(CH_2)_3O$)

5 160 ($CH_2 = CHCH = N(CH_3)CH_2C_6H_5$)

Isomeer C : Het KMR was in overeenstemming met het genoemde isomeer C.

Massa spectrum : (m/e) 328 (M^+),

10 216 ($C_6H_5CH_2N(CH_3) = CHCH = C(CH_2)_3O$)

en

10 ($CH_2 = CHCH = N(CH_2)_3CH_2$).

Trap H

15 (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-oxaspiro [4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

Aan een oplossing van 2,0 g (6,1 mmol) isomeer A uit trap G in 100 ml absolute ethanol werd 2,0 g 10% palladium op koolstof toegevoegd en het mengsel werd in een Parr-apparaat geschud onder een waterstofdruk van 220 kPa, waarbij de N-benzyl beschermende groep werd verwijderd. Toen geen waterstof meer werd opgenomen, werd het reactiemengsel gefiltreerd over (Clite). De filterkoek werd met verscheidene porties ethanol gewassen en het filtraat werd in vacuo ingedampt, waarbij na drogen onderhoog vacuum 1,3 g van het gedebenzyleerde aminetussen-
20 produkt (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-methyl-7-(1-pyrrolidiny)-1-oxaspiro-[4.5]decan-8-amine als kleurloze olie achterbleef.

Aan een oplossing van 0,75 g (362 mmol) 3,4-dichloorfenylazijnzuur in 25 ml droog tetrahydrofuran werd
30 ineens 0,59 g (3,62 mmol) 1,1-carbonyldiimidazool toegevoegd en het verkregen mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Een oplossing van 0,75 g (3,15 mmol) van het hoger verkregen gebenzyleerde diamine werd in 20 ml droog THF druppelsgewijze
35 toegevoegd en het mengsel werd 18 uren bij kamertemperatuur

geroerd. THF werd op een rotatieverdamer verwijderd en het residu werd verdeeld over ethylether en water. De vloeibare fasen werden gescheiden en de vloeibare etherfase werd eenmaal met water en eenmaal met brine gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroegd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd, waarbij 1,25 g witte, wasachtige vaste stof overbleef.

Het ruwe amino-amideprodukt werd tweemaal gekristalliseerd in acetonitril, waarbij men 0,8 g (opbrengst 54%) verkreeg van de in de titel genoemde verbinding, smp. 105,5-106,5°C. Het KMR en infrarood spectrum (IR) waren in overeenstemming met de genoemde verbinding.

Elementaire analyse

Bar. voor $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_2$: C, 62,11; H, 7,11; Cl, 16,67; N, 6,59%
 Gevonden : C, 62,06; H, 7,19; Cl, 16,58; N, 6,39%

Röntgenkristallografie van de in de titel genoemde verbinding bevestigde de regio- en stereochemische structuur.

Het monohydrobromide van de in de titel genoemde verbinding werd bereid door diethylether-broomwaterstofzuur toe te voegen aan de vrije base in diethylether. Het verkregen neerslag werd verzameld en omgekristalliseerd in een mengsel van methanol en diethylether, waarbij men witte microkristallen, smp. 209-210 °C, verkreeg van het monohydrobromide van de in de titel genoemde verbinding.

Elementaire analyse

Bar. voor $C_{22}H_{31}N_2O_2Cl_2Br$: C, 52,18; H, 6,17; N, 5,53; Cl, 14,00; Br, 15,78.
 Gevonden : C, 51,91; H, 6,20; N, 5,51; Cl, 13,92; Br, 15,69.

Een methode, die de voorkeur verdient voor het bereiden van de in de titel van voorbeeld I, deel H genoemde verbinding, is de volgende. Het epoxyderen van 1-oxaspiro[4.5]dec-7-een wordt uitgevoerd onder toepassing van m-chloorperoxybenzoezuur in diethyletheroplosmiddel, waarbij men een mengsel verkrijgt van epoxyden verrijkt aan (1'α,3'β,6'α)isomeer.

Dit epoxydenmengsel werd volgens trap 10 van schema A in reactie gebracht met pyrrolidine, waarbij een pyrrolidinylalcohol wordt gevormd. Dit tussenprodukt wordt volgens trap 11 uit schema A omgezet in het mesylaat, dat vervolgens in reactie wordt gebracht met benzyl(methyl)amine. Het verkregen diamine-
 mengsel wordt gebenzyleerd volgens trap 12a of 12b van schema A en op de hoger beschreven wijze geacyleerd. Het in de titel van voorbeeld I, deel H genoemde produkt wordt gezuiverd door herkristallisatie uit acetonitril.

Voorbeeld II

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-4-broom-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzamide

Aan een oplossing van 0,54 g (2,28 mmol) gebenzyleerd diamine uit trap H van voorbeeld I en 0,28 g triethylamine in 35 ml droge diethylether werd druppelsgewijze een oplossing van 0,55 g (2,5 mmol) 4-broombenzoylchloride in 25 ml droge diethylether toegevoegd. Na afloop van de toevoeging werd het reactiemengsel 3 uren bij kamertemperatuur geroerd en daarna over water en ethylacetaat verdeeld. De fasen werden gescheiden en de organische vloeibare base werd eenmaal met water en eenmaal met brine gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd, waarbij 1,0 g wit poeder overbleef. Dit werd tweemaal omgekristalliseerd in acetonitril waarbij 0,7 g (opbrengst 74%) in de titel genoemd amino-amide als witte kristallen werd verkregen. Smpt.: 181 - 185°C (ontl.). De KMR, IR en massa spectrumanalyses waren in overeenstemming met het genoemde produkt.

Elementair analyse

Ber. voor C₂₁H₂₉BrN₂O₂ : C, 59,85; H, 6,94; N, 6,65; Br. 18,96%
 Gevonden : C, 59,77; H, 7,00; N, 6,69; Br. 19,10%.

Voorbeeld III

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[8-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-7-yl]benzeenaceetamide en het monohydrochloride-methanolsolvaat ervan.

5

Aan een oplossing van 2,4 g (7,31 mmol) diamine, isomeer C, trap G van voorbeeld I, in 100 ml absolute ethanol werd 2,4 g 10% palladium-op-koolstof toegevoegd en het verkregen mengsel werd onder een waterstofdruk van 225 kPa in een Parr-apparaat geschud waardoor het amine werd gebenzyleerd. Nadat geen waterstof meer werd opgenomen werd het verkregen reactiemengsel gefiltreerd. De filterkoek werd grondig met absolute ethanol gewassen en het filtraat werd in vacuo ingedampt, waarbij 1,6 gebenzyleerd isomeer A amine overbleef als een kleurloze olie.

15

Aan een oplossing van 0,8 g (3,86 mmol) 3,4-dichloorfenylazijnzuur in droge THF werd 0,63 g (3,86 mmol) 1',1'-carbonyldi-imidazool toegevoegd en het mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Een oplossing van 0,8 g (3,36 mmol) van het hoger genoemde gebenzyleerde isomeer A diamine in 20 ml droge THF werd druppelsgewijze toegevoegd en de verkregen oplossing werd 18 uren bij kamertemperatuur geroerd (volledige reactie). Het THF werd op een rotatiedraaiende verwijderd en het residu werd verdeeld over ethylether en water. De vloeibare fasen werden gescheiden en de etherfase werd in vacuo geconcentreerd, waarbij 1,3 g ruw, in de titel genoemd produkt, als een olie werd verkregen.

25

Een etheroplossing van het aldus verkregen ruwe produkt werd behandeld met zoutzuur in ether en het verkregen hydrochloridezout van het in de titel genoemde amino-amide werd tweemaal omgekristalliseerd in een mengsel van methanol en ethyl acetaat (vol/verh. 50 : 50), waarbij men 0,6 g van het in de titel genoemde amino-amide hydrochloridesolvaat verkreeg, smp. 203 - 210 °C.

35

8204279

Elementair analyse

Ber. voor $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5CH_3OH$.

Ber. C, 56,61; H, 6,86; N, 5,87; Cl, 22,28%

Gevonden C, 56,42; H, 6,91; N, 5,96; Cl, 22,99%.

5

Voorbeeld IV

(+)-(5 ξ , 6 α , 7 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-6-yl]benzeenaceetamide

10

A. Bereiding van 1-[3-(1-ethoxyethoxy)propyl]cyclohex-2-en-1-ol

In een ovengedroogde 250 ml driehals rondbodem, voorzien van een magnetische roerstaafje, lage temperatuur thermometer, septum en druk egaliserende toevoertrechter die verbonden was met een stikstofbron, werd en 2,0 g (0,3 mol) lithiumdraad met een middellijn van 0,3 cm (die 0,6% natrium bevatte) en in stukjes van 1,25 cm gesneden, gebracht onder een stikstofstroom en 125 ml water vrije diethylether. Ca. 3 ml ethyl-3-broompropylaceetaldehydeacetaal werd onder roeren onder stikstof toegedruppeld. Toen de reactietemperatuur tot 30 °C was opgelopen en het lithiumdraad begon te glanzen, werd het reactiemengsel tot -5 °C gekoeld in een bad van droog ijs en tetrachloorkoolstof. De temperatuur van het mengsel werd tussen 5 en 0 °C gehouden door het druppelsgewijs toevoegen van de rest van de 30,2 g (0,14 mol) ethyl-3-broompropylaceetaldehydeacetaal. Toen alles was toegevoegd werd het mengsel bij een koeltemperatuur van droog ijs en tetrachloorkoolstof (ca -78 °C) 2 uren geroerd, waarna het oppervlak van de rest van het lithiumdraad mat was.

30

Het in dit reactiemengsel gevormde organolithiumtussenprodukt werd via een buisje overgebracht in een ovengedroogde 250 ml driehals rondbodem een voorzien van een magnetisch roerstaafje, septum, druk egaliserende toevoertrechter verbonden met een stikstofbron, en in een bad van ijs en

35

water op 0 °C gekoeld. De toevoertrechter was gevuld met 9,95 g (0,10 mol) 2-cyclohexen-1-on en 100 ml watervrije ethylether. De cyclohexenonoplossing werd druppelsgewijze, onder stikstof, en 1,5 uur toegevoegd aan het koude, geroerde, organolithium-tussenprodukt. Het mengsel werd 1 uur bij 0 °C geroerd, waarna men het langzaam tot kamertemperatuur liet opwarmen door 18 uur roeren. Het reactiemengsel werd uitgegoten in 250 ml ijskoude, half verzadigde waterige ammoniumchloride oplossing. De fasen werden gescheiden en de waterige fase werd tweemaal geextraheerd met telkens 200 ml diethylether. De samengevoegde ether fasen werden met brine gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij 21,4 g (opbrengst 93%) van het hoger genoemde cyclohex-2-en-1-oltussenprodukt werd verkregen als een kleurloze olie, die als zodanig bij de volgende trap werd gebruikt. Het KMR van dit tussenprodukt was in overeenstemming met het hoger genoemde tussenprodukt.

B. Bereiding van 1-oxaspiro [4.5]dec-6-een

Een mengsel van 21 g (0,10 mol) van het in deel A bereide acetaal, 10 g kationuitwisselaarhars (Dowex[®] 50W-X8) (deeltjesgrootte 0,074 - 0,037 mm) en 200 ml methanol werd 4 uren bij kamertemperatuur geroerd (volledige reactie) en daarna over Celite gefiltreerd. De filterkoek werd tweemaal, telkens met 50 ml methanol, gewassen. De samengevoegde filtraten en de wasvloeistoffen werd in vacuo van oplosmiddel bevrijd, waarbij als residu 7,2 g (opbrengst 60%) van het in de ondertitel genoemde dec-6-een, na destillatie, overbleef (kpt. 90-96 °C bij 25 mm Hg). Het KMR was in overeenstemming met het in de ondertitel genoemde dec-6-een. Het massaspectrum vertoonde een m/e van 138 (M⁺).

C. Bereiding van (+)-(1'α,2'β,6'α)-dihydrospirofuran-2(3H),2'-[7]-oxabicyclo[4.1.0]heptaan en
 (+)-(1'α,2'α,6'α)-dihydrospirofuran-2(5H), 2'-[7]-oxaspiro-

/4.1.0-heptaan/ (isomeer A beweegt sneller dan isomeer B)

Aan 36 g (0,094 mol) geroerd 1-oxaspiro/4.5/-dec-6-een, bereid als hoger beschreven, 150 ml ethyleenchloride, werd druppelsgewijze in 2 uren 23 g 80-90% chloorperbenzoezuur in 500 ml methyleenchloride toegevoegd. Het reactiemengsel werd 18 uren bij kamertemperatuur geroerd. Aan de verkregen oplossing werd 180 ml 10% (gew/vol) waterige natriumsulfietoplossing toegevoegd en het mengsel van twee vloeibare fasen werd snel 1 uur geroerd (tot een negatieve reactie op zetmeel-jodium). Daarna werd ca 5 g natriumwaterstofcarbonaat in porties onder roeren langzaam aan het mengsel toegevoegd. Het verkregen mengsel werd tweemaal met een half verzadigde natriumbicarbonaat-oplossing, en eenmaal met een verzadigde natriumchloride oplossing gewassen en boven natriumsulfaat en kaliumcarbonaat gedroogd. Het oplosmiddel werd verwijderd en het residu werd gechromatografeerd over silicagel onder elutie met een mengsel van hexaan en ethylacetaat in een vol. verh. van 1 : 1, waarbij 9,5 g van het sneller bewegende epoxyde, bovengenoemde isomeer A en 4,64 g van het langzamer bewegende epoxyde, bovengenoemde isomeer B, werd verkregen. De KMR spectra van elk isomeer A en B waren in overeenstemming met de respectievelijke hoger genoemde tussenprodukten, maar de relatieve stereochemie was onbepaald. De massaspectra van isomeer A en B vertoonden, beide een $m/e = 154 (M^+)$.

D. Bereiding van (+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-1-/6-/methyl(fenylmethyl)-amino/1-oxaspiro/4.5/-dec-7-ylpyrrolidine

Een mengsel van 3,65 g (0,024 mol) 5,6-epoxy-1-oxaspiro/4.5/-decaan (isomeer A als boven), 4,37 g (0,036 mol) benzyl(methyl)amine en 2 ml water werd 18 uren op 90 °C verwarmd totdat blijkens dlc. de reactie voltooid was. Het reactiemengsel werd in een ijsbad op 0 °C gekoeld en waarna 4 ml 25% natriumhydroxydeoplossing onder roeren werd toegevoegd.

Het verkregen basische mengsel werd tweemaal geextraheerd met 100 ml methyleenchloride. De gecombineerde vloeibare organische fasen werd boven magnesiumsulfaat gedroogd en bij verwijderen van het oplosmiddel in vacuo verkreeg men 4,9 g van een amino-
 5 alcoholtussenprodukt (zie schema A, trap 10),
 (+)-(5 ϵ ,6 α ,7 β)-7-[methyl(fenylmethyl)amino]-1-oxaspiro [4.5]-
 decan-6-ol). Het KMR en de massa spectrale analyses waren bevestigend.

Het aldus gevormde amino-alcoholtussenprodukt,
 10 1,98 g (0,018 mol) triethylamine en 60 ml methyleenchloride werden in een ovengedroogde 250 ml rondbodem gebracht, die voorzien was van een magnetisch roerstaafje en een druk egaliserende toevoertrechter verbonden met een stikstofbron. De toevoertrechter bevatte 2,02 g (0,018 mol) methyleenchloride.
 15 De apparatuur werd met stikstof gespoeld en in een ijsbad op 0 °C gekoeld. De methaansulfonylchloride (mesylchloride) oplossing werd druppelsgewijze in 1 uur toegevoegd aan het geroerde reactiemengsel van amino en alcohol waarna nog 1 uur bij 0 °C werd geroerd (volledige reactie). Het reactiemengsel
 20 werd eenmaal met 100 ml water gewassen. De organische vloeibare fase werd afgescheiden, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd, waarbij een residu overbleef van 5,6 g ruw mesylaattussenprodukt.

Aan het ruwe mesylaat werden 20 ml pyrrolidine
 25 en 6 ml water toegevoegd. Het mengsel werd 19 uren onder roeren op 90 °C verwarmd (volledige reactie). Overmaat pyrrolidine werd in vacuo verwijderd en het verkregen ruwe residu werd over 100 ml methyleenchloride en 100 ml 10% waterige natriumhydroxyde oplossing verdeeld. De waterige fase werd eenmaal
 30 met 50 ml methyleenchloride geextraheerd. De gecombineerde vloeibare organische fasen werden boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd, waarbij 5,6 g (opbrengst 95%) van het in de ondertitel genoemde pyrrolidinediaminederivaat werd verkregen na 20 uren onder hoog vacuum
 35 (0,1 mm Hg). Het diaminederivaat werd als zodanig in de volgende

trap gebruikt. De KMR en massaspectra waren in overeenstemming met de in de ondertitel genoemde diaminederivaten.

5 E. Bereiding van $(+)-(5\xi,6\alpha,7\beta)-1-\underline{[4.5]}6\text{-methylamino-1-oxaspiro-}$
 $\underline{[4.5]}7\text{-yl}7\text{pyrrolidine.}$

10 Een mengsel van 5,3 g (0,016 mol) 6-benzyl-(methyl)-amino-7-pyrrolidiny1-1-oxaspiro $\underline{[4.5]}7$ decaan, uit bovenstaande trap D, 5 g 10% palladium-op-koolstof en 150 ml absolute ethanol werd 4 dagen in een Parr-apparaat gehydrogeneerd onder een druk van ca 280 kPa (volledige reactie).

15 Het gehydrogeneerde mengsel werd gefiltreerd over Celite en de filterkoek werd tweemaal met telkens 50 ml absolute ethanol gewassen. Na verwijderen van het oplosmiddel in vacuo bleef 3,11 g (opbrengst 82%) van het in de ondertitel genoemde pyrrolidinyldiaminetussenprodukt als een kleurloze olie over, die als zodanig bij de volgende trap werd gebruikt. De KMR en massaspectra van de diamine-olie waren in overeenstemming met de in de ondertitel genoemde verbindingen.

20 F. $(+)-(5\xi,6\alpha,7\beta)-3,4\text{-dichloor-N-methyl-N-}\underline{[7]}-(1\text{-pyrrolidiny1})\text{-}$
 $1\text{-oxaspiro}\underline{[4.5]}7\text{-yl}7\text{benzeenaceetamide.}$

25 In een ovengedroogde 50 ml rondbodemkolf, voorzien van een magnetische roerstaafje en een druk egaliserende toevoertrechter, verbonden met een stikstofcilinder werden 1,44 g (7,0 mmol) 3,4-dichloorfenylazijnzuur en 15 ml THF (gedroogd boven 3A moleculaire zeven) gebracht. Aan het geroerde mengsel werd in 3 gedeelten, als vaste stof, 1,13 g
 30 (7,0 mmol) 1,1-carboxydi-imidazool in 15 minuten toegevoegd. De apparatuur werd met stikstof gespoeld en het verkregen mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd.

35 Aan de aldus geactiveerde 3,4-dichloorfenylazijnzuuroplossing werd druppelsgewijze in 20 minuten een oplossing toegevoegd van 1,5 g (6,35 mmol) 6-methylamino-7-

(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]decaan, bereid in bovenstaand
 deel E, in 10 ml droge THF. Hierna werd het reactiemengsel
 3 uren bij kamertemperatuur geroerd (volledige reactie). De
 etherfase werd met 50 ml brine gewassen, boven magnesiumsulfaat
 5 gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd. Bij chromatografie
 van het residu over silicagel, onder elutie met 2,5% methanol
 (die een mengsel van 10% ammoniak en ethylacetaat bevatte),
 werd 2,1 g (opbrengst 78%) van het in de titel genoemde produkt
 verkregen. Een etheroplossing vrije base van de vrije werd
 10 behandeld met een diethyletheroplossing van waterstofchloride.
 Het neerslag werd omgekristalliseerd in een mengsel van methanol
 en diethylether met een vol.verh. van 1 : 1, waarbij het in
 de titel genoemde aminaproduct werd verkregen als het hydro-
 chloridezout. Smpt. 248 - 251 °C. De KMR en massaspectra waren
 15 consistent in overeenstemming met dit in de titel genoemde
 produkt.

Elementair analyse

Ber. voor $C_{22}H_{31}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 56,12; H, 6,85; N, 5,95,
 Cl, 22,59%
 20 Gevonden : C, 56,30; H, 6,85; N, 6,15,
 Cl, 22,20%.

De in dit voorbeeld bereide verbinding is een
 enkelvoudig epimeer met onbekende stereochemie aan C₅.
 25 Het andere C₅ epimeer heeft een smeltpunt van 135 - 137 °C en
 wordt hieronder in voorbeeld XIV beschreven.

Voorbeeld V

Splitsing van de dextro (+) en levo (-) enantiomeren van de
 30 verbindingen uit voorbeeld I.
 Bereiding van (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrro-
 lidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide
 en
 (-)-(5 α ,7 α ,8 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyr-
 35 rolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

- Aan een oplossing van 10,0 g (23,5 mmol) van het in voorbeeld I bereide (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5] dec-8-yl]in 250 ml methanol werd 9,1 g (23,5 mmol) di-p-toluoyl-d-wijnsteensuur
- 5 toegevoegd en het mengsel werd in vacuo drooggedampt. De verkregen witte vaste stof werd opgelost in een minimale hoeveelheid kokende methanol waarna diethylether werd toegevoegd tot troebeling. De licht troebele oplossing werd 18 uur bij kamertemperatuur weggezet waarna de kristallen werden verzameld,
- 10 waarbij men 9,8 g wit kristallijn produkt verkreeg. Dit werd tweemaal omgekristalliseerd in een mengsel van methanol en diethylether (vol. verh. 1 : 1) waarbij men 5,0 g zout verkreeg. Het dextro-tartraatzout werd verdeeld over diethylether en 10%
- 15 aterige natriumhydroxyde oplossing. Na fasescheiding werd de etherfase met brine gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel bevrijd, waarbij 3,0 g overbleef van een witte vaste stof. Deze werd omgekristalliseerd in een mengsel van diethylether en hexaan (vol. verh. 1 : 1) waarbij men 2,3 g
- 20 verkreeg van het praktisch zuivere levo(-) isomeer, smp. 105 - 107,5 °C, $[\alpha]_{25}^D$ - 6,13, $[\alpha]_{436}^D$ - 14,38 (C = 1,13, ethylacetaat). Het KMR spectrum was bevestigend.
- Elementair analyse
- Bar. voor C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ : C, 62,11; H, 7,11; N, 6,59; Cl, 16,67%
- Gevonden : C, 61,92; H, 7,16; N, 6,42; Cl, 16,83%.
- 25 De moederlogen verkregen bij de hoger genoemde kristallisaties werden in vacuo drooggedampt en het residu werd verdeeld over een waterige 10% natriumhydroxydeoplossing en diethylether. Na afscheiden werd de etherfase, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuo
- 30 bevrijd, waarbij 4,1 g overbleef van de in de titel genoemde (+) vrije basen als een witte vaste stof. Het (+) isomeermengsel werd opgelost in 150 ml methanol en aan de oplossing werd 3,9 g (9,6 mmol) di-p-toluoyl-l-wijnsteen-zuur toegevoegd waarna de oplossing in vacuo werd drooggedampt. Het vaste residu werd
- 35 driemaal omgekristalliseerd in een mengsel van methanol en di-

ethylather (vol. verho. 1 : 1) waarbij men 3,2 g zout verkreeg. Behandeling van dit levo-tartraatzout als hoger beschreven voor het dextro-tartraatzout gaf 2,0 g van de in de titel genoemde vrije levo(-) base, die werd omgekristalliseerd in
 5 een mengsel van diethylather en hexaan (vol. verh. 1 : 1) waarbij men 1,55 g van de in de titel genoemde levo (-) isomeer vrije base verkreeg. Smpt. 106,5 - 107,5 °C, $[\alpha]_{25}^D + 6,18$, $[\alpha]_{436}^D + 14,51$. Het KMR spectrum was identiek aan dat van het hoger genoemde dextro (+) isomeer.

10 Elementai analyse

Ber. voor $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$: C, 62,11; H, 7,11; N, 6,59; Cl, 16,67%
 Gevonden : C, 62,02; H, 7,17; N, 6,64; Cl. 16,60%.

Voorbeeld VI

15 Algemene methode voor het acyleren van (+)-(5 α ,6 α ,8 β)-N-methyl-7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]decaan-8-amine
 Bereiding van (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

20 Dit voorbeeld geeft een algemen methode aan voor het acyleren van het in de titel genoemde dacaan-8-amine voor het bereiden van verbindingen volgens de uitvinding en meer in het bijzonder voor het bereiden van (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide.

25 In een gedroogde kolf voorzien van een roerder bevat en een druk egaliserende toevoertrechter verbonden met een ontluchtingsgas, bijvoorbeeld stikstof in worden ca. 0,48 g (3,5 mmol) fenylazijnzuur (of het equivalent ervan aan in de ring gesubstitueerd fenylazijnzuur, benzoëzuur, of fenylalkaan-
 30 zuur) en 5 ml THF (gedroogd met 3A molecuulairzeven) gebracht. Aan het geroerde mengsel werd als vaste stof 0,56 g (3,5 mmol) 1,1'-carbonyldiimidazoel in twee porties toegevoegd. Het mengsel werd 45 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Aan het geactiveerde zuurmengsel wordt onder roeren druppelsgewijze
 35 in 10 minuten 0,75 g (3,15 mmol) van het gekozen diamine,

- bijvoorbeeld (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-methyl-7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]decaan-8-amine (voorbeeld I, trap B) in 10 ml droog THF toegevoegd. Het mengsel wordt 18 uren bij kamertemperatuur geroerd, waarbij volledige reactie optrad.
- 5 THF wordt in vacuo verwijderd en het residu wordt verdeeld over 30 ml ethylacetaat en 20 ml water. De organische fase wordt afgescheiden, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel in vacuo bevrijd waarbij het geacyleerde produkt volgens de uitvinding overblijft, bijvoorbeeld (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-
- 10 N-methyl-7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl/benzeenaceetamide als een poederig produkt. Dit wordt omgekristalliseerd in bijvoorbeeld acetonitril waarbij het gewenste benzeenaceetamide of benzamideprodukt wordt verkregen, bijvoorbeeld 800 mg (opbrengst 71%) van het in de titel genoemde amino-amide, smp.:
- 15 123 - 125 °C.

Voorbeeld VII

1-Oxaspiro[4.5]dec-7-een

- 20 Dit voorbeeld beschrijft een methode, die de voorkeur verdient voor het bereiden van de verbinding van trap E in voorbeeld I.

- In een ovengedroogde 5 liter driehalsrondbodern voorzien van twee Dewar koelers, een met glas bekleed magnetisch roerstaafje en een stikstofinlaat werd 1,75 liter watervrije
- 25 ammoniak gebracht (de kolf was tijdens de condensatie van de ammoniak in een bad van droog ijs en isopropanol gedompeld). Een oplossing van 136,19 g (1 mol) 3-fenylpropanol in 200 ml droge diethylether (gekoeld op -78 °C) werd toegevoegd, gevolgd
- 30 door een oplossing van 107,3 g (2,33 mol) absolute ethanol in 200 ml diethylether (gekoeld op -78 °C). Aan deze oplossing werden in 2 uren, 69,0 g (3 gramatoom) stukjes natrium (bevrijd van minerale olie door wassen met pentaan) toegevoegd. De eerste stukjes veroorzaakten een krachtige exotherme reactie
- 35 en de toevoegingssnelheid moest zorgvuldig worden beheerst.

Nadat alles was toegevoegd werd het reactiemengsel (diepblauw) 18 uren geroerd zonder aanvulling van het koelmiddel in de koeler.

De kolf, die een witte vaste stof bevatte, werd gekoeld in een bad van ijs en water en 800 ml ijskoud water werd toegevoegd, gevolgd door 800 ml diethylether. Nadat alle vaste stof was opgelost werd het reactiemengsel overgebracht in een scheitrechter. De fasen werden gescheiden en de etherfase werd driekeer met steeds 800 ml water en eenmaal mat brine gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en van oplosmiddel bevrijd, waarbij 143 g ruw 3-(1,4-cyclohexadienyl)propan-1-ol overbleef.

Het ruwe produkt werd in twee porties verdeeld en elke portie werd afzonderlijk behandeld met 2,5 g p-tolueen-sulfonzuur. De druk werd verlaagd tot 12 mm Hg en de houder werd in een op 115 °C verhit oliebad gedompeld. Na ca 0,3 uur zette destillatie door een korte Vigreuxkolom, met vacuummantel, bij verlaagde druk in en ging met constante snelheid door naarmate de cyclisatie voortschreed. In totaal werd 105,4 g (opbrengst 76%) van het 1-oxaspiro[4.5]dec-7-een als waterheldere vloeistof, kpt. 79 - 81 °C (12 mm Hg) verkregen. Het KMR spectrum was identiek aan dat voor dezelfde verbinding, beschreven in voorbeeld I, trap E.

25 Voorbeeld VIII

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-4-chloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl/benzeenaceetamide

Met de methode van voorbeeld VI, maar onder toepassing van 4-chloorfenylazijnzuur verkrijgt men in een opbrengst van 89% het in de titel genoemde amino-amide, smpt. 109 - 110 °C.

Elementair analyse

Ber. voor C₂₂H₃₁ClN₂O₂: C, 67,59; H, 7,99; N, 7,17; Cl, 9,07%
35 Gevonden : C, 67,48; H, 7,98; N, 7,05; Cl, 9,11%.

Voorbeeld IX

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-4-broom-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

- 5 Met de methode uit voorbeeld VI maar onder toepassing van 4-broomfenylazijnzuur verkrijgt men, in een opbrengst van 93%, het in de titel genoemde amino-amide, smp. 120 - 122 °C
- Elementair analyse
- 10 Ber. voor C₂₂H₃₁BrN₂O₂: C, 60,69; H, 7,18; N, 6,43; Br, 18,35%
 Gevonden : C, 60,71; H, 7,16; N, 6,35; Br, 18,31%

Voorbeeld X

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-4-methoxy-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

- 20 Met de methode uit voorbeeld VI, maar onder toepassing van 5-methoxyfenylazijnzuur verkrijgt men, in een opbrengst van 73%, het in de titel genoemde amino-amide, smp. 110 - 111 °C.
- Elementair analyse
- Ber. voor C₂₃H₃₄N₂O₃: C, 71,47; H, 8,87; N, 7,25%
 Gevonden : C, 71,26; H, 8,97; N, 7,17%.

25 Voorbeeld XI

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-4-dimethyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

- 30 Met de methode uit voorbeeld VI, maar onder toepassing van 4-methylfenylazijnzuur verkrijgt men, in een opbrengst van 74%, het in de titel genoemde amino-amide, smpt. 95 - 97 °C.
- Elementair analyse
- 35 Ber. voor C₂₃H₃₄N₂O₂ : C, 74,55; H, 9,25; N, 7,56%
 Gevonden : C, 74,66; H, 9,22; N, 7,68%.

Voorbeeld XII

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-3-chloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-oxa-
spiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

5 Met de methode uit voorbeeld I, maar onder
toepassing van 3-chloorazijnzuur verkrijgt men, in een opbrengst
van 70%, het in de titel genoemde amino-amide, smp. 91 - 92 °C.

Elementair analyse

Ber. voor C₂₂H₃₁N₂O₂Cl: C, 67,59; H, 7,99; N, 7,17; Cl, 9,07%

10 Gevonden : C, 67,11; H, 7,98; N, 7,07; Cl, 8,98%

Voorbeeld XIII

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-methyl-4-nitro-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-oxa-
spiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

15 Met de methode uit voorbeeld VI, maar onder
toepassing van 4-nitrofenylazijnzuur, verkrijgt men, in een
opbrengst van 71%, het in de titel genoemde amino-amide als
het monochloride hydraat smp. 156 - 158 °C.

20 Elementair analyse

Ber. voor C₂₂H₃₁N₃O₄·HCl·H₂O: C, 60,33; H, 7,36; N, 9,60; Cl, 8,06%

Gevonden : C, 59,86; H, 7,27; N, 9,61; Cl, 8,10%.

Voorbeeld XIV

25 (+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-
oxaspiro[4.5]dec-6-yl]benzeenaceetamide

30 Bij reactie van 6,7-epoxy-1-oxaspiro[4.5]-
decaan, isomeer B uit voorbeeld IV, deel C, als beschreven
voor isomeer A in voorbeeld IV, delen D, E en F, verkrijgt men
de in de titel genoemde verbinding, smp. 135 - 137 °C, die
het spiro-epimeer is van de verbinding verkregen met de methode
uit voorbeeld IV, deel F

Elementair analyse

35

Ber. voor $C_{22}H_{30}N_2Cl_2O_2$: C, 62,11; H, 7,11; N, 6,59; Cl, 16,67%
 Gevonden : C, 62,06; H, 7,16; N, 6,54; Cl, 16,60%.

Voorbeeld XV

5 (+)-(5 α ,7 β ,8 α)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[8-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4,5]dec-7-yl]benzeenaceetamide en het monohydrobromide, chloroformsolvaat ervan.

10 A. (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-1-[7-(methylamino)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-yl]-pyrrolidine (isomeer A) en
 (+)-(5 α ,7 β ,8 α)-1-[7-(methylamino)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-yl]-pyrrolidine (isomeer B)

15 3,4 Gram (22,0 mmol) epoxyde, isomeer A uit voorbeeld I, deel F, 1,72 g (24,0 mmol) pyrrolidine en 1 ml water werden in een 25 ml rondbodemkolf gebracht, die voorzien was van een terugvloeiakoeler en magnetisch roerstaafje. Het mengsel werd onder stikstof en onder roeren op 2 uren 70 °C verwarmd. Het reactiemengsel werd tot 0 °C gekoeld in een
 20 ijswaterbad en 3,5 ml 25% NaOH werd toegevoegd waarna het basische mengsel 15 min. in de kou werd geroerd. De overmaat pyrrolidine werd in vacuo verwijderd. Het waterige residu werd tweemaal geextraheerd met 50 ml methyleenchloride. De samengevoegde organische vloeistoffen werden met 100 ml brine gewassen en gedroogd (Mg SO₄). Het oplosmiddel werd in vacuo
 25 verwijderd en het residu werd in een korte kolom bij verlaagde druk gedestilleerd, waarbij men 4,3 g (87%, kpt. 100 - 102 °C (0,05 mm) amino-alcoholtussenprodukt verkreeg.

30 4,3 Gram van de hoger genoemde amino-alcohol, 2,43 g (24,0 mmol) triethylamine en 25 ml methyleenchloride werden in een ovengedroogde 100 ml rondbodemkolf gebracht, die voorzien was van een drukegaliserende toevoertrechter en een magnetisch roerstaafje, en het mengsel werd in een ijswaterbad tot 0 °C gekoeld. Aan het geroerde mengsel werd 2,7 g
 35 (24,0 mmol) methaansulfonylchloride in 20 ml methyleenchloride,

in 30 minuten toegedruppeld. Het mengsel werd nog 30 minuten in de kou geroerd. Het reactiemengsel werd met 50 ml water gewassen. De organische fase werd gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarbij men 6,0 g ruw mesylaatprodukt verkreeg, dat zonder verdere zuivering werd gebruikt.

Dit ruwe mesylaatprodukt en 40 ml 40% waterig methylamine werden in een 100 ml rondbodemkolf gebracht, die voorzien was van een terugvloeiakoeler en magnetisch roerstaafje. Het mengsel werd 2 uren op 70 °C verwarmd. Overmaat methylamine werd in vacuo verwijderd en het residu werd verdeeld over 150 ml 10% natriumhydroxyde en 150 ml methyleenchloride. De waterige fase werd met 150 ml methyleenchloride geextraheerd. De samengevoegde organische vloeistoffen werden gedroogd (MgSO_4) en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarna 4,3 g ruw produkt overbleef. Gaschromatografie toonde een 2 : 1 mengsel aan van het in het titel genoemde isomeer A, respectievelijk isomeer B. Chromatografie van de helft van het ruwe produkt over R.P.-2-silicagel, onder elutie met 2 vol.% NH_4OH , (50% waterig), 10 vol.% water, 84 vol.% CH_3CN gaf 1,6 g isomeer A, en 0,63 g isomeer B (95%, als gewonnen ruw produkt).

Het ^1H NMR van isomeer A was in overeenstemming met de genoemde verbinding.

Het ^1H NMR van isomeer B was in overeenstemming met het hoger genoemde isomeer B.

Massaspectrum van isomeer B : $m/e = 238$ (M^+ 24,7%), 194 (78,5%), 126 (15,2%), 110 (100%), 97 (61,9%).

B. (+)-(5 α ,7 β ,8 α)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[8-(pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]-dec-7-yl]benzeenaceetamide en het monohydrobromide ervan.

0,59 Gram (2,9 mmol) 1,1'-carbonyldi-imidazool werd in een ovengedroogde 50 ml rondbodemkolf gebracht, die voorzien was van een drukegaliserende toevoertrechter en een magnetisch roerstaafje. Het mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur

- geroerd waarna in 15 minuten 0,63 g (2,6 mmol) diamine isomeer B uit bovenstaand deel A in 5 ml THF druppelsgewijze werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd 18 uren geroerd. Het THF werd verdeeld over 30 ml ether en 30 ml water. De etherfase werd 2 x in vacuo verwijderd en het residu werd gewassen met 30 ml water na
- 5 met 1x/30 ml brine en gedroogd (MgSO_4) waarna het oplosmiddel in vacuo werd verwijderd. Chromatografie over silicagel, onder elutie met een mengsel van 3% methanol (die 10% ammoniak bevatte en 97% ethylacetaat) gaf 0,8 g (75%) van het in de titel
- 10 genoemde amino-amide op. Het produkt werd opgelost in ethylether en behandeld met een oplossing van broomwaterstof in ether. Het neerslag werd omgekristalliseerd in een mengsel van chloroform en hexaan waarbij men het hydrobromidezout verkreeg (smp. $212 - 215^\circ\text{C}$).
- Hoge resolutie massaspectrum: Ber.: 424,1692; Gevonden: 424,1684.
- 15 Elementaire analyse
- Ber. voor $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{HBr} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.034 \text{CHCl}_3$:
 C, 50,95; H, 6,22; N, 5,39; Cl, 14,37; Br, 15,40%.
 Gevonden: C, 50,94; H, 6,13; N, 5,45; Cl, 14,37; Br, 16,20%.
- Het HNMR (80 MHz, CDCl_3 , vrije base)
- 20 was in overeenstemming met het in de titel genoemde amino-amide.
 IR (Nujol): $\text{C}=\text{O}$ 1640 cm^{-1} .
 Massaspec.: $\text{M}^+ \text{ m/e}$ 424, 426 (7,5 5,1%); 314, 316 (14,2, 9,3%), 107 (30,7%), 110 (100%), 97 (55,5%).

25 Voorbeeld XVI

(+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-3,4-dichloor-N- $\overline{7}$ -(dimethylamino)-1-oxaspiro-
 $\overline{4,5}$ dec-6-y $\overline{1}$ -N-methylbenzeenacetamide

- A. (+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-N 6 -(fenylmethyl-N 6 ,N 7 ,N 7 -trimethyl-1-oxaspiro-
 30 $\overline{4,5}$ decaan-6,7-diamine
-

- 3,8 Gram (25 mmol) 5,6-epoxy-1-oxaspiro- $\overline{4,5}$ -
 decaan (isomeer B uit voorbeeld IV, deel C), 4,5 g (37,5 mmol)
 benzyl(methyl)amine en 3 ml water werden in een 100 ml rond-
 35 bodemkolf gebracht, die voorzien was van een koeler en

magnetisch roerstaafje. Het mengsel werd 3 dagen onder roeren bij 90 °C verwarmd. Het reactiemengsel werd in een ijs-water bad op 0 °C gekoeld. 4 ml 25% natriumhydroxydeoplossing werd aan het koude mengsel toegevoegd. Het basische mengsel werd
 5 tweemaal met 75 ml methyleenchloride geextraheerd. De samengevoegde organische vloeistoffen werden gedroogd (MgSO_4) en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Overmaat benzyl(methyl)-amine werd verwijderd door in hoog vacuo op 40 °C te verwarmen, waarbij 6,32 g (92%) ruw amino-alcoholprodukt overbleef, dat
 10 zonder verdere zuivering werd gebruikt. Het KMR spectrum was bevestigend voor dit amino-alcoholtussenprodukt.

4,0 Gram (14,5 mmol) van bovenstaande amino-alcohol, 1,76 g (16,0 mmol) triethylamine en 40 ml methyleenchloride werden in een 250 ml rondbodemkolf gebracht, die
 15 voorzien was van een druk egaliserende toevoertrechter, magnetisch roerstaafje en stikstofinlaat. Het mengsel werd in een ijs-waterbad op 0 °C gekoeld en 1,83 g (16,0 mol) methaansulfonylchloride in 30 ml methyleenchloride werd in 30 minuten druppels-gewijze toegevoegd. Het reactiemengsel werd nog 30 minuten
 20 in de kou geroerd. De oplossing werd met 70 ml water gewassen, gedroogd (MgSO_4) en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarbij 5,4 g ruw mesylaattussenprodukt overbleef.

Dit werd in een rondbodemkolf 100 ml die voorzien was van een magnetisch roerstaafje en een koeler, gebracht, samen met 40 ml 25% waterig dimethylamine. Het mengsel werd
 25 2 dagen onder roeren bij 90 °C verwarmd. Na afkoelen tot 0 °C werd het in een ijs-waterbad met 2 ml 25% natriumhydroxydeoplossing behandeld. Het basische mengsel werd tweemaal met 50 ml methyleenchloride geextraheerd. De samengevoegde organische
 30 vloeistoffen werden gedroogd (MgSO_4) en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Chromatografie over silicagel onder elutie met een mengsel van 3% methanol (die 10% NH_3 bevatte) en 97% ethylacetaat gaf 2,4 g (55%) van het in de ondertitel genoemde diamine. De HNMR (80 MHz, CDCl_3) en massaspectra waren in
 35 overeenstemming met het in de ondertitel genoemde diamine.

B. (+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-N⁶,N⁷,N⁷-trimethyl-1-oxaspiro[4.5]-6.7-diamine

Een mengsel van 2,4 g (7,95 mmol) diamine uit
bovenstaand deel A, 2,4 g 20% palladium op koolstof en 100 ml
absolute ethanol werd in een Parrbom 4 uren bij ca. 280 kPa
gehydrogeneerd. Het reactiemengsel werd over Celite gefiltreerd.
De filterkoek werd grondig met ethanol gewassen en het filtraat
en daarbij gevoegde wasvloeistoffen werden in vacuo geconcen-
treerd, waarbij men 1,38 g (82%) van het in de ondertitel
genoemdediamine verkreeg, dat zonder verdere zuivering werd
gebruikt.

C. (+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-3,4-dichloor-N-[7-(dimethylamino)-1-oxaspiro-
[4.5]dec-6-yl]-N-methylbenzeenaceetamide

800 Mg (3,88 mmol) 3,4-dichloorfenylazijnzuur
en 5 ml THF (gedroogd over 3A moleculairzeven) werden in een
overgedroogde 100 ml rondbodempkolf, die voorzien was van een
druk egaliserende toevoertrechter, magnetisch roerstaafje en
stikstofinlaat, gebracht. Aan het mengsel werd 630 mg (3,88 mmol)
1,1'-carbonyldi-imidazool in twee porties toegevoegd en het
mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. De apparatuur
werd gespoeld met stikstof en 750 mg (3,53 mmol) van het diamine
uit bovenstaand deel B in 5 ml THF werd druppelsgewijze in
15 min. toegevoegd waarna het mengsel 18 uren bij kamertemperatuur
werd geroerd. THF werd in vacuo verwijderd, en het residu werd
verdeeld over 30 ml ethylacetaat en 20 ml water. De organische
fase werd gedroogd (MgSO₄) en het oplosmiddel werd in vacuo
verwijderd, waarbij een vaste stof overbleef, die werd omge-
kristalliseerd in ethylacetaat waarbij 1,15 g (82%) van het
in de titel genoemde amino-amide, smp. 131 - 133 °C, werd
verkregen. HNMR (80 MHz, CDCl₃) δ = 1,2 - 1,95 (m, 10H);
2,09 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 3,55 - 4,0 (m, 4H), 4,75 (d, 2H),
7,0 - 7,35 (m, 3H). IR (Nujol) : C = O, 1634 cm⁻¹.
Massaspectrum: m/e 398.400 (5,5, 3,6%, M⁺); 181 (33%);

168 (21%), 98 (18%), 84 (100%).

Elementaire analyse

Ber. voor $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_2$: C, 60,15; H, 7,07; N, 7,01; Cl, 17,76%

Gevonden : C, 59,92; H, 7,08; N, 6,93; Cl, 17,77%.

5

Het aldus verkregen amino-amide is het C_5 -epimeer van de verbinding bereid met de methode uit voorbeeld XVII, delen A - C.

10

Voorbeeld XVII

(+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-3,4-dichloor-N-[7-(dimethylamino)-1-oxaspiro-[4.5]-deca-6-yl]-N-methylbenzeenaceetamide en het monohydrochloridehydraat ervan.

15

A. (+)-(5 ξ ,6 α ,7 β)-N⁶-(fenylmethyl-N⁶,N⁷,N⁷-trimethyl-1-oxaspiro[4.5]-decan-6,7-diamine

20

9,8 g (64 mmol) 5,6-epoxy-1-oxaspiro-[4.5]-decaan (isomeer A uit voorbeeld IV, deel C), 11,57 g (95 mmol) benzyl(methyl)amine en 6 ml water werden in een 250 ml rond-bodemkolf gebracht, die voorzien was van een koeler en magnetisch roerstaafje. Het mengsel werd 18 uren op 70 °C verwarmd en na afloop in een ijswaterbad tot 0 °C gekoeld. Aan het koude, geroerde, mengsel werd 6 ml 25% natriumhydroxydeoplossing in een enkele portie toegevoegd. Het basische mengsel werd tweemaal met 100 ml methyleenchloride geëxtraheerd. De samengevoegde organische fasen werden gedroogd (MgSO₄) en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Overmaat benzyl(methyl)amine werd door verwarmen op 40 °C onder hoog vacuum verwijderd. Het produkt werd gedestilleerd in een korte kolom bij verlaagde druk, waarbij men 15,7 (99,0%) aminoalcoholtussenprodukt verkreeg, kp. 145 - 150 °C (0,02 mm), als een vloeistof, die bij kamertemperatuur kristalliseerde. smp. 63 - 65 °C.

25

30

Elementair analyse

Ber. voor $C_{17}H_{25}N_2O_2$: C, 74,14; H, 9,15; N, 4,09%

Gevonden : C, 74,24; H, 9,03; N, 5,09%.

5 De KMR en massaspectra waren bevestigden voor dit amino-alcoholtussenprodukt.

3,0 Gram (10,9 mmol) hoger genoemde amino-alcohol, 1,32 g (12,0 mmol) triethylamine en 40 ml methyleen-chloride werden in een ovengedroogde 100 ml rondbodemkolf
 10 gebracht, die voorzien was van een magnetisch roerstaafje en een druk egaliserende toevoertrechter. De kolf werd onder stikstof in een ijsbad gekoeld. Aan de koude, geroerde, oplossing werd druppelsgewijze in 15 minuten, 1,38 g (12,0 mmol) methaan-sulfonylchloride in 20 ml methyleenchloride toegevoegd. Het
 15 reactiemengsel werd nog 30 minuten in de kou geroerd en daarna met 50 ml water gewassen. De organische fase werd afgescheiden, gedroogd ($MgSO_4$) en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd waarbij 4,2 g ruw mesylaattussenprodukt overbleef.

Aan de helft van het aldus gevormde ruwe
 20 mesylaatt werd 15 ml 25% waterig dimethylamine toegevoegd en het mengsel werd 24 uren bij $110^\circ C$ verwarmd in een roerstvrij stalen bom. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en behandeld met 1,5 ml 25% natriumhydroxydeoplossing. Het basische mengsel werd tweemaal met 50 ml methyleenchloride
 25 geextraheerd. De samengevoegde organische vloeistoffen werden gedroogd ($MgSO_4$) en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Het overige mesylaatt werd op dezelfde wijze behandeld, waarbij men een totale opbrengst van 3,3 g ruw produkt verkreeg. De samengevoegde stoffen werden gechromatografeerd over silicagel
 30 onder elutie met een mengsel van 1,5% methanol (die 10% NH_3 bevatte) en 98,5% ethylacetaat, waarbij men 1,35 g (41%) van het in de ondertitel genoemde diamine verkreeg. Het KMR spectrum was bevestigden voor dit gebenzyleerde diaminetussenprodukt.

35

B. (+)-(5E,6α,7β)-N⁶,N⁷,N⁷-trimethyl-1-oxaspiro[4.5]-decaan-6,7-diamine

5 Een mengsel van 1,35 g (4,5 mmol) diamine uit
 hogerstaand deel A, 1,35 g 10% palladium-op-koolstof en 100 ml
 absolute ethanol werd 18 uren onder een druk van ca. 280 kPa
 gehydrogeneerd. Het reactiemengsel werd over Celite gefiltreerd
 en de filterkoek werd grondig met ethanol gewassen. De combinatie
 van filtraat en wasvloeistoffen werd in vacuo geconcentreerd,
 10 waarbij men 1 g (100%) gebenzyleerd diamineprodukt verkreeg,
 dat zonder verdere zuivering werd gebruikt.

C. (+)-(5E,6α,7β)-3,4-dichloor-N-[7-(dimethylamino)-1-oxa-
 spiro[4.5]dec-6-yl]-7-N-methylbenzeenaceetamide en het
 15 het monohydrochloride hydraat ervan

0,53 Gram (2,6 mmol) 3,4-dichloorfenylazijn-
 zuur en 5 ml THF (gedroogd over 3A moleculairzeven) werden
 in een ovengedroogde 50 ml kolf gebracht, die voorzien was van
 20 een magnetisch roerstaafje en een druk egaliserende toevoer-
 trechter. Aan het geroerde mengsel werd 0,42 g (2,6 mmol)
 vast 1,1'-decarbonyldi-imidazool in twee porties toegevoegd.
 De apparatuur werd met stikstof gespoeld en na 45 min. roeren
 bij kamertemperatuur werd in 15 min. 0,5 g (2,4 mmol) diamine
 25 uit bovenstaand deel B in 5 ml THF toegedruppeld. Het reactie-
 mengsel werd 4 uren bij kamertemperatuur geroerd. THF werd
 in vacuo verwijderd en het residu werd verdeeld over 30 ml
 ethylacetaat en 20 ml water. De organische fase werd gedroogd
 (MgSO₄) en gechromatografeerd over silicagel onder elueren met
 30 een mengsel van 2% methanol (die 10% NH₃ bevatte) en 98%
 ethylacetaat, waarbij men 0,6 g (63%) van de in de titel ge-
 noemde vrije base als kleurloze olie verkreeg. Het produkt werd
 opgelost in ether en met een oplossing van HCl in ether be-
 handeld. Het neerslag werd verzameld en omgekristalliseerd in
 35 een mengsel van methanol en ether, waarbij men het in de titel

genoemde HCL zout verkreeg.

smp. 190 - 194 °C. HNMR (80 MHz, CDCl₃, vrije base) δ =
1,2 - 1,90 (m, 10H), 2,18 (s, 6H), 2,98 (s, 3H), 3,55 - 3,75
(m, 4H), 4,5 (d, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 3H).

5 Elementair analyse

Ber. voor C₂₀H₂₈Cl₂O₂·HCl·0.5 H₂O:

C, 54,00; H, 6,46; N, 6,29; Cl, 23,91%.

Gevonden: C, 54,16; H, 6,69; N, 6,39; Cl, 24,00%.

10 IR : C = O 1645 cm⁻¹. Massaspectrum: m/e - 398.400 (M⁺, 24,16%);
181 (81%); 168 (42%); 84 (100%).

Het aldus verkregen in de titel genoemde amino-
amide is het C₅-epimeer van de verbinding verkregen met de
methode uit voorbeeld XVI, delen A - C.

15

Voorbeeld XVIII

(+)-(5α,7α,8β)-4-broom-3-methoxy-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-
1-oxaspiro $\overline{4.5}$ -dec-8-yl $\overline{7}$ benzamide

20

Het debenzyleerde diamine uit voorbeeld I,
trap H wordt met de acyleringsmethode uit voorbeeld VI onder
toepassing van 3-broom-4-methoxybenzoezuur geacyleerd, waarbij
men het in de titel genoemde amino-amide verkrijgt in een op-
brengst van 60%, smp. 156 - 158 °C.

25

Elementair analyse

Ber. voor C₂₂H₃₁N₂O₃Br: C, 58,67; H, 6,71; N, 6,22; Br, 16,44%

Gevonden : C, 58,49; H, 6,71; N, 6,22; Br. 17,38%.

Voorbeeld XIX

30

(+)-(5α,7α,8β)-3-broom-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxa-
spiro $\overline{4.5}$ -dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide

35

Met de methode uit voorbeeld VI, maar onder
toepassing van 3-broomfenylazijnzuur verkrijgt men het in de
titel genoemde amino-amide, smp. 93,5 - 97 °C.

Elementaire analyse

Ber. voor $C_{22}H_{31}BrN_2O_2$: C, 60,69; H, 7,18; N, 6,43; Br, 18,35%
 Gevonden : C, 60,48; H, 7,33; N, 6,30; Br, 18,10%.

5 Voorbeeld XX

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]-3-(trifluormethyl)benzeenaceetamide

10 Met de methode uit voorbeeld VI, maar onder toepassing van 3-(trifluormethyl)fenylazijnzuur verkrijgt men het in de titel genoemde amino-amide, dat als het monohydrobromide hemihydraat, smp. 198 - 201 °C wordt afgescheiden.

Elementaire analyse

15 Ber. voor $C_{23}H_{31}N_2O_2F_3 \cdot HBr \cdot 0.5 H_2O$:
 C, 53,70; H, 6,47; N, 5,45; Br, 15,53%
 Gevonden: C, 53,70; H, 6,33; N, 5,28; Br, 15,77%.

Voorbeeld XXI

20 (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-methyl-2-nitro-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

25 Met de methode uit voorbeeld VI maar onder toepassing van 2-nitrofenylazijnzuur verkrijgt men het in de titel genoemde amino-amide (63%), met een smp. 124 - 127 °C (ethyl-acetaat).

Elementaire analyse

Ber. voor $C_{22}H_{31}N_3O_4$: C, 65,81; H, 7,78; N, 10,47%.
 Gevonden : C, 65,52; H, 7,82; N, 10,40%.

30 Voorbeeld XXII

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-methyl-3-nitro-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide

35 Met de methode uit voorbeeld VI maar onder toepassing van 3-nitrofenylazijnzuur verkrijgt men het in de

titel genoemde amino-amide, dat wordt afgescheiden als het monohydrochloride hemihydraat, smp. 186 - 189 °C.

Elementair analyse

Ber. voor $C_{22}H_{31}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 0.5 H_2O$:

5 C, 29,12; H, 7,14; N, 9,40; Cl, 8,16%.

Gevonden: C, 59,17; H, 7,39; N, 9,23; Cl, 8,07%.

Voorbeeld XXIII

10 (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-methyl-4-nitro-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide en het monohydrochloride ervan

15 Met de methode uit voorbeeld VI maar onder toepassing van 4-nitrofenylazijnzuur, verkrijgt men het in de titel genoemde amino-amide, smp. 168 - 171 °C, (uit diethylether en methanol).

Elementair analyse

Ber. voor $C_{22}H_{31}N_3O_4 \cdot HCl$: C, 60,32; H, 7,36; N, 9,60; 8,10%

Gevonden : C. 59,86; H, 7,27; N, 9,61; 8,06%.

20

Voorbeeld XXIV

1-Methaansulfonyl-1-azaspiro[4.5]dec-7-een

25 In een ovengedroogde 2 liter driehalsrond- bodem voorzien van een magnetisch roerstaafje, Dewas koeler gevuld met droog ijs/aceton, en stikstofinlaat, en die op -78 °C was gekoeld in een bad van droog ijs en aceton, werd 600 ml watervrije ammoniak gecondenseerd. Een oplossing van 100 ml droge ethylether, 56,26 g (1,22 mol) absolute ethanol en 50 g
30 (0,37 mol) 3-fenyl-1-propylamine (Aldrich Chemical Co.) (gekoeld op -78 °C) werd toegevoegd waarna het bad van droog ijs en aceton werd verwijderd. Aan de oplossing werden in 2 uren 25,5 g (1,11 mol) stukjes natrium (van minerale olie ontdaan door wassen in pentaan) met een zodanige snelheid toegevoegd,
35 dat de ammoniak zacht bleef refluxen. Nadat het toevoegen was

voltooid werd het diepblauwe reactiemengsel 18 uren geroerd zonder het droge ijs in de koeler aan te vullen.

De kolf, die een witte, vaste stof bevatte, werd gekoeld in een ijswaterbad en 500 ml ijskoud water werd toegevoegd, gevolgd door 600 ml ether. Nadat alle vaste stof was opgelost, werd het mengsel overgebracht in een scheitrechter en werd 150 ml verzadigde waterige ammoniumchlorideoplossing toegevoegd. De fasen werden gemengd en gescheiden. De waterige fase werd met 40 ml ether geëxtraheerd. De samengevoegde etherische vloeistoffen werden met brine gewassen, gedroogd (MgSO_4) en van oplosmiddel in vacuo bevrijd, waarbij 51 g ruw dieentussenprodukt overbleef.

Het aldus gevormd ruwe produkt werd in een oven-gedroogde 1 liter rondsodemkolf voorzien was van een magnetisch roerstaafje, druk egaliserende toevoertrechter en stikstof-inlaat, gebracht samen met 41,2 g (0,41 mol) triethylamine en 250 ml methyleenchloride. De kolf werd in een ijs-water bad gekoeld en 46,6 g (0,41 mol) methaansulfonylchloride in 150 ml methyleen werd in 1 uur druppelsgewijs aan de geroerde oplossing toegevoegd, waarna het reactiemengsel werd nog 45 min. in de kou geroerd. Het mengsel werd in 300 ml water gewassen en gedroogd (MgSO_4).

Het aldus gevormd mengsel werd met methyleen-chloride tot 700 ml verdund en 6 ml trifluormethaansulfonzuur werd in 10 min. via een injectiespuit druppelsgewijs toegevoegd, waarna 1 uur bij kamertemperatuur werd geroerd. Het mengsel werd tweemaal gewassen met een half verzadigde natriumwaterstof-carbonaatoplossing, gedroogd (MgSO_4) en van oplosmiddel in vacuo bevrijd, waarbij 73 g ruw produkt overbleef. Chromatografie van 8 g ruw produkt over silicagel onder elutie met een mengsel van 40% ethyleenacetaat en 60% hexaan gaf 6 g in de titel genoemd produkt op als een witte vaste stof. Het overige ruwe produkt werd in een korte kolom gedestilleerd bij verlaagde druk, waarbij men 27,4 g (kpt. 126 - 130 °C, bij 0,01 mm) kleurloze olie verkreeg, die bijstaan bij kamertemperatuur kristalliseerde.

De samengevoegde stoffen werden omgekristalliseerd in hexaan en ethylacetaat, waarbij men 33,4 g (42%) in de titel genoemd azacyclisch alkeen verkreeg, smp. 57 - 59,5 °C. Het KMR spectrum was bevestigend voor het in de ondertitel genoemde produkt.

5 Elementair analyse

Ber. voor $C_{10}H_{17}NO_2S$: C, 55,78; H, 7,96; N, 6,51; S, 14,89%,
Gevonden : C, 55,46; H, 7,94; N, 6,46; S, 14,69%.

10 De massaspectrum analyse was eveneens consistent met het in de ondertitel genoemde produkt.

Voorbeeld XXV

1-Thiaspiro[4.5]dec-7-een

15 In een ovengedroogde 2 liter driehalsrondbodem, voorzien van een magnetisch roerstaafje, Dewarkoeler gevuld met droog ijs en aceton, en stikstofinlaat, en die was gekoeld op -78 °C in een bad van droog ijs/aceton, werd 500 ml watervrije ammoniak gecondenseerd. Een oplossing van 100 ml droge ethyl-
20 ether, 27,5 g (86,0 mmol) absolute ethanol en 40 g (26,0 mmol) 3-fenylpropylmercaptan (Aldrich Chemical Co.) (gekoeld op -78 °C) werd toegevoegd waarna het koelbad werd verwijderd. Aan de geroerde oplossing werden in 3 uren 23 g (1,05 mol) stukjes natrium (door wassen met pentaan ontdaan van minerale olie)
25 toegevoegd met een dusdanige snelheid dat de ammoniak zacht bleef terugvloeien. Na afloop van het toevoegen werd het diepblauwe reactiemengsel 18 uren geroerd zonder aanvulling van het droge ijs in de koeler.

30 De kolf, die een witte vaste stof bevatte, werd met een ijs-waterbad gekoeld en 500 ml ijskoud water werd toegevoegd, gevuld door 500 ml diethylether. Nadat alle vaste stof was opgelost, werd het mengsel overgebracht in een scheitrechter. 200 ml verzadigd NH_4Cl werd toegevoegd en de fasen werden na schudden gescheiden. De waterige fase werd geextra-
35 heerd met 400 ml ether. De samengevoegde etherische vloeistoffen

werden met brine gewassen en gedroogd (MgSO_4) en het oplos-
 middel werd in vacuo verwijderd waarbij 40 g waterheldere
 vloeistof overbleef. Gaschromatografische analyse toonde aan,
 dat het mengsel dieentussenprodukt en uitgangsmateriaal in
 5 een verhouding van 4 : 1 bevatte. Het mengsel werd zonder
 zuivering gebruikt.

Het ruwe mengsel werd behandeld met 2,5 g
 p-tolueensulfonzuur en de druk werd verlaagd tot 20 mm Hg.
 De reactiekolf werd in een oliebad op 150°C verhit. Na een
 10 korte periode begon destillatie door een Vigreuxkolom met
 vacuummantel en zette door naarmate de cyclisatie doorging,
 waarbij 28 g materiaal, kpt. $105 - 109^\circ\text{C}$ (20 mm) werd verkregen,
 dat blijkens G.C. bestond uit een mengsel in de titel genoemde
 gecycliseerde alkenen/verhouding 11 : 2 : 1.
 15 Deze fractie werd bij verlaagde druk omgekristalliseerd met
 een Vigreuxkolom, waarbij men 15 g (38 %) 1-thiaspiro[4.5]-
 dec-7-een verkreeg als kleurloze vloeistof, kpt. $118 - 125^\circ\text{C}$
 (32 mm). Het KMR was bevestigend.

Andere verbindingen volgens de uitvinding,
 20 die met hier beschreven methoden kunnen worden bereid zijn de
 cis- en trans-isomeren van:

- a. N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-azaspiro-
 [4.5]dec-8-y]-4-trifluormethylbenzeen-
 25 acetamide
- b. N-methyl-N-[8-(1-pyrrolidiny)]-1-thiaspiro-
 [4.5]dec-7-y]-3-trifluormethylbenzeen-
 acetamide
- c. 4-chloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-
 [N-ethylazaspiro[4.5]dec-8-y]/benzamide
 30
- d. 4-fluor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny)]-1-ben-
 zoylazaspiro[4.5]dec-8-y]/benzamide
- e. 4-broom-N-methyl-N-[7-(1-piperidiny)]-1-(3,4-
 dichloorbenzoyl)-1-azaspiro[4.5]undec-8-y]-
 35 benzeenacetamide

- f. N- $\overline{8}$ -(1-azetidiny1)-1-acetyl-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ -N-methyl-4-nitrobenzamide
- g. N- $\overline{8}$ -amino-1-(1-propionyl)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ -N-methyl-2-chloorbenzeenaceetamide
- h. 3-amino-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-butanoyl-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide
- i. N- $\overline{8}$ -(ethylamino)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ -4-methoxy-N-methylbenzamide, 1,1-dioxyde
- j. 3-hydroxy-N- $\overline{7}$ -(isopropylamino)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ -N-methylbenzeenaceetamide, 1-oxyde
- k. N- $\overline{7}$ -(diethylamino)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ -N-2-dimethylbenzeenaceetamide
- l. N- $\overline{8}$ -(1-azetidiny1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ -N-methyl- $\overline{1,1'}$ -bifeny1 $\overline{7}$ -3-aceetamide
- m. N- $\overline{8}$ -(dimethylamino)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ -3-methaansulfonyl-N-methylbenzamide
- n. 3-ethoxycarbonyl-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-piperidiny1)-1-propyl-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzamide
- o. 3,4-dichloor-N-ethyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ benzeenethaanthioamide
- p. 4-broom-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-N-(4-methylbenzoyl)-1-azaspiro $\overline{4.4}$ non-7-yl $\overline{7}$ benzeencarbothioamide
- q. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-N-(methoxybenzoyl)azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenethaanthioamide
- r. 4-broom-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-N-(4-hydroxybenzoyl)-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeencarbothioamide
- s. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ benzeenethaanthioamide, 1,1-dioxyde
- t. 4-ethoxycarbonyl-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-N-methyl-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ benzeencarbothioamide

- u. 4-methaansulfonyl-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-
1-oxaspiro/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeenethaanthioamide
- v. 4-azida-N-(1-n-propyl)-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-
oxaspiro/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeenethaanthioamide
- 5 w. 4-fenyl-N-methyl-N- $\underline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro-
/ $\underline{4.5}$ dec-7-y1 $\underline{7}$ benzeenethaanthioamide
- x. 4-cyaan-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro-
/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeencarbothioamide
- y. 4-amino-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro-
/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeencarbothioamide
- 10 z. 4-acetox-N-ethyl-N- $\underline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro-
/ $\underline{4.5}$ dec-7-y1 $\underline{7}$ benzeencarbothioamide
- aa. 4-aceetamido-N-ethyl-N- $\underline{7}$ -(N,N-dimethylamino)-1-
oxaspiro/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1 $\underline{7}$ benzamide
- 15 bb. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-
oxaspiro/ $\underline{5.5}$ undec-9-y1 $\underline{7}$ benzeenaceetamide
- cc. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-
aza/ $\underline{5.5}$ undec-9-y1 $\underline{7}$ benzeenaceetamide
- dd. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-
thia/ $\underline{5.5}$ undec-9-y1 $\underline{7}$ benzeenaceetamide en de
- 20 1-oxyden en 1,1-dioxyden ervan
- ee. 3,4-dichloor-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro-
/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeenaceetamide
- ff. 4-broom-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro/ $\underline{4.5}$ -
dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeenaceetamide
- 25 gg. 3-chloor-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro/ $\underline{4.5}$ -
dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeenaceetamide.

Voorbeeld XXVI

- 30 (5 α , 7 α , 8 β)-(+) - 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-
oxaspiro/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1 $\underline{7}$ benzeenaceetamide, methaansulfonaat.

In verband met verschillende chemische en
fysische eigenschappen, die van invloed kunnen zijn op het
35 bereiden van een farmaceutisch preparaat, zoals het gemak een

geprofileerd geneesmiddel te verkrijgen dat wil zeggen goede elementair analyse, laag gehalte aan oplosmiddel, smeltpunt, oplosbaarheid in water, hygroscopische eigenschappen en chemische stabiliteit, werd het methaansulfonaat van de verbinding uit voorbeeld I verder onderzocht. Hieronder worden twee methoden beschreven voor het bereiden van het hoger genoemde methaansulfonaatzout.

Methode A

Aan een oplossing van 5,0 g (11,7 mmol) (5 α ,7 α ,8 β)-(+) -3,4-dichloor-N-methyl-N- $\bar{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro $\bar{4.5}$ dec-8-yl $\bar{7}$ benzeenaceetamide in 100 ml droge methanol, gekoeld in een ijs-waterbad, werd druppelsgewijze 11,7 ml (11,7 mmol) 1,0 M oplossing van methaansulfonzuur in methanol toegevoegd. Na afloop van het toevoegen werd het oplosmiddel in vacuo verwijderd, waarbij een wit schuim overbleef. Het ruwe product werd omgekristalliseerd in een mengsel van methanol en diethylether waarbij men 5,1 g (opbrengst 83%) witte kristallen van het in de titel genoemde zout verkreeg, smp. 210 - 214 °C.

Elementair analyse

Ber. voor C₂₃H₃₄Cl₂N₂O₅S:

C, 52,97; H, 6,57; N, 5,37; Cl, 13,60; S, 6,15%

Gevonden: C, 52,62; H, 6,62; N, 5,41; Cl, 13,64; S, 6,08%

Methode B

1130 Gram (2,66 mol) (5 α ,7 α ,8 β)-(+) -3,4-dichloor-N-methyl-N- $\bar{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro $\bar{4.5}$ dec-8-yl $\bar{7}$ benzeenaceetamide werd in 5 liter methyleenchloride opgelost en gefiltreerd in een schoon, droog reactievat van 12 liter, dat was voorzien van een mechanische roerder, stikstofinlaat, thermometer en 1 liter druppeltrechter (voetnoot 1).

De oplossing werd in een ijs-waterbad op ca. 15 °C gekoeld en een oplossing van 256 g (173 mo, 2,66 M) methaansulfonzuur in 500 ml methyleenchloride werd in ca. 1 uur toegevoegd en ca. 30 minuten geroerd. (voetnoot 2).

De toevoertrechter werd vervangen door vacuumdestillatieapparatuur en de methyleenchloride werd bij ca. 40 °C onder vacuum verwijderd (voetnoot 3).

Daarna werd 600 ml methanol aan het residu
5 toegevoegd en werd voldoende lang geroerd om het oplossen te voltooien.

De verkregen oplossing werd op 20 °C gekoeld en verdund door 6 liter diethylether langzaam in 2 uren toe te voegen.

10 Het verkregen mengsel werd 's-nacht bij kamertemperatuur onder stikstof geroerd (voetnoot 4).

Het verkregen mengsel werd gefiltreerd en de vaste stoffen werden met 2 liter diethylether gewassen. De gefiltreerde kristallen van het in de titel genoemde methaan-
15 sulfonaatzout werden 3 uren aan de lucht gedroogd en daarna 20 uren bij 50 °C in vacuo (voetnoot 5).

Voetnoten

(1) De vrije base van (5 α ,7 α ,8 β)-(±)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]-benzeenaceetamide was verontreinigd met een anorganische vaste stof. In werkelijkheid werd 1230 g materiaal gebruikt, waarvan 1130 g de gewenste vrije base was. De anorganische vaste stof werd afgefiltreerd en veroorzaakte geen moeilijkheid bij de
25 vorming van het methaansulfonaatzout

(2) Om te bepalen of genoeg methaansulfonzuur is toegevoegd kan de pH worden gemeten. Wanneer de toevoeging voltooid is, moet de pH 5 - 7 op vochtig pH lakmoespapier zijn. Wanneer een grote overmaat methaansulfonzuur toegevoegd is,
30 kan tijdens het concentreren ontleding optreden.

(3) Een uiteindelijk volume van ca. 2 liter overblijvend mengsel met enige kristallisatie werd verkregen.

(4) Het methaansulfonaatzout van het in de titel genoemde amino-amide kristalliseert langzaam uit en de
35 beste resultaten worden verkregen bij roeren gedurende 12 uren.

(5) Wanneer methyleenchloride aanwezig is in de vaste eindprodukten (zoals bepaald door KMR) kan een omkristallisatie in methanol en diethylether nodig zijn, en wel als volgt:

- (a) los het kristallijne materiaal op in 3 -4 ml/l methanol,
- 5 (b) verdun de verkregen oplossing met 25 ml/g diethylether, en
- (c) roer het mengsel enkele uren, filtreer en droog zoals hoger beschreven.

Verbindingen met de formule 1, waarin de cycloalkylring (de ring met de $-(CH_2)_p-$ en $-CH_2)_n-$ groepen)

10 5 of 7 koolstofatomen in de ring bevat, vallen eveneens binnen hetkadervan de uitvinding. Dergelijke verbindingen met 5 of 7 koolstofatomen in de ring zijn die waarin $p + n + 3$ gelijk is aan 5 of 7. In de schema's J - L is 1 of 2 en is $p + n + 3$ koolstofatomen 5 of 7 wanner $j + k$ 2 of 4 is.

15 De volgende opmerkingen worden gemaakt met betrekking tot schema's J - L.

Schema J

De methode uit schema J kan worden gebruikt

20 voor het bereiden van de 1-oxaspiro-alkeentussenprodukten, welke ringalkeenverbindingen worden gebruikt voor het bereiden van verbindingen volgens de uitvinding waarin Z (in formule 1) zuurstof is en $p + n + 3$ 5 of 7 is, zodat de cycloalifatische ring 5 of 7 ringleden bevat. In schema J is $j + k$ 2 of 4 en

25 zijn de chemische trappen zijn als volgt.

1. De beschermde broomalkanol (aangegeven als een acetaal) wordt gemetalleerd (1) met lithiumdraad bij -20° tot $23^{\circ}C$ in diethylether (Et_2O) of THF, of (2) met tert.butyllithium bij $-78^{\circ}C$ in Et_2O of THF.

30 1b. Aan het verkregen lithiumreagens uit trap 1 (a) wordt het gekozen C_5- of C_7- cycloalkenon in Et_2O of THF bij $-78^{\circ}C$ tot terugvloeien toegevoegd, waarbij de cyclische verbinding, aangegeven aan het begin van trap 2 wordt gevormd.

2. De beschermende acetaalgroep wordt ver-
 35 wijderd door mildezure hydrolyse met:

- 5 a) een ionuitwisselaarhars (bijvoorbeeld Dowex-50-WX8) in methanol bij ca. 23 °C (kamertemperatuur) of
- b) met een mengsel van ethanol, water en zoutzuur (volumeverhouding 57,6 : 38,6 : 3,8) bij ca. 23 °C, waarbij de di-hydroxy (-OH) verbinding wordt gevormd, aangegeven aan het begin van trap 3.

10 3. De dihydroxyverbinding uit trap 2 wordt aan spirocyclisatie onderworpen (1) voor alle waarden van j en k door behandeling met methaansulfonylchloride en twee equivalent triethylamine in methyleenchloride bij ca 0 - 41 °C, of (2) wanneer j of k 0 is door behandeling met een zuur zoals p-toluensulfonzuur, zoutzuur of trifluormethaansulfonzuur al of

15 niet in een oplosmiddelen zoals methanol, ethanol, THF of DMF.

Schema K

De methode van schema K wordt gebruikt voor het bereiden van het 1-oxaspiroalkeentussenprodukt, dat wordt

20 toegepast voor het bereiden van verbindingen volgens de uitvinding waarin Z (in de formule 1) NR_3 is en $p + n + 3 \leq 5$ of 7 is zodat de cycloalifatische ring 5 of 7 ringleden bevat. In schema K is $j + k \leq 2$ of 4 en zijn de chemische trappen als volgt:

1a. Het door sulfonyl beschermde broomamine

25 wordt gemetalleerd (1) met lithiumdraad bij -20 °C tot 23 °C in Et_2O of THF, of (2) met tert.butyllithium bij -78 °C in Et_2O of THF.

1b. Aan het in trap 1a verkregen lithiumreagens wordt bij 78 °C het juiste C_5 of C_7 -cycloalkenon in

30 Et_2O of THF toegevoegd totdat terugvloeien optreedt, waarbij de cyclische verbinding, aangegeven aan het begin van trap 2 wordt gevormd.

2. De in trap 1 verkregen hydroxyalkeenverbinding wordt (1) onderworpen aan met zuur gekatalyseerde

35 azaspirocyclisatie wanneer j of k nul is met een zuur zoals

p-tolueensulfonzuur, broomwaterstofzuur of trifluormethaan-sulfonzuur al of niet in een oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, THF of benzeen of (2) bij alle waarden van j en k behandeld met methaansulfonylchloride en twee equivalent
 5 triethylamine in methyleenchloride bij ca. 0 - 41 °C, waarbij het door sulfonyl beschermde azaspirobicyclische alkeen, aan-gegeven aan het begin van trap 3 wordt verkregen.

3. Het N-beschermde azaspirobicyclische alkeen wordt onderworpen aan reductieve afsplitsing van de beschermde
 10 methaansulfonylgroep in het gewenste stadium van de synthese, als beschreven in trappen 3 en 4 van schema E.

Schema L

De methode van schema L kan worden gebruikt
 15 voor het bereiden van 1-thiaspiroalkeentussenprodukten, die worden toegepast voor het bereiden van de verbindingen volgens de uitvinding met de formule 1, waarin Z is S, SO of SO₂ en p + n + 3 5 of 7 is, zodat de verkregen cycloalifatische ring 5 of 7 ringleden bevat. In schema L is j + k 2 of 4 en zijn
 20 de trappen worden als volgt:

1a. Het beschermde broomthiol wordt gemetalleerd
 (1) met lithiumdraad bij -20 ° tot 23 °C in Et₂O of THF of
 (2) met tert.butyllithium bij -78 °C in Et₂O of THF.

1b. Aan het in trap 1a verkregen lithium-
 25 reagens wordt bij -78 °C het juiste C₅ of C₇ cycloalkenon in Et₂O of THF toegevoegd tot terugvloeien optreedt, waarbij de cyclische verbinding, aangegeven aan hetbegin van trap 2 wordt gevormd.

2. De beschermende mono-thio-acetaalgroep
 30 wordt afgesplitst door (a) roeren van de zwavel beschermde cyclische verbinding in methanoloplossing bij aanwezigheid van een zure hars, zoals Dowex-50-WXa of een andere zure katalysator, zoals zoutzuur, p-tolueensulfonzuur of broomwaterstofzuur in azijnzuur, methanol of ethanol, of (b) behandelen van de zwavel
 35 beschermde cyclische verbinding met boortrifluoride-etheraat in

azijnzuur, waarbij de cyclische alkenische hydroxythiolverbinding, aangegeven aan het begin van trap 3 wordt gevormd.

3. De cyclische alkenische hydroxythiolverbinding wordt onderworpen aan (1) met zuur gekatalyseerde spirothiacyclisatie wanneer j of k nul is onder toepassing van een zuur, zoals p-tolueensulfonzuur, chloorzuur of trifluormethaansulfonzuur al of niet in een oplosmiddel zoals methanol, ethanol, THF of DMF, of (2) bij alle waarden van j en k, behandeld met methaansulfonylchloride en twee equivalenttriethylamine in methyleenchloride bij ca. 0 ° tot 41 °C.

De met de methoden uit de schema J - L verkregen gecycliseerde alkenen worden verder tot reactie gebracht door epoxydatie, opening van het epoxyde, vorming van mesylaat, vorming van diamine, bescherming van amine, amine-acylering en eventueel zwaveloxydatie als beschreven in schema A, trappen 9 - 12 en schema D, trappen 7 en 8.

De in de boven aangegeven methoden gebruikte cycloalkenonverbindingen zijn in de handel verkrijgbaar of ten minste bekend. Zo is 3-cyclopentenon, een verbinding, waarin j = 1 en k = 1, beschreven in J. Org. Chem., 32 3148 (1967).

Het 2-cyclopentenon, een verbinding, waarin j = 0 en k = 2 is in de handel verkrijgbaar.

2-Cycloheptenon, waarbij j = 0 en k = 4, is in de handel verkrijgbaar.

3-Cycloheptenon, waarin j = 1 en k = 3, is beschreven in Tetrahedron, Suppl. 8, deel 1, blz. 105 (1966).

4-Cycloheptenon, waarin j = 2 en k = 2 is beschreven in J. Am. Chem. Soc. 94, (1972), blz. 6026.

De uitvinding omvat dus verbindingen met de formule 1 waarin golflijnbindingen tussen de stikstofatomen en de koolstofatomen in de cycloalifatische ring een cis- of trans-configuratie van de twee stikstofhoudende groepen op de plaatsen 1 en 2 van de cycloalifatische ring aangegeven,

p 0, 1, 2, 3 of 4 en n 0, 1, 2, 3 of 4
z i j n z o d a t c y c l o a l i f a t i s c h e r i n g 5, 6 o f 7 k o o l s t o f a t o m e n b e v a t,

n 3 of 4 is;

A is een enkele chemische binding (-),

$-(CH_2)_q$ waarin q 1 - 4 is of $-CH(CH_3)-$ voorstelt;

Y en X die gelijk of verschillend kunnen zijn,

5 elk waterstof, halogeen met een atoomgenummer van 9 - 35, trifluormethyl, nitro, methoxy, hydroxy, azido, $C_1 - C_3$ -alkyl, fenyl, methaansulfonyl, cyaan, amino, $C_1 - C_3$ -alkoxycarbonyl, $C_1 - C_3$ -alkanoyloxy, $C_1 - C_3$ -carboxyamino ($-NHC(O)R_4$ waarin R_4 waterstof of $C_1 - C_2$ -alkyl is, voorstellen;

10 R waterstof of $C_1 - C_3$ alkyl voorstelt;

R_1 en R_2 elk waterstof, $C_1 - C_3$ -alkyl of allyl voorstellen of samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden, een azetidinyl-, pyrrolidinyl-, piperidinyl-, pyrrolyl-, 3-pyrrolin-1-yl ring met de formule 9, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl ring met de formule 10 of 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl-ring met de formule 11 vormen;

E zuurstof of zwavel voorstelt;

20 Z zuurstof ($-O-$), $-NR_3-$, tweewaardige zwavel ($-S-$), sulfinyl ($-S(O)-$) of sulfonyl ($-S(O)_2-$) voorstelt waarbij

R_3 waterstof, $C_1 - C_3$ -alkyl, benzoyl, een groep met de formule 6 of $C_2 - C_4$ -alkanoyl ($C-(O)-C_1 - C_3$ -alkyl) voorstelt, met dien verstande dat wanneer $p = 2$, $n = 1$, $m = 3$, $A = (CH_2)_q$ waarin $Q = 1$, $R_1 =$ methyl, $R_1 =$ methyl, R_1 en R_2 25 samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een pyrrolidinylring vormen, $E =$ zuurstof, $Z =$ zuurstof en de relatieve stereochemie = $(5\alpha, 7\alpha, 8\beta)$, dan kunnen X en Y beide geen chloor op de 2 en 4 plaatsen in de fenylring zijn.

30 De uitvinding omvat tevens farmacologisch aanvaardbare zouten van verbindingen met de formule 1.

Alle verbindingen met de formule 1 bezitten een nieuwe mono-oxy-, thia- of azaringstructuur, gebonden aan de $C_5 - C_7$ -cycloalifatische ring, en asymmetrisch koolstof in de cycloalifatische ring.

35 De verbindingen met de formule 1 of de zuur-

additiezouten ervan in kristallijne toestand kunnen als solvaten uit de reactiemengsels worden afgescheiden. Net als de hoger beschreven cyclohexylverbindingen bevatten de cyclopentyl- en cycloheptyl ringverbindingen ten minste drie
 5 asymmetrische koolstofatomen, die elk R- en S-configuraties bezitten en dezelfde mogelijke cis en trans orientatie als hoger aangegeven voor de cyclohexylverbindingen.

Na het bereiden van de C₅- of C₇-cycloalifatische ring bevattende alkeentussenprodukten en de
 10 respectievelijke diaminen daarvan, worden de nieuwe verbindingen met de formule Ia bereid volgens boven aangegeven acyleringsmethoden. Mengsels van d- en l-optische isomeren kunnen desgewenst worden gesplitst. Voorbeelden van verbindingen die met de boven aangegeven methode kunnen worden bereid zijn:

15

hh. (+)-(5*ξ*, 7*α*, 8*β*)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide, smp. 94 - 96 °C.,

20

ii. (+)-(5*ξ*, 7*α*, 8*β*)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide, het 5-epimeer van verbinding hh, furaat, smp. 125 - 131 °C.,

25

jj. (+)-(5*α*, 7*α*, 8*β*)-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenpropaanamide, smp. 116 - 118 °C.,

30

kk. (+)-(5*ξ*, 7*α*, 8*β*)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide, smp. 97 - 99 °C.,

ll. (+)-(5*ξ*, 7*α*, 8*β*)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-yl $\overline{7}$ benzeenaceetamide, 5-epimeer van verbinding kk, smp. 83 - 85 °C.,

mm. (+)-(5*ξ*, 7*α*, 8*β*)-4-broom-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(pyrrolidiny1)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzamide, smp 124-125,5 °C.,

35

nn. (+)-(5*α*, 7*α*, 8*β*)-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-yl $\overline{7}$ benzeenbutaanamide, smp. 74,5 - 77 °C.

- oo. (+)-(5ξ,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide, 1,1-dioxyde, smp. 130 - 132 °C.,
- 5 pp. (+)-(5ξ,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide, 1,1-dioxyde, smp. 147 - 148 °C.,
- qq. (+)-(5ξ,7α,8β)-4-broom-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-y $\overline{1}$ benzamide, smp. 118-121 °C.,
- 10 rr. (+)-(5ξ,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide, smp. 118.5 - 120 °C.,
- ss. (+)-(5ξ,7α,8β)-4-broom-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzamide, smp. 136 - 137 °C.,
- 15 tt. (+)-(5ξ,7α,8β)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide, smp. 104 - 106 °C.,
- uu. (+)-(5ξ,7α,8β)-4-broom-N-methyl-N- $\overline{8}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro $\overline{4.5}$ dec-7-y $\overline{1}$ benzamide, smp. 136 - 140 °C.,
- 20 vv. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrroly1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide,
- ww. 4-broom-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-piperidiny1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzamide,
- 25 xx. 3-chloor-4-methoxy-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(3-pyrrolin-1-y1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide,
- yy. 4-trifluormethyl-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(3-azabicyclo- $\overline{3.1.0}$ -hexan-3-y1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenpropaanamide,
- 30 zz. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(3-azabicyclo- $\overline{3.2.0}$ -heptan-3-y1)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide,
- aaa. 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro $\overline{4.6}$ undec-6-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide,

35

- 5 bbb. 3,4-dichloor-N-methyl-N-[8-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.6]undec-7-yl]benzeenaceetamide,
ccc. 3,4-dichloor-N-methyl-N-[9-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.6]undec-8-yl]benzeenaceetamide,
ddd. 3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.6]undec-8-yl]benzeenaceetamide,
eee. 3,4-dichloor-N-methyl-N-[6-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.6]undec-7-yl]benzeenaceetamide,
10 fff. 3,4-dichloor-N-methyl-N-[6-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.4]non-7-yl]benzeenaceetamide,
ggg. 3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.4]non-8-yl]benzeenaceetamide,
hhh. 3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-oxaspiro[4.4]non-6-yl]benzeenaceetamide,
15 iii. (+)-(5 ξ ,7 α ,8 β)-3,4-dichloor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidiny1)-1-thiaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeenaceetamide,
smp. 129 - 132 °C, en dergelijke.

C O N C L U S I E S

1. Spirocyclische verbinding, gekenmerkt door de formule 1, waarin
- p 0, 1, 2, 3 of 4 en
- n 0, 1, 2, 3 of 4 zijn zodat de cycloalifatische ring
- 5 5, 6 of 7 koolstofatomen bevat,
- m 3 of 4 is,
- A een enkelvoudige binding, een groep $-(CH_2)_q$ waarin q 1 - 4 is of een groep $-CH(CH_3)-$ voorstelt,
- X en Y, die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof,
- 10 halogeen met een atoomnummer 9 - 35, trifluormethyl, nitro, methoxy, hydroxy, azido, C_1-C_3 -alkyl, fenyl, methaansulfonyl, cyaan, amino, C_1-C_3 -alkoxycarbonyl, C_1-C_3 -alkanoyloxy, C_1-C_3 -carboxyacylamino $(-NHC(O)R_4)$ waarin R_4 waterstof of C_1-C_2 -alkyl is, voorstellen,
- 15 R waterstof of C_1-C_3 -alkyl voorstelt,
- R_1 en R_2 waterstof, C_1-C_3 -alkyl of allyl voorstellen of samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden, een azetidinyl-, pyrrolidinyl-, piperidinyl-, pyrrolyl-, 3-pyrrolinyl-, 3-azabicyclo[3.1.0]hexaan-3-yl- of
- 20 3-azabicyclo[3.2.0]heptaan-3-yl-ring vormen,
- E zuurstof of zwavel voorstelt, en
- Z zuurstof, zwavel, sulfinyl, sulfonyl of $-NR_3$ voorstelt waarbij R_3 waterstof, C_1-C_3 -alkyl, benzoyl, een groep met de formule 6 of C_2-C_4 -alkanoyl $(-C(O)-C_1-C_3\text{-alkyl})$ voorstelt, met die
- 25 verstande, dat wanneer p 2 is, n 1 is, m 3 is,
- A $-(CH_2)_q$ met q = 1 is, R methyl is, R_1 en R_2 samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden, een pyrrolidinyl-ring vormen, E zuurstof is, en Z zuurstof is en de relatieve configuratie (5 α ,7 α ,8 β) is, X en Y beide geen chloor
- 30 kunnen zijn op de plaatsen 2 en 4 in de fenylring, of een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan.

2. Verbinding volgens conclusie 1, gekenmerkt door de formule 1 waarin
- p 0, 1 of 2 en
- n 1, 2 of 3 zijn, zodat de cycloalifatische ring 6 koolstofatomen
- 5 bevat,
- m 3 of 4 is,
- A een enkelvoudige binding, een groep $-(CH_2)_q$ waarin q 0-4 is of een groep $-CH(CH_3)-$ voorstelt,
- X en Y, die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof,
- 10 halogeen met een atoomnummer 9 - 35, trifluormethyl, nitro, methoxy, hydroxy, azido, C_1-C_3 -alkyl, fenyl, methaansulfonyl, cyaan, amino, C_1-C_3 -alkoxycarbonyl, C_1-C_3 -alkanoyloxy, C_1-C_3 -carboxyacylamino $(-NHC(=O)R_4)$ waarin R_4 waterstof of C_1-C_2 -alkyl is, voorstellen;
- 15 R waterstof of C_1-C_3 -alkyl voorstelt,
- R_1 en R_2 waterstof, C_1-C_3 -alkyl of allyl voorstellen of samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een azetidinyl-, pyrrolidinyl- of piperidinylring vormen;
- 20 E zuurstof of zwavel voorstelt,
- Z zuurstof, tweewaardig zwavel of sulfinyl voorstelt, met dien verstande dat, wanneer p 2 en n 1 en m 3 zijn,
- A $-(CH_2)_q$ met q 1 is,
- R methyl is, R_1 en R_2 samen met het stikstofatoom waarin
- 25 zij zijn gebonden een pyrrolidinylring vormen,
- E zuurstof is, Z zuurstof is en de relatieve configuratie (5a,7a,8b) is,
- X en Y beide geen chloor kunnen zijn op de plaatsen 2 en 4 in de fenylring,
- 30 of een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan.

3. Verbinding volgens conclusie 2, gekenmerkt door de formule 1 waarin
- p 1 of 2 is,
- 35 n 1 of 2 is,
- m 3 of 4 is,

- A $-(CH_2)_q$ waarin q 0 of 1 is, voorstelt,
X en Y, onafhankelijk van elkaar waterstof of een halogeenatoom
met een atoomnummer 9 - 35 voorstellen;
R C_1-C_3 -alkyl voorstelt,
5 R₁ en R₂ samen met het stikstofatoom, waaraan zij zijn
gebonden een azetidinyl-, pyrrolidinyl- of
piperidinylring vormen;
E zuurstof voorstelt en
Z zuurstof voorstelt
10 of een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan.

4. Verbinding volgens conclusie 3,
met het kenmerk, dat deze 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-pyrro-
lidinyl)-oxaspiro $\underline{4.5}$ dec-8-y $\underline{1}$ benzeenaceetamide, of een
15 farmacologisch aanvaardbaar zout ervan is.

5. Verbinding volgens conclusie 3,
met het kenmerk, dat deze 4-broom-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1pyrrolidinyl)-
1-oxaspiro $\underline{4.5}$ dec-8-y $\underline{1}$ benzamide, of een farmacologisch
20 aanvaardbaar zout ervan is.

6. Verbinding volgens conclusie 3,
met het kenmerk, dat deze 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{8}$ -(1-pyrro-
lidinyl)-1-oxaspiro $\underline{4.5}$ dec-7-y $\underline{1}$ benzeenaceetamide of een
25 farmacologisch aanvaardbaar zout ervan is.

7. Verbinding volgens conclusie 3,
met het kenmerk, dat deze (+)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-
pyrrolidinyl)-1-oxaspiro $\underline{4.5}$ dec-8-y $\underline{1}$ benzeenaceetamide of
30 een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan is.

8. Verbinding volgens conclusie 3,
met het kenmerk, dat deze (-)-3,4-dichloor-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-
pyrrolidinyl)-1-oxaspiro $\underline{4.5}$ dec-8-y $\underline{1}$ benzeenaceetamide, of
35 een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan is.

9. Verbinding volgens conclusie 2,
gekenmerkt door de formule 1 waarin
p 0, n 3 en m 3 of 4 zijn,
A $-(CH_2)_q$ waarin q 0-4 is, voorstelt,
5 X en Y al of niet gelijk zijn en waterstof of een halogeenatoom
met een atoomnummer 9 - 35 voorstellen,
R C_1-C_3 -alkyl voorstelt,
R₁ en R₂ samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden
een azetidinyl-, pyrrolidinyl- of piperidinylring
10 vormen,
E zuurstof voorstelt, en
Z zuurstof voorstelt,
of een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan.

15 10. Verbinding volgens conclusie 9,
met het kenmerk, dat deze 3,4-dichloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrroli-
dinyl)-1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-6-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide is of een
farmacologisch aanvaardbaar zout ervan is.

20 11. Verbinding volgens conclusie 9,
met het kenmerk, dat deze 1-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-1-
oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide of een farmacologisch
aanvaardbaar zout ervan is.

25 12. Verbinding volgens conclusie 9,
met het kenmerk, dat deze 4-chloor-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-
1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide is.

30 13. Verbinding volgens conclusie 9,
met het kenmerk, dat deze 4-broom-N-methyl-N- $\overline{7}$ -(1-pyrrolidinyl)-
1-oxaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-y $\overline{1}$ benzeenaceetamide of een farmacologisch
aanvaardbaar zout ervan is.

35 14. Verbinding volgens conclusie 2,
gekenmerkt, door de formule 1 waarin

- p 1 of 2, n 1 of 2 en m 3 of 4 zijn,
A $-(CH_2)_q$ waarin q 0-4 is, voorstelt,
X en Y, die gelijk of verschillend kunnen zijn waterstof of methoxy voorstellen,
- 5 R C_1-C_3 -alkyl voorstelt,
R₁ en R₂ samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden, een azetidinyl-, pyrrolidinyl- of piperidinylring voorstellen;
- E zuurstof voorstelt, en
- 10 Z zuurstof voorstelt
of een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan.

15 15. Verbinding volgens conclusie 14,
met het kenmerk, dat deze 4-methoxy-N-methyl-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-
1-oxaspiro/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1/benzeenaceetamide, of een farmacologisch
aanvaardbaar zout ervan is.

16. Verbinding volgens conclusie 2,
gekenmerkt door de formule 1 waarin
- 20 p 1 of 2, n 1 of 2 en m 3 zijn,
A $-(CH_2)_q$ waarin q 0-4 is, voorstelt,
X en Y, die gelijk of verschillend kunnen zijn waterstof of C_1-C_3 -alkyl voorstellen,
- R C_1-C_3 -alkyl voorstelt,
- 25 R₁ en R₂ samen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden, een azetidinyl-, pyrrolidinyl- of piperidinylring vormen,
- E zuurstof voorstelt, en
Z zuurstof voorstelt
- 30 of een farmacologisch aanvaardbaar zout ervan.

17. Verbinding volgens conclusie 16,
met het kenmerk, dat deze 4-N-dimethyl-N- $\underline{7}$ -(1-pyrrolidiny1)-1-
oxaspiro/ $\underline{4.5}$ dec-8-y1/benzeenaceetamide is.

35

18. Farmaceutisch preparaat met pijnstillende werking, met het kenmerk, dat het preparaat als werkzaam bestanddeel een verbinding volgens conclusie 1 bevat.

5 19. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 18, met het kenmerk, dat het preparaat als werkzaam bestanddeel een verbinding volgens conclusie 3 bevat.

10 20. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat het preparaat als werkzaam bestanddeel een verbinding volgens conclusie 4 bevat.

15 21. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat deze $(5\alpha, 7\alpha, 8\beta) - (+) - 3, 4\text{-dichloor-N-methyl-N-}\underline{7} - (1\text{-pyrrolidiny}) - 1\text{-oxaspiro}\underline{4.5}\underline{7}\text{dec-8-y}\underline{1}\underline{7}\text{benzeenaceetamide methaansulfonaat}$ is.

22. Verbinding;
 $(+) - (5\alpha, 7\alpha, 8\beta) - \text{N-methyl-N-}\underline{7} - (1\text{-pyrrolidiny}) - 1\text{-oxaspiro}\underline{4.5}\underline{7}\text{dec-8-y}\underline{1}\underline{7}\text{benzeenpropaanamide},$
 $(+) - (5\alpha, 7\alpha, 8\beta) - \text{N-methyl-N-}\underline{7} - (1\text{-pyrrolidiny}) - 1\text{-oxaspiro}\underline{4.5}\underline{7}\text{dec-8-y}\underline{1}\underline{7}\text{benzeenbutaanamide},$
 $(+) - (5\alpha, 7\alpha, 8\beta) - 3, 4\text{-dichloor-N-methyl-N-}\underline{7} - (1\text{-pyrrolidiny}) - 1\text{-thiaspiro}\underline{4.5}\underline{7}\text{dec-8-y}\underline{1}\underline{7}\text{benzeenaceetamide},$
25 $(+) - (5\alpha, 7\alpha, 8\beta) - 4\text{-broom-N-methyl-N-}\underline{7} - (1\text{-pyrrolidiny}) - 1\text{-thiaspiro}\underline{4.5}\underline{7}\text{dec-8-y}\underline{1}\underline{7}\text{benzamide},$
 $(+) - (5\alpha, 7\alpha, 8\beta) - 3, 4\text{-dichloor-N-methyl-N-}\underline{8} - (1\text{-pyrrolidiny}) - 1\text{-thiaspiro}\underline{4.5}\underline{7}\text{dec-7-y}\underline{1}\underline{7}\text{benzeenaceetamide},$
30 $(+) - (5\alpha, 7\alpha, 8\beta) - 4\text{-broom-N-methyl-n-}\underline{8} - (1\text{-pyrrolidiny}) - 1\text{-thiaspiro}\underline{4.5}\underline{7}\text{dec-7-y}\underline{1}\underline{7}\text{benzamide},$
of een farmacologisch aanvaardbaar zout daarvan.

23. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat het preparaat als werkzaam bestanddeel de verbinding volgens conclusie 21 bevat.

35

24. Verbindingen, werkwijzen en daarbij toegepaste, verkrijgbare en verkregen verbindingen alsmede farmaceutische preparaten zoals beschreven in de beschrijving en voorbeelden.

5

8204279

Verbetering van errata in de beschrijving behorende bij de octrooi-aanvraag nr. 8204279 Ned. voorgesteld door Aanvrager dd. 24 NOV. 1982

Blz. 2, regels 4 en 5: "de Amerikaanse octrooiaanvraag 06/252.535,
ingediend op 9 april 1981" wijzigen in:
"het Amerikaanse octrooischrift 4.360.531",

blz. 2, regels 11 en 12: "de Amerikaanse octrooiaanvraag 06/252.536,
ingediend op 9 april 1981" wijzigen in:
"het Amerikaanse octrooischrift 4.359.476",

blz. 2, regel 22: "8ß)" wijzigen in "8ß-".

Blz. 7, regels 19, 21, 23 en 25: "(7-" wijzigen in "7-".

Blz. 17, regel 4: ", of" wijzigen in "en".

Blz. 29, regel 18: "Saalens" wijzigen in "Saelens".

Blz. 36, regel 22: "ethyl" wijzigen in "methyl".

Blz. 59, regel 30: "dru," wijzigen in "druk",

blz. 59, regel 31: "15,7" wijzigen in "15,7 g".

Blz. 77, regel 32: "(pyrrolidiny)-", wijzigen in: "(1-pyrrolidiny)-".

Blz. 80, regels 22 t/m 24 wijzigen in:

"Z zuurstof, zwavel of sulfinyl voorstelt,
met dien".

DV/RR

8204279

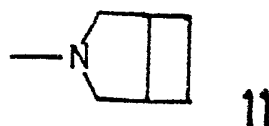
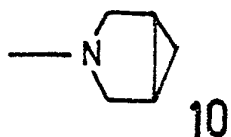
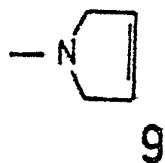
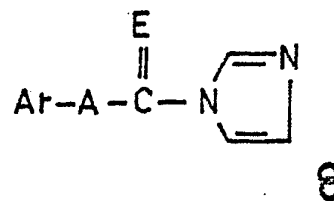
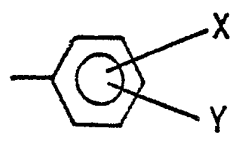
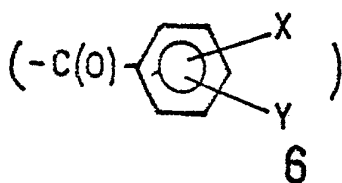
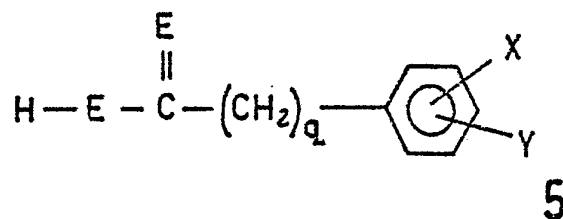
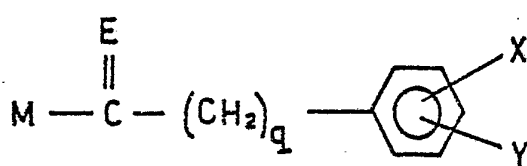
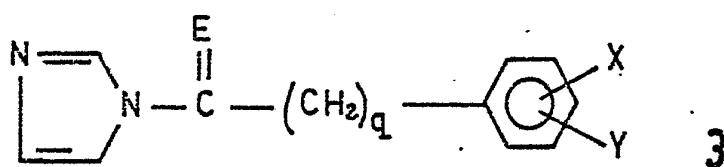
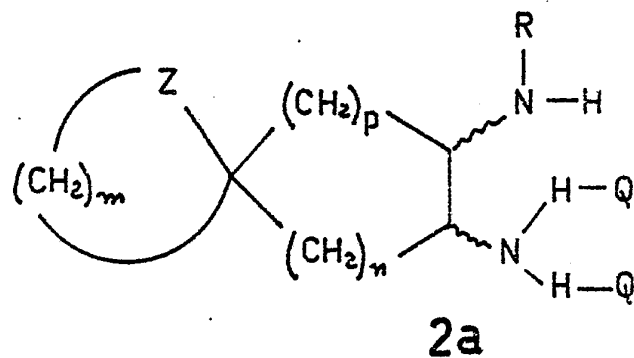
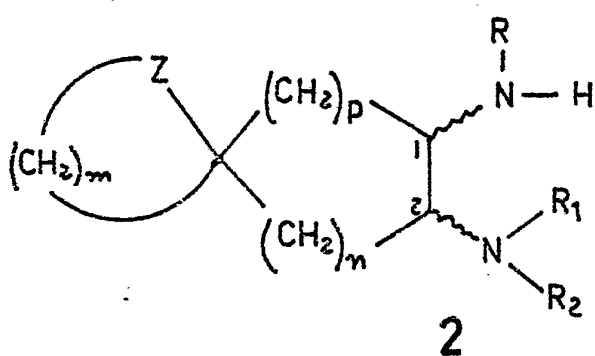
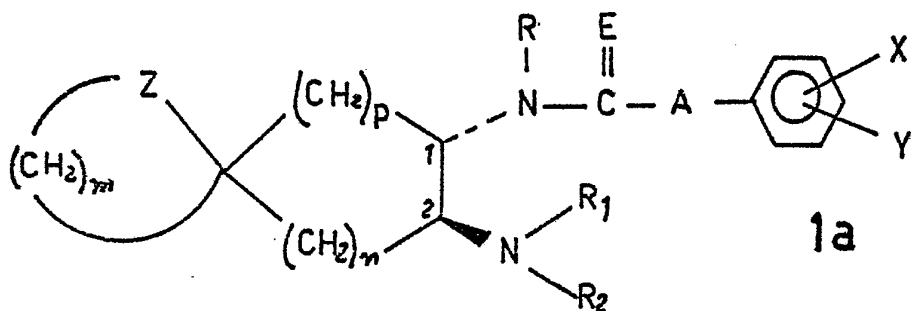
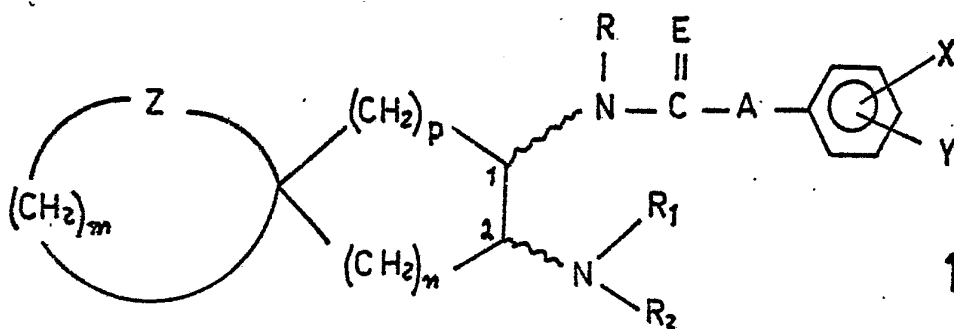
Verbetering van errata in de beschrijving behorende bij de
octrooiaanvraag no. 82-04279 Ned. voorgesteld door Aanvrager
dd. 28 JAN. 1983

Bladzijde 61, regel 29 wijzigen in : "(MgSO₄). Na verwijderen
van oplosmiddel in vacuo werd het residu gechroma-
tografeerd over silicagel onder elueren met"

Bladzijde 64, regel 5 : "29,12" wijzigen in "59,12"

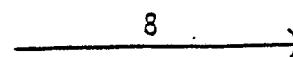
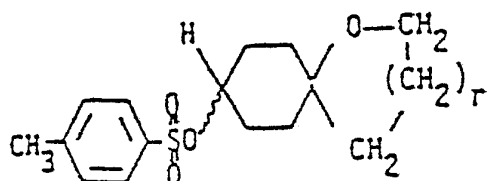
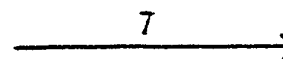
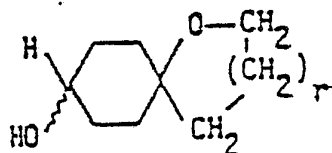
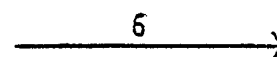
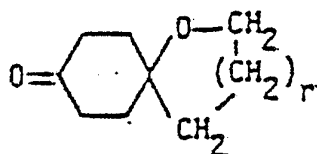
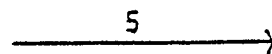
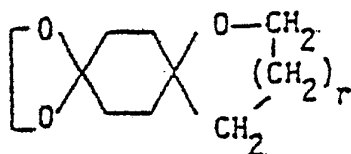
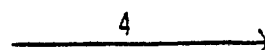
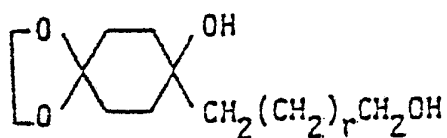
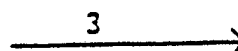
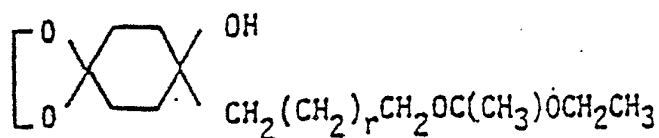
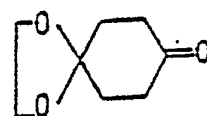
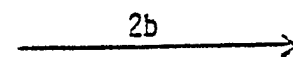
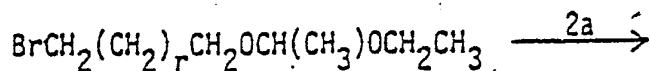
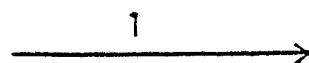
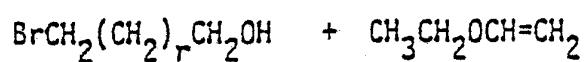
Bladzijde 64, regel 18: "C₂₂H₃₁H₃O₄.HCl" wijzigen in
"C₂₂H₃₁N₃O₄.HCl";
voor "8,10%" en "8,06%" invoegen: "Cl,"

DV/RR



8204279

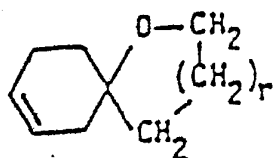
SCHEMA A (Z=0)



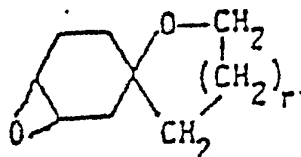
8204279

THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

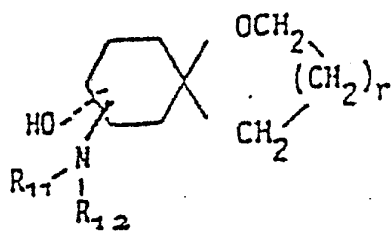
SCHEMA-A-vervolg



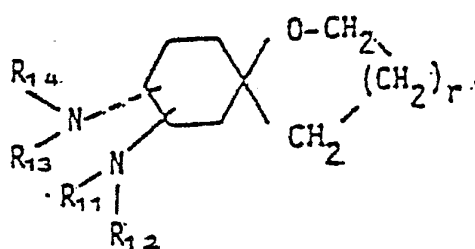
9



10

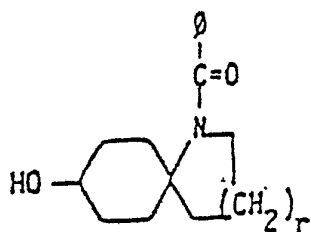


11a, 11b

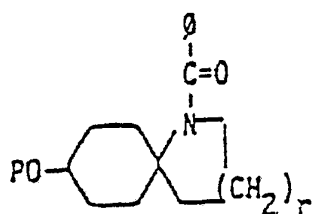


12

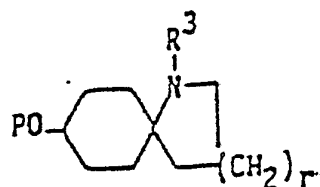
SCHEMA - B - (Z=N-R₃)



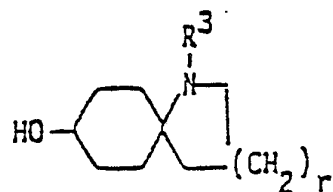
1 →



2 →



3 →



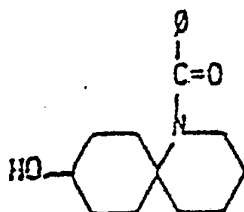
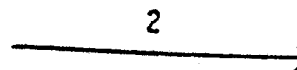
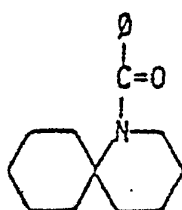
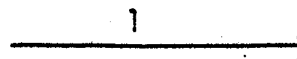
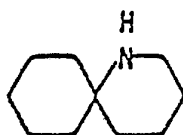
4 →

8204279

THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

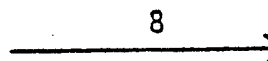
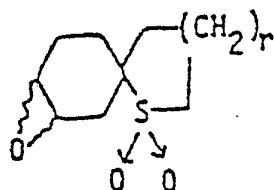
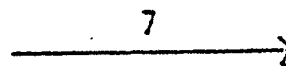
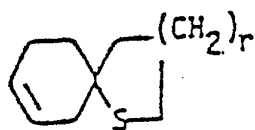
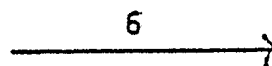
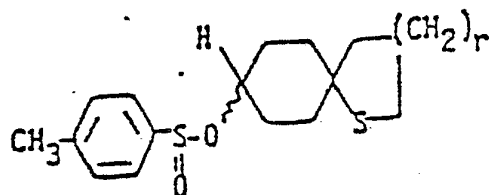
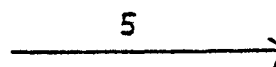
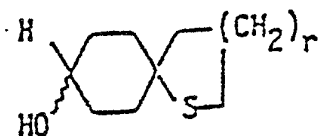
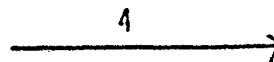
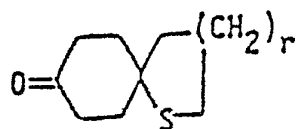
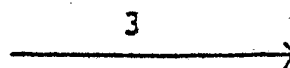
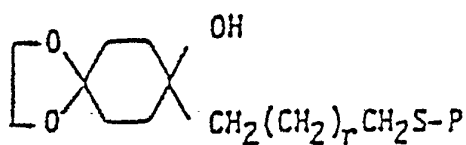
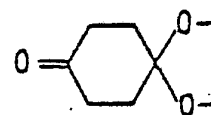
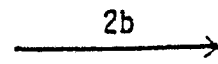
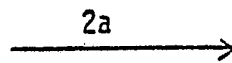
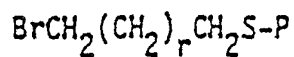
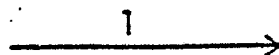
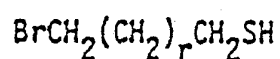
SCHEMA_C.

bereiding van 1 aza 55 undeca 9 ol

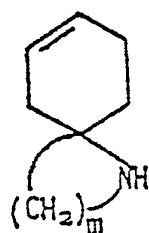
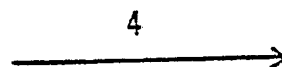
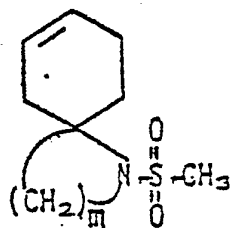
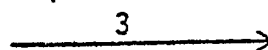
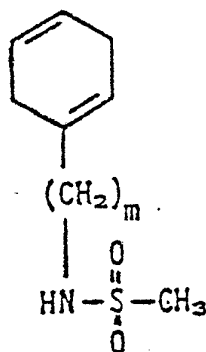
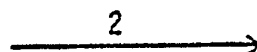
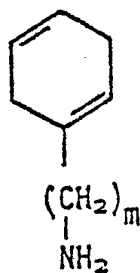
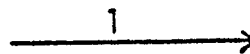
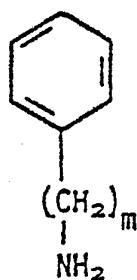


1. benzoyl chloride, pyridine
2. Sporotrichium sulfurescens V.Beyma (ATCC 7159)

SCHEMA D (Z-S, SO of SO₂)



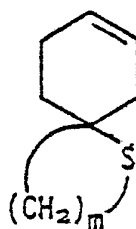
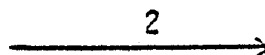
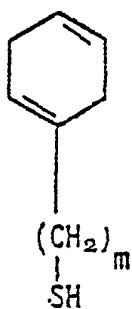
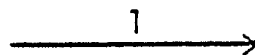
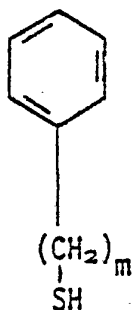
SCHEMA.E -



8204279

THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

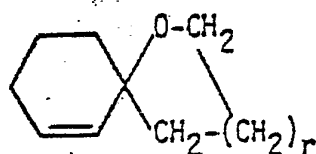
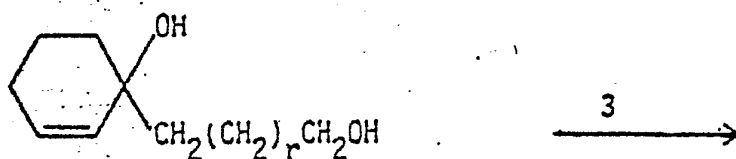
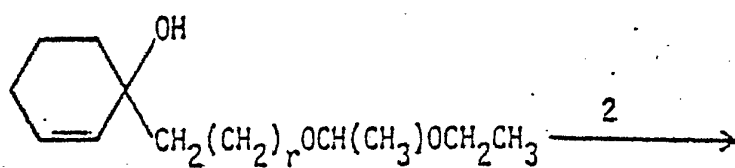
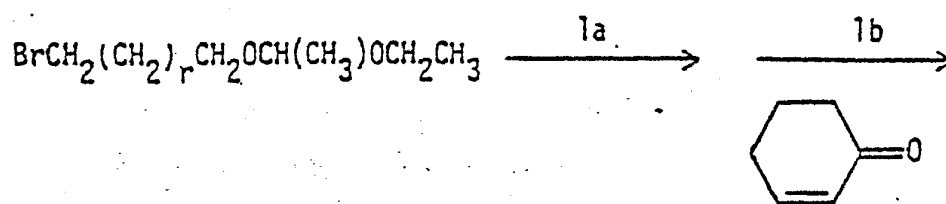
SCHEMA.F.



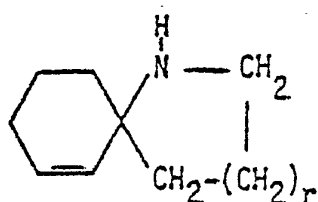
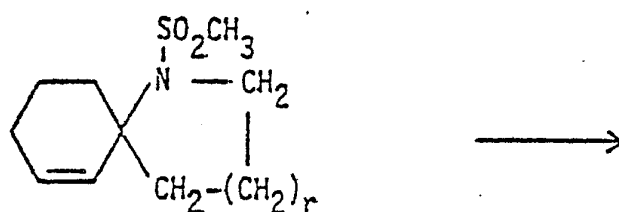
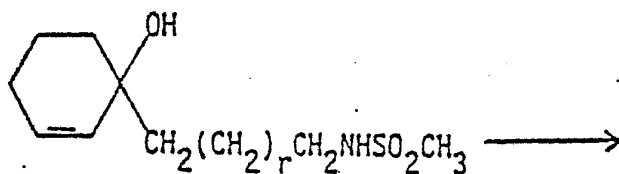
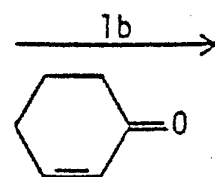
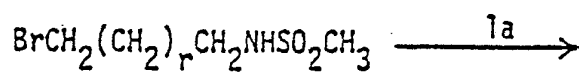
8204279.

THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

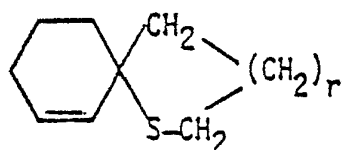
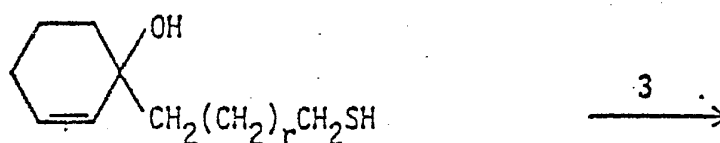
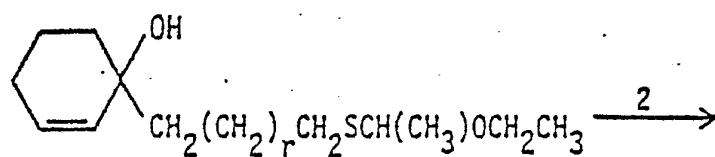
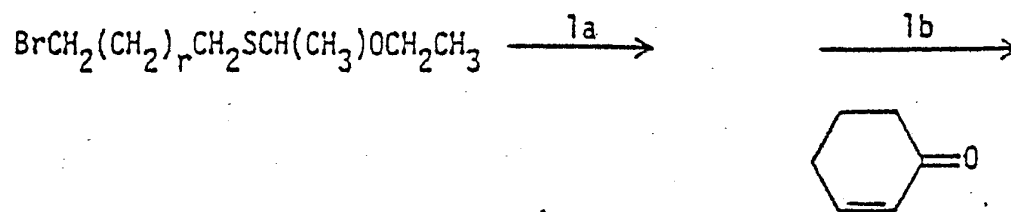
SCHEMA_G



SCHEMA.H.



SCHEMA -I-

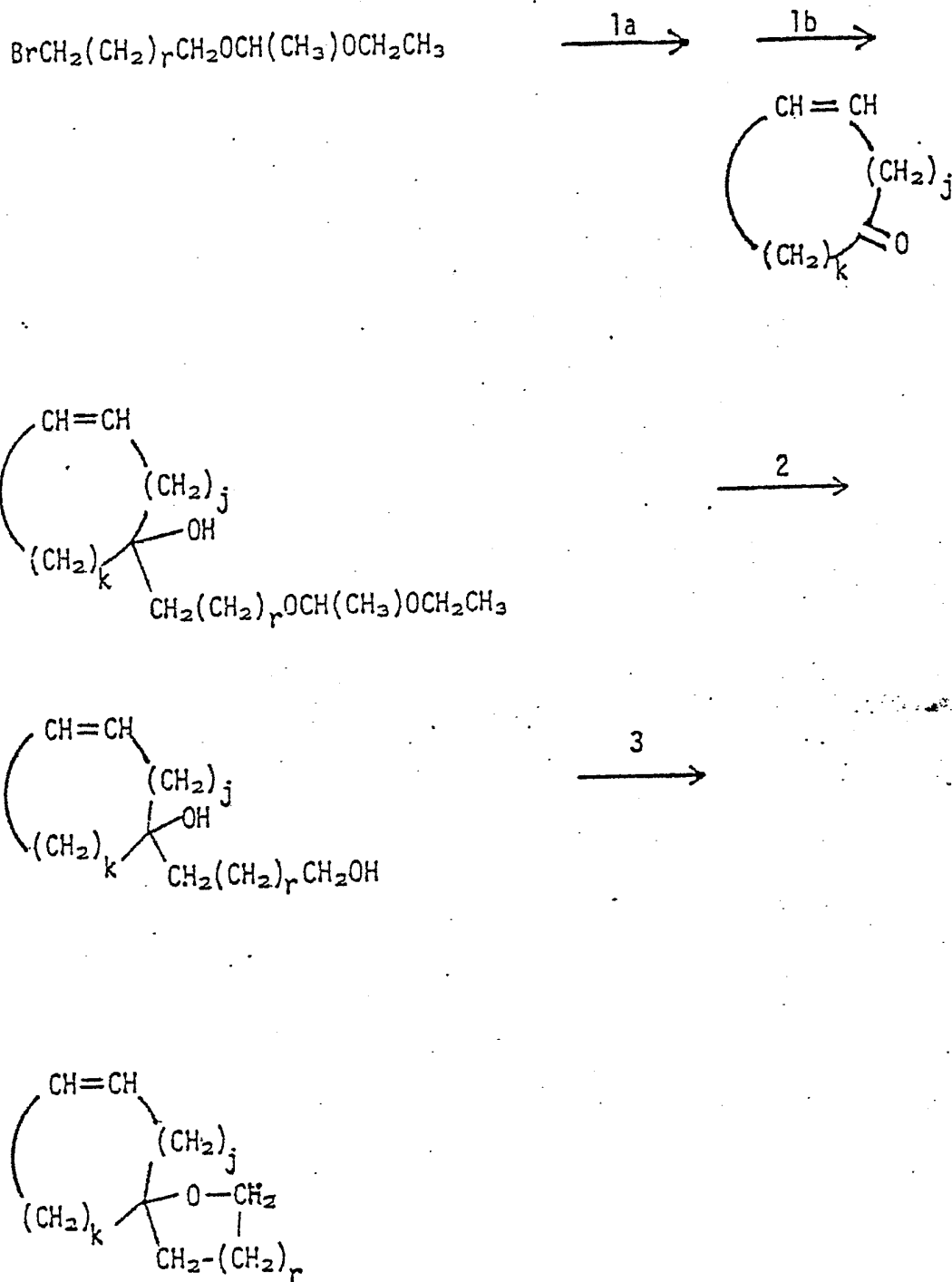


8204279

THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

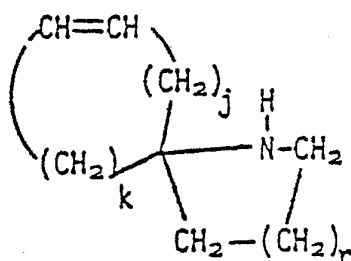
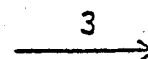
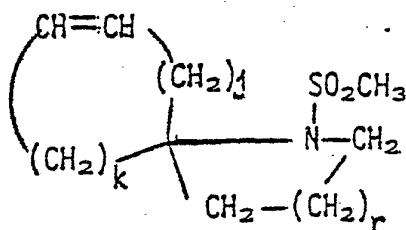
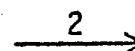
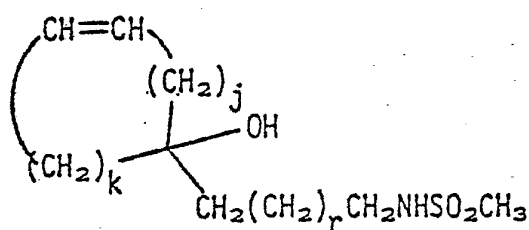
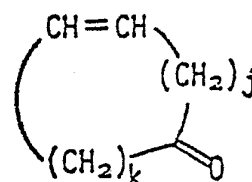
SCHEMA.J.

tussenproducten voor verbindingen waarin Z zuurstof is
en $p+n+3$ getijk is aan 5 of 7; ($j+k = 2$ of 4)



SCHEMA K.

tussenprodukten voor verbindingen waarin Z, NR₃ is
en p+n+3 gelijk is aan 5 of 7; (j+k=2 of 4)

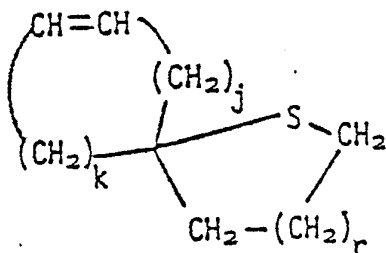
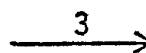
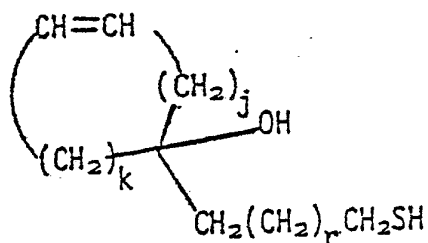
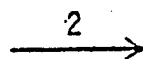
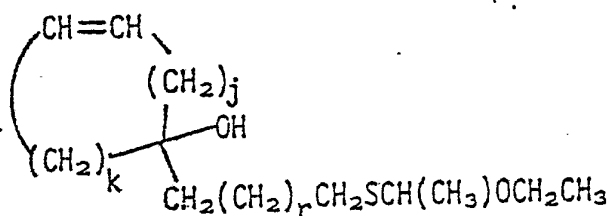
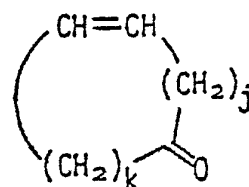
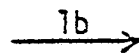
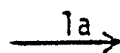
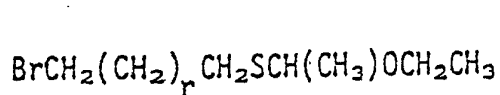


8204279

THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

SCHEMA - L -

tussenprodukten voor verbindingen waarin Z, S, SO, SO₂ is
en $p+n+3$ gelijk is aan 5 of 7; ($j+k=2$ of 4)



8204279