



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 99/04

Zgłoszono: 08.01.72 (P. 175148)

Pierwszeństwo: 08.01.71 dla zastrz. 7, 8, 9
Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.²
C07D 405/06
C07D 471/10

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1978

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 8-benzofuryloalkilo-1,3,8-triazaspiro
/4,5/-dekanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 8-[1-(2,3-dwuhydro-2-benzofurylo)-alkilo]-1,3,8-triazaspiro(4,5)-dekanów o wzorze ogólnym 1, w którym Ph oznacza resztę 1,2-fenylenową ewentualnie podstawioną przez co najwyżej dwa podstawniki spośród takich jak niski alkil, niski alkoksyl, chlorowiec, niski (hydroksy, alkoksy, jedno-, dwu- lub trójhalegeno)-alkil, niska grupa dwualkiloaminowa lub niska grupa alkanoloila, każdy z symboli R_1 , R_2 i R_3 oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, każda z reszt alk_1 i alk_2 oznacza niższe rodniki alkilenowe, które oddzielają atom azotu i atom spirowęgla dwoma atomami węgla należącymi do pierścienia, R_4 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, fenyłową lub niższą grupę cykloalkilową, R_5 oznacza dwa atomy wodoru, atom wodoru i niższy rodnik alkilowy lub też grupę okso-, a R_6 oznacza wodór, lub niższy rodnik alkilowy i ich soli.

We wzorze 1 symbol Ph oznacza rodnik 1,2-fenylenowy ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma takimi samymi lub różnymi podstawnikami, takimi jak na przykład niższy rodnik alkilowy, jak metylowy, etylowy, n-propylowy lub izopropylowy lub n-względnie, izobutyłowy; wolną, zetyfikowaną lub zestyfikowaną grupę hydroksy-, merkapto- lub niższą hydroksyalkilową, a zwłaszcza α -hydroksyalkilową, na przykład niższą grupę alkoksylową, alkilenodwuhydroksylową, alkilotio, chlorowiec, niższy (hydroksy, alkoksy, mono-, dwu

2

lub trójchlorowco)-alkil, jak metoksy, etoksy, n-lub izo-propoksy lub -butoksy; metylenodwuhydroksy, metylo- lub etylo-tio; fluor, brom, lub chlor; (hydroksy-, metoksy-, chloro- lub trójfluoro)-metyl, 1-lub 2-(hydroksy-, metoksy-, lub chloro-)-etyl lub 1-hydroksy-2-metylo-propyl; grupę nitrową, aminową lub dwuniskoalkiloaminową, jak dwumetyloaminową lub dwuetyloaminową; lub acylową na przykład niskoalkanoilową, jak acetylową, propionylową lub butyrylową. Określenie „niski” lub „niższy” oznacza w wyżej i niżej podanych resztach organicznych lub związkach, reszty lub związki, które zawierają nie więcej jak 7, a zwłaszcza 4 atomy węgla.

Jako szczególnie korzystne reszty oznaczone symbolem Ph wymienia się 1,2-fenyleny, (niskoalkilo)-1,2-fenylen, mono- lub dwu(nisko-alkoksy)-1,2-fenylen, (nisko α -hydroksyalkilo)-1,2-fenylen, (trójfluorometylo)-1,2-fenylen, (dwu-niskoalkilo-amino)-1,2-fenylen lub (nisko-alkanoilo)-1,2-fenylen.

Każdy z symboli R_1 , R_2 , R_3 , R_5 i R_6 oznacza przede wszystkim wodór, lecz również niższy rodnik alkilowy, na przykład jedną z wyżej wymienionych reszt nisko-alkilowych, zwłaszcza rodnik metylowy, lub R_5 oznacza wodór i niższy rodnik alkilowy, na przykład metylowy.

Reszty nisko-alkilenowe, alk_1 i alk_2 oznaczają przede wszystkim 1,2-etylen, ale również 1,2-propylen, 1,2- lub 2,3-butylen.

Reszta R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, taki

jak jeden z wyżej wymienionych niższych rodników alkilowych, propargil, 2- niższy rodnik cykloalkilowy, taki jak cyklopropylowy, cyklopentylowy, cykloheksyl;

Sole związków o wzorze 1 są przede wszystkim solami addycyjnymi kwasów farmakologicznie dozwolonych, na przykład niżej wymienionych kwasów nieorganicznych i organicznych. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza obniżają aktywność ośrodkowego układu nerwowego, jak i wykazują działania znieczulająco-przeciwbólowe, co potwierdzono w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jak zwłaszcza na ssakach takich, jak na przykład szczury, myszy, króliki, koty, psy, a zwłaszcza na małpach. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być podawane doustnie lub drogą pozajelitową, na przykład doustnie, podskórnie, dootrzewnowo lub dożylnie, jak na przykład w formie kapsułek żelatynowych, zmieszane ze skrobią kukurydzianą lub jako roztwory wodne względnie zawiesiny. Dawka per os dla drobnych zwierząt, na przykład myszy lub kotów, wynosi 0,1–200 mg/kg/doba, a zwłaszcza 1–50 mg/kg/doba, a dla zwierząt większych jak małpy lub psy 0,1–10 mg/kg/doba, najkorzystniej 0,3–2,5 mg/kg/doba. Nowe związki wywołują na przykład uspakajające działanie u myszy, co potwierdzono testem ruchliwości w klatce wstrząsanej lub nasświetlanej. W testach tych, po dawkach doustnych lub podskórnych 2,5 mg/kg/dobę rejestruje się spontaniczną aktywność motoryczną badanych zwierząt. W dawce doustnej wielkości rzędu 10 mg/kg/dobę nowe związki podawane szczurom przeciwdziałają ponad cztery godziny stymulującym działaniom amfetaminy, jak można to sprawdzić za pomocą „testu unikania szoku elektrycznego”, w którym zwierzęta mogą uniknąć szoku elektrycznego poprzez uruchomienie odpowiedniej dźwigni.

Nowe substancje w dawce doustnej rzędu 0,1–10 mg/kg/dobę w analogiczny sposób zmniejszają zdolność uruchamiania dźwigni u małpek — trupigłówek (squirrel monkey), które muszą wykonać tę czynność w celu uniknięcia szoku elektrycznego. W tym teście (według Sidmanna) liczba wywołanych szoków elektrycznych rośnie równolegle do stosowanej dawki. Dożylnie podawanie nowych związków królikom w dawce rzędu 2 mg/kg/dobę wywołuje stan podobny do kataleptycznego, z którego zwierzęta mogą być łatwo zbudzone (niezakłócony refleks czuwania). W dawce dożylniej rzędu 10 mg/kg/dzień związki według wynalazku nie wpływają na oddychanie uspionego kota, jednak działają depresyjnie na odruch Achillesa i rzepkowy u zwierząt doświadczalnych. Te nowe związki mogą być więc stosowane jako środki neuroleptyczne, na przykład w leczeniu stanów niepokoju, agresywności i trwogi u zwierząt ciepłokrwistych, zwłaszcza ssaków, lub też jako analgetyki. Poza tym związki według wynalazku mogą być stosowane jako produkty pośrednie do wytwarzania innych, cennych a zwłaszcza farmakologicznie czynnych związków.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₇ oznacza atom wodoru, niższy

rodnik alkilowy, niską grupę alkoksylową, chlorowec lub trójfluorometyl, każda z reszt R₈, R₉ i R₁₁ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R₁₀ oznacza niski alkil, cykloalkil zawierający 3–7 członów w pierścieniu lub fenyl i ich sole addycyjne kwasów, znajdujących zastosowanie terapeutyczne.

Szczególnie wyróżnić należy związki o wzorze 2, w którym R₇ oznacza wodór, grupę metylową, metoksylową, fluor, chlor, 1-hydroksyetylową, trójfluorometylową lub acetylową, każda z reszt R₈, R₉ i R₁₁ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R₁₀ oznacza fenyl, a z nich szczególnie 1-fenilo-4-okso-8-[5-metoksy- lub 5-(1-hydroksy-etylo)-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo(-1,3,8-triazaspiro(4,5) dekan lub ich sole addycyjne z kwasami o zastosowaniu terapeutycznym, w pierwszym rzędzie lewo- skretna forma tych związków, które w opisanych wyżej testach systemowych, szczególnie w teście Sidmanna, wykazują wybitne działanie.

Sposób według wynalazku, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym W oznacza wolną lub zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę o wzorze $-(HO-C-CH_3)-$, lub też oznacza grupę o wzorze $-CH-R_3$, jeśli co najmniej jeden z atomów węgla w położeniu 2- daje początek wiązaniu podwójnemu, poddaje się redukcji i ewentualnie w otrzymanym związku, który w reszcie 1,2-fenylenowej zawiera podstawnik niskoalkanolowy redukuje się go do podstawnika α -hydroksy-niskoalkilowego lub też otrzymany związek przekształca się w jego sól, i/lub ewentualnie otrzymaną sól przekształca się w wolny związek i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów lub racematów rozdziela na poszczególne izomery lub racematy, i/lub ewentualnie, otrzymane racematy rozszczepia się na antypody optyczne.

Wyżej wymienione reakcje prowadzi się w zasadzie znanymi sposobami ewentualnie w obecności środków rozcieńczających, zwłaszcza takich, które w stosunku do reagentów są obojętne i rozpuszczają je, jak i ewentualnie w obecności katalizatorów, względnie środków redukujących i/lub w atmosferze gazu obojętnej, w temperaturze obniżonej, pokojowej lub podwyższonej, pod ciśnieniem normalnym lub podwyższonym. Redukcję przeprowadza się korzystnie wodorem aktywowanym katalitycznie lub otrzymywanymi in statu nascendi, na przykład wodorem w obecności katalizatora platynowego, palladowego lub niklowego, lub też wodorem, który otrzymuje się za pomocą działania alkoholi lub słabych kwasów na metale, na przykład niższych alkanoli na metale lekkie, jak metale alkaliczne lub ich amalgamaty, względnie nisko alifatycznych kwasów karboksylowych na metale ciężkie, jak cynk, kadm, lub żelazo. Mogą być również stosowane środki redukujące, jak zwłaszcza kompleksowe wodorki metali lekkich, na przykład wodorki glinu i metali alkalicznych lub wodorki boru i metali lekkich, jak wodorek litowo-glinowy lub borowodorki metali alkalicznych jak, wodorek borowo-sodowy albo litowy, ewentualnie w obecności kwasu Lewisa, na przykład trójchlorku glinu.

Otrzymane związki mogą być przekształcone w:

inne, zgodne z wynalazkiem, związki za pomocą ogólnie znanych metod. I tak na przykład otrzymane ketony są redukowane do odpowiednich związków α -hydroksyalkilo-1,2-fenylenowych, na przykład przy pomocy kompleksowych wodoroków metali lekkich, jak wodorek borowo-sodowy względnie wodorek glinowo-litowy.

W zależności od warunków procesu otrzymuje się produkt końcowy w formie wolnej lub też w formie jego addycyjnej soli z kwasem, także objętych wynalazkiem. Otrzymane sole można znanyymi sposobami przekształcić w wolny związek, na przykład za pomocą alkali lub wymieniaczy jonowych. Otrzymana wolna zasada może tworzyć sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. W celu otrzymania soli addycyjnych z kwasami stosuje się szczególnie te kwasy, które dają sole, stosowane terapeutycznie.

Takimi kwasami są na przykład kwasy nieorganiczne, jak silne kwasy mineralne, na przykład chlorowcowodorowy, kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy lub nadchlorowy; kwasy organiczne, na przykład kwasy karboksylowe lub sulfonowe, jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogonowy, kwas fenylooctowy, benzoowy, p-aminobenzoowy, antranilowy, p-hydroksybenzoowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, kwas embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy; kwas chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy lub kwas cykloheksylosulfaminowy; metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Wyżej wymienione, jak i inne sole nowych związków, jak na przykład pikryniany, można stosować do oczyszczania otrzymanych wolnych związków przez przekształcenie wolnego związku w sól, wyodrębnienie tej soli i ponowne rozłożenie soli do czystego wolnego związku.

Ze względu na bliskość nowych związków w wolnej postaci i w formie ich soli addycyjnych z kwasami, stosowane w niniejszym opisie określenia jak „wolny związek” oraz „sól addycyjna” z kwasem tego związku są równoważne.

W sposobie według wynalazku stosowane są przede wszystkim takie związki wyjściowe, które prowadzą do związków opisanych na wstępie jako szczególnie wartościowe. Związki wyjściowe są znane lub mogą być nowe.

Znanymi związkami wyjściowymi o wzorze 3 są 1-fenilo-4-okso-8-(2-benzofuryloalkilo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)dekany pojedynczo podstawione w pierścieniu benzofuranu atomem chloru, bromu, fluoru, grupą metylową, metoksyową lub trójfluorometylową. Związki te opisano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr. 3 723 441. Inne związki wyjściowe o wzorze 3 są nowe.

Produkty wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują o wiele silniejsze działanie depresyjne na system nerwowy niż znane substraty o zbliżonej budowie chemicznej, co stwierdzono na podstawie testu „unikania szoku elektrycznego”.

Zwierzęta doświadczalne, małpki trupiogłówki, mogą uniknąć szoku elektrycznego przez uruchomienie dźwigni. Za każdym razem po uruchomieniu dźwigni szok zostaje opóźniony o 20 sekund. Jeżeli małpka nie uruchomi dźwigni, szok trwający 5 sekund powtarza się co 20 sekund, aż zwierzę naciśnie dźwignię. Wartość kontrolną stanowi ilość szoków doznanych w ciągu 4 godzin przez zwierzę, któremu nie podano substancji czynnej. Po podaniu dawki substancji czynnej, liczy się ilość szoków doznanych przez zwierzę w ciągu 4 godzin. Wskaźnikiem działania uspokajającego jest ilość szoków. Działanie podanej substancji jest tym lepsze im większa jest ilość szoków doznanych przez zwierzę.

Porównano działanie następujących związków:

I 1-1-fenilo-4-okso-8-(5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)dekan

(związek lewoskrętny otrzymany w przykładzie III)
II 1-fenilo-4-okso-8-(5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)dekan (racemat otrzymany w przykładzie I)

III 1-fenilo-4-okso-8-(5-metoksy-2-benzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)dekan

(znany związek wyjściowy)

Wyniki przedstawiono w poniższej tablicy.

Tablica

Związek	Dawka mg/kg per os	Ilość doznanych szoków	
		przed podaniem substancji czynnej	po podaniu substancji czynnej
I	1,25	1	577
II	1,25	2	491
III	1,25	2	1

Z powyższych danych wynika, że związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują o wiele silniejsze działanie depresyjne na system nerwowy niż znany związek wyjściowy.

Nowe związki mogą być otrzymane znanymi metodami. W celu otrzymania związków wyjściowych o wzorze 3, związki o wzorze 4, w którym X oznacza reaktywną zestryfikowaną grupę hydroksylową, na przykład kwasem chlorowco wodorowym, jak chlorowódór lub bromowódór, albo organicznym kwasem sulfonowym jak metano-, etano-, benzeno-, p-toluenosulfonowym, poddaje kondensacji ze związkiem o wzorze 5. Stosowane dehydro-spiro-związki mogą być otrzymane korzystnie przez kondensację prowadzącą do zamknięcia pierścienia, przy czym związek o wzorze 6 poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną kwasów nisko-alkilowych, na przykład nisko-alkilo-orto-estry lub iminoestry. Związki o wzorze 3, w których W oznacza grupę o wzorze $-(OH-C-R_2)-$, mogą być otrzymane przez addycję 2-benzofuranokarboksyaldehydów lub -alkanonów, lub ich 2,3-dwuhydro pochodnych, do 8-niepodstawionych 1,3,8-triazaspiro(4,5)dekanów.

Związki wyjściowe i produkty końcowe, które są mieszaniną izomerów mogą być rozdzielone na

poszczególne izomery według znanych metod, na przykład przez destylację frakcjonowaną, krystalizację i/lub chromatografię. Produkty racemiczne mogą być rozdzielone na antypody optyczne, na przykład przez rozdział ich diastereoizomerycznych soli, zwłaszcza przez frakcjonowaną krystalizację d lub 1-winianów, -jablczanów, -migdałańców, -N-acetylofenyloalanianów lub -kamforosulfonianów i przemianę soli lub estrów diastereoizomerycznych w wolne antypody. Do wytwarzania preparatów farmaceutycznych można stosować związki o wzorze 1 same lub w mieszaninie z odpowiednimi farmakologicznie nośnikami nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub ciekłymi, nadającymi się do podawania doustnego lub pozajelitowego. Preparaty farmaceutyczne stosuje się zwłaszcza w postaci tabletek lub kapsułek żelatynowych, zawierających fizjologicznie aktywny związek o wzorze 1 z odpowiednim środkiem rozcieńczającym, jak na przykład laktoza, dekstroza, cukроза, mannitol, sorbitol, celuloza i/lub glicyna oraz środki poślizgowe, na przykład jak ziemia okrzemkowa, talk, kwas stearynowy lub jego sole, jak stearynian magnezu lub wapnia i/lub glikol polietylenowy; tabletki zawierają również środki wiążące, krzemian magnezowy linowy, skrobię, jak kukurydzową, pszenną, ryżową lub skrobię z korzenia strzałki wodnej, żelatynę, tragant, metylocelulozę, sól sodową karboksymetylocelulozy i/lub poliwinylpirolidon i, jeśli pożądane, środki rozpęczniające, na przykład skrobię, agar, kwas alginowy lub jego sól, jak alginian sodu i/lub środki pieniające, lub środki adsorpcyjne, barwniki, środki smakowe i słodzące.

Preparatami do iniekcji są przede wszystkim izotoniczne wodne roztwory lub zawiesiny, czopkami w pierwszym rzędzie są emulsje tłuszczowe lub zawiesiny. Preparaty farmaceutyczne mogą być sterylizowane i/lub zawierać materiały pomocnicze jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgujące, środki zwiększające rozpuszczalność, sole do regulacji ciśnienia osmotycznego i/lub bufory.

Wymienione postacie preparatów farmaceutycznych mogą ewentualnie zawierać inne farmakologicznie cenne związki. Preparaty te otrzymywane w zasadzie znanymi metodami, na przykład za pomocą konwencjonalnych metod jak mieszanie, granulowanie i drażetkowanie i zawierają od około 0,1%—75%, szczególnie zaś od około 1%—50% substancji czynnej. Dla zastosowania w medycynie weterynaryjnej szczególnie odpowiednie są roztwory lub zawiesiny podawane pozajelitowo, na przykład dożylnie lub domięśniowo w dawkach, zwłaszcza 0,3—2,5 mg/kg/dobę.

Sposób według wynalazku ilustrują niżej podane przykłady, w których temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład 1. Mieszaninę 1 g 1-fenilo-4-okso-8-(5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)decenu-2, 0,1 g 10% palladu tła węgla jako (katalizatora) i 50 ml kwasu octowego, poddaje się wodorowaniu w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 2,7 atm do momentu pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru. Mieszaninę przesącza się, przesącz odparowuje pod obniżonym ci-

nieniem, a koncentrat rozcieńcza wodą i alkalizuje wodnym roztworem amoniaku. Wydzielony osad odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 1-fenilo-4-okso-8-(5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)dekan o temperaturze topnienia 191—192°.

Ten sam produkt można otrzymać przez analogiczną redukcję 1-fenilo-4-okso-8-(5-metoksy-2-benzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)dekanu. Materiał wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

a) mieszaninę 6 g amidu kwasu 1-benzylo-4-fenylaminoheksahydroizonikotynowego, 2 g katalizatora, stanowiącego 10%-owy pallad na węglu, 90 ml kwasu octowego i 10 ml wody uwadarnia się w temperaturze 60° pod ciśnieniem 2,7 atm. do momentu pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru. Mieszaninę sączy się, przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w wodzie, po czym alkalizuje wodnym roztworem amoniaku, ekstrahuje chloroformem, ekstrakt suszy i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu.

Otrzymuje się amid-4-fenylaminoheksahydroizonikotynowy, o temperaturze topnienia 209—210°. Mieszaninę 1,9 g amidu 4-fenylaminoheksahydroizonikotynowego, 2,1 g 2-bromometylo-5-metoksy-2,3-dwuhydro-benzofuranu, 4 g węgla sodu i 200 ml propanolu-2 ogrzewa się w ciągu 4 dni pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza i przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się mieszaniną 50 ml eteru dwuetylowego i 50 ml wody i pozostawia na dłuższy okres czasu. Wydzielony osad odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się amid kwasu 1-(5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)-4-fenylaminoheksahydroizonikotynowego o temperaturze topnienia 150°. Mieszaninę 2 g amidu kwasu 1-(5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)-4-fenylaminoheksahydroizonikotynowego, 100 ml trójmetylowego estru kwasu orto-mrówkowego i 25 mg kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się w ciągu 24 godzin w aparacie Soxhleta pod chłodnicą zwrotną przepuszczając kondensat przez sito molekularne, wchłaniające metanol. Mieszaninę reakcyjną zateża się i pozostałość zadaje małą ilością metanolu. Otrzymuje się 1-fenilo-4-okso-8-(5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro(4,5)decen-2.

b) Do roztworu 17,7 g 6-metoksykumaryny w 60 ml chloroformu, mieszając w temperaturze pokojowej wkrapla się roztwór 5,5 ml bromu w 10 ml chloroformu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc, po czym zadaje kroplami 20 ml 20% roztworu wodnego siarczynu sodu, oddziela warstwę organiczną, a wodną warstwę myje się chloroformem. Połączone fazy organiczne myje się wodą, suszy, przesącza i zateża pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3,4-dwubromo-6-metoksy-3,4-dwuhydrokumarynę. Roztwór 27,3 g 3,4-dwubromo-6-metoksy-3,4-dwuhydrokumaryny w 20 ml etanolu, stale mieszając dodaje się porcjami do mieszaniny 50 g wodorotlenku potasu i 75 ml etanolu w temperaturze 15°. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 2,5 godziny pod chłodnicą zwrotną, zateża, koncentrat rozcieńcza wodą i zakwasza 6N kwasem solnym. Wydzielony osad odsącza się, myje wodą i przekrystalizo-

wuje najpierw z wodnego etanolu, a następnie z etanolu.

Otrzymuje się kwas 5-metoksy-2-benzofuranokarboksylowy o temperaturze topnienia 174—178°. Roztwór 3,7 g kwasu 5-metoksy-2-benzofuranokarboksylowego w 50 ml tetrahydrofuranu i 50 ml eteru dwumetylowego dodaje się mieszając do zawiesiny 1,8 g wodoru litowo-glinowego w temperaturze pokojowej. Mieszaninę miesza się przez całą noc, następnie zadaje 1,8 ml wody, 3,6 ml wody, 12% roztworu wodnego wodorotlenku sodu i ponownie 5,4 ml wody, sączy a przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym, roztwór myje się nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodu i wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 2-hydroksymetylo-5-metoksybenzofuran, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma przy 3250, 1600, 1205, 1160, 1010 i 805 cm^{-1} .

Roztwór 1,5 g 2-hydroksymetylo-5-metoksybenzofuranu w 50 ml eteru dwumetylowego mieszając, zadaje się w temperaturze -70° , w czasie 5 min 0,28 ml trójbromku fosforu. Mieszaninę pozwala się dojść do temperatury pokojowej i miesza jeszcze w ciągu 3 godzin. Następnie wylewa się mieszaninę na lód, warstwę organiczną myje się nasyconym, wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu i wodą, suszy i zateża. Otrzymuje się 2-bromoetylo-5-metoksybenzofuran.

Mieszaninę 3,8 g 2-bromoetylo-5-metoksybenzofuranu, 3,6 g 1-fenilo-4-okso-1,3,8-triazaspiro(4,5)dekanu, 2 g węgla sodu i 210 ml 4-metylopentanonu-2 ogrzewa się, mieszając w ciągu 3 dni pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną się sączy, przesącz myje wodą i wytrząsa z 5% kwasem solnym. Otrzymany osad odsacza się i myje wodą. Otrzymuje się chlorowodorek 1-fenilo-4-okso-8- (5-metoksy-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazaspiro (4,5) dekanu o temperaturze topnienia 260—265°. Produkt rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje wodnym amoniakiem, ekstrahuje eterem dwuetylowym i ekstrakt odparowuje. Otrzymuje się odpowiednią wolną zasadę.

Przykład II. Mieszaninę 10 g aldehydu 5-metoksy-benzofuran-2-karboksylowego, 13 g 1-fenilo-4-okso-1,3,8-triazaspiro (4,5) dekanu 0,5 ml kwasu octowego i 200 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, w atmosferze azotu. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zadaje się 3 g 10% palladu na węglu jako katalizatora i uwadarnia w temperaturze 55° pod ciśnieniem 3,3 atm, do momentu pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, sączy na gorąco, przesącz powoli ochładza i odsacza wydzielony osad. Otrzymuje się 1-fenilo-4-fenilo-4-okso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazaspiro(4,5)-dekan o temperaturze topnienia w 191°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się jak następuje: Mieszaninę 10 g 2-hydroksymetylo-5-metoksybenzofuranu, 10 g aktywnego dwutlenku manganu i 100 ml chlorku metylenu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Mieszaninę się sączy, osad przemycywa gorącym chlorkiem metylenu,

a połączone ekstrakty odparowuje się otrzymując aldehyd 5-metoksybenzofuran-2-karboksylowy.

Przykład III. Roztwór 50 g D,L-1-fenilo-4-okso-8- (metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazaspiro (4,5) dekanu (otrzymanego jak w przykładzie I) w 1800 ml acetonu zadaje się, mieszając, roztworem 26,4 g N-acetylo-L-feniloalaniny w 350 ml acetonu i otrzymaną mieszaninę zateża do objętości ca 1500 ml. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w lodówce i następnie odsacza powstały osad. Otrzymuje się sól A, która topi się w temperaturze 103—105° (z rozkładem). Ług macierzysty zateża się mniej więcej do 800 ml i otrzymany po pozostawieniu w lodówce osad ponownie odsacza.

Otrzymuje się sól B, która topi się w 90—105°. 31 g soli A krystalizuje się z 325 ml etanolu zawierającego 6 ml wody. Następnie 26 g odzyskanego materiału krystalizuje się z 325 ml etanolu, który zawiera 4 ml wody. Na koniec 24,5 g odzyskanego osadu przekrystalizowuje się z 450 ml etanolu. Oczyszczoną sól rozpuszcza się w wodzie, roztwór alkalizuje się wodnym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt suszy się i zateża. Otrzymuje się L-1-fenilo-4-okso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo) -1,3,8-triazaspiro-(4,5) dekan o temperaturze topnienia 185—188°. (α_D) = $-12,4^\circ$ (chloroform).

Sól B rozpuszcza się w wodzie, mieszaninę alkalizuje się wodnym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt suszy się i odparowuje. 18,1 g pozostałości rozpuszcza się w 450 ml acetonu i zadaje się roztworem 9,55 g N-acetylo-D-feniloalaniny w 180 ml acetonu. Mieszaninę zateża się mniej więcej do 500 ml i 21 g otrzymanego w lodówce osadu przekrystalizowuje się najpierw z 400 ml etanolu, zawierającego 2 ml wody. Następnie 17 g otrzymanego osadu przekrystalizowuje się z 300 ml etanolu. Otrzymaną sól przerabia się na wolną zasadę w sposób opisany powyżej. Otrzymuje się D-1-fenilo-4-okso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazaspiro (4,5)- dekan o temperaturze topnienia 184—186°. (α_D) = $+12,4^\circ$ (chloroform).

Przykład IV. Roztwór 3 gramów D,L- lub L-1-fenilo-4-okso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazaspiro (4,5) dekanu w 100 ml acetonu i 30 ml etanolu zadaje się, mieszając, najpierw 0,8 ml kwasu metanosulfonowego, a następnie 20 ml wody i 200 ml eteru dwuetylowego. Otrzymany osad odsacza się i krystalizuje z wody. Otrzymuje się hemihydrat D,L- lub L-1-fenilo-4-okso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazaspiro (4,5)- dekanometanosulfonianu. Obie sole topią się w temperaturze 188—190°.

Przykład V. Roztwór 1,8 g 1-fenilo-4-okso-8- (5-acetylo-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazaspiro (4,5)- dekanu w 500 ml etanolu mieszając, zadawano w temperaturze 50°, porcjami 0,45 g borowodoru sodu. Mieszaninę powoli odparowano pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość zadano wodą, przesączono, osad przemyto wodą i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 1-fenilo-4-okso-8- (5-) 1-hydroksyetylo (-2,3-dwuhydro-2-benzofurylo-

metrylo) -1,3,8-triazapiro (4,5) dekan o wzorze 7, związek ten topnieje w temperaturze 196—200°.

Przykład VI. Analogicznie otrzymano:

1-fenilo-4-okso-8- (2,3-dwuhydro-2-bezofurylometrylo)- 1,3,8-triazapiro (4,5) dekan, który po krystalizacji z mieszaniny aceton-etanol topnieje w temperaturze 202—205°.

1-fenilo-4-okso-8- (5-fluoro-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 188—191°.

1-cykloheksylo-4-okso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 155—156°.

1-fenilo- 4-okso- 8- (7-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 170°.

1-fenilo-4-okso-8- (4-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który w widmie podczerwieni wykazuje pasma charakterystyczne 3193, 1635, 1590, 1195, 804, 749, 690 cm^{-1} .

1-fenilo-4-okso-8- (6-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który ma widmo w podczerwieni podobne do produktu wymienionego wyżej. Brak w nim jednak pasma 804 cm^{-1} , a w to miejsce występuje 785 cm^{-1} . Oba izomery w chromatografii cienkowarstwowej na silikażelu przy użyciu mieszaniny benzen-metanol (9:1) wykazują wartość $R_{\text{cm}}=6,0$ względnie 7,0.

1-fenilo-4-okso-8- (5-metoksy-2-metylo-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który w chromatografii cienkowarstwowej wykazuje wartość $R_{\text{cm}}=6,0$ (chloroform-dwuetyloamina).

Jego chlorowodorek topnieje z rozkładem w temperaturze 280—282°.

4-okso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który w widmie w podczerwieni wykazuje pasma charakterystyczne 3158, 1700, 1600, 1204 cm^{-1} .

1-fenilo-4-okso-8- (5-acetylo-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który po krystalizacji z acetonu topnieje w temperaturze 166—168°.

3-metylo-2,4-dwuokso-8- (5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który topnieje w temperaturze 183—187°.

1-fenilo-4-okso-8- (3-metylo-5-metoksy-2,3-dwuhydro-2-benzofurylometylo)- 1,3,8-triazapiro- (4,5)- dekan, który topnieje w temperaturze 295°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 8-[1-(2,3-dwuhydro-2-benzofurylo)-alkilo]-1,3,8-triazapiro (4,5) dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym Ph oznacza resztę 1,2-fenylenową podstawioną przez co najwyżej dwa podstawniki spośród takich, jak niski alkil, niski alkoksyl, chlorowiec, niski (hydroksy, alkoksy, jedno-, dwu- lub trójhalegeno)-alkil, niska grupa dwualkiloaminowa lub niska grupa alkanilo-

wa, każdy z symboli R_1 , R_2 i R_3 oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, każda z reszt alk_1 i alk_2 oznacza niższe rodniki alkilenowe, które oddzielają atom azotu i atom spiro-węgla dwoma atomami węgla należącymi do pierścienia, R_4 oznacza wodór, niską grupę alkilową, fenylową lub niższą grupę cykloalkilową, R_5 oznacza dwa atomy wodoru, wodór i niższy rodnik alkilowy lub też grupę okso-, a R_6 oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, za wyjątkiem przypadku, gdy reszta 1,2-fenylenowa podstawiona jest pojedynczo przez niską grupę alkilową, niską grupę alkoksylową, atom chlorowca lub grupę trójfurylometylową, każda z reszt R_1 i R_2 oznacza atom wodoru lub niską grupę alkilową, reszta R_3 oznacza atom wodoru, R_4 oznacza niską grupę alkilową, grupę cykloalkilową o 3—7 członowym pierścieniu lub fenyl, R_5 oznacza dwa atomy wodoru lub atom wodoru i niską grupę alkilową a R_6 oznacza atom wodoru, w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych, jak również ich soli, **znamienny tym**, że redukuje się dehydro- i/lub hydroksy-pochodną związku o ogólnym wzorze 3, w którym W. oznacza wolną lub zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę o wzorze $\text{HO}-\text{C}-\text{R}_3$ lub też

oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}-\text{R}_3$, jeżeli co najmniej jeden atomów węgla w położeniu 2- daje początek wiązaniu podwójnemu, i ewentualnie otrzymany związek przekształca się w jego sól, i/lub otrzymaną sól przekształca się w wolny związek, i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów lub racematów rozdziela się na pojedyncze izomery lub racematy, i/lub otrzymane racematy rozszczepia się na antypody optyczne.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się wodorem katalitycznie pobudzonym lub „in statu nascendi”.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą kompleksowych wodorków metali lekkich.

4. Sposób wytwarzania nowych 8-[1-(2,3-dwuhydro-2-benzofurylo)- alkilo]- 1,3,8-triazapiro (4,5) dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym Ph oznacza resztę α -hydroksy-niskoalkilo-1,2-fenylenową, która jest ewentualnie podstawiona podstawnikiem takim jak niski alkil, niski alkoksyl, chlorowiec, niski (hydroksy, alkoksy, mono-, dwu- lub trójhalegeno)- alkil lub niska grupa dwualkiloaminowa, każdy z symboli R_1 , R_2 i R_3 oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, każda z reszt alk_1 i alk_2 oznacza niższe rodniki alkilenowe, które oddzielają atom azotu i atom spiro-węgla dwoma atomami węgla należącymi do pierścienia, R_4 oznacza wodór, niską grupę alkilową, fenylową lub niższą grupę cykloalkilową, R_5 oznacza dwa atomy wodoru, wodór i niższy rodnik alkilowy lub też grupę okso-, a R_6 oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, w postaci racematu lub izomerów optycznie czynnych, jak również ich soli, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 3, w którym Ph oznacza resztę niskoalkanoilo-1,2-fenylową, która jest ewentualnie podstawiona podstawnikiem takim jak niski alkil, niski alkoksyl, chlorowiec, niski (hydroksy, alkoksyl, mono-, dwu- lub trójhalegeno)- alkil lub niska grupa

dwualkiloaminowa, W oznacza wolną lub zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę o wzorze HO—

—C—R₃ lub też oznacza grupę o wzorze —CHR₃,

jeśli co najmniej jeden z atomów węgla w położeniu 2- daje początek wiązaniu podwójnemu, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, i w otrzymanym związku niskoalkanoilowy podstawnik reszty 1,2-fenylenej redukuje się do podstawnika α-hydroksy-niskoalkilowego, i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w jego sól, i/lub ewentualnie otrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek, i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów lub racematów rozdziela się na poszczególne izomery lub racematy, i/lub ewentualnie otrzymane racematy rozdziela się na antypody optyczne.

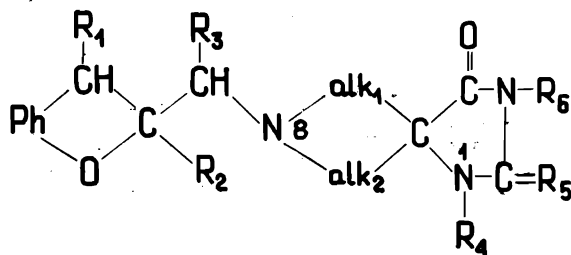
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się wodorem katalitycznie pobudzonym lub „in statu nascendi”.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą kompleksowych wodoroków metali lekkich.

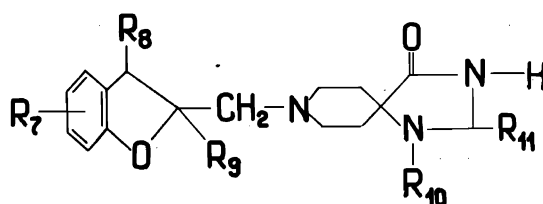
7. Sposób wytwarzania nowych 8-(2,3-dwuhydrobenzofurylometylo)-1,3,8-triazaspiro (4,5) dekanów o ogólnym wzorze 2, w którym R₇ oznacza atom wodoru, niską grupę alkilową, niską grupę alkoksylową, chlorowec lub trójfluorometyl, która z reszt R₈, R₉ i R₁₁ oznacza atom wodoru lub niską grupę alkilową, a R₁₀ oznacza niską grupę alkilową, grupę cykloalkilową o 3—7 człowym pierścieniu lub fenyl, i ich soli, **znamienny tym**, że redukuje się związek o ogólnym wzorze 9, w którym R₇, R₈, R₉, R₁₀ i R₁₁ mają wyżej podane znaczenie, i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w jego sól, i/lub ewentualnie otrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek, i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą kompleksowych wodoroków metali lekkich.

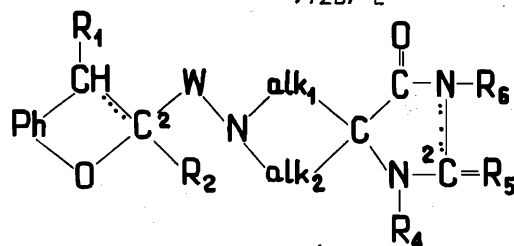
9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą glinowodoroków lub borowodoroków metali alkalicznych.



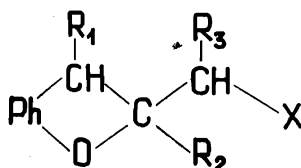
Wzór 1



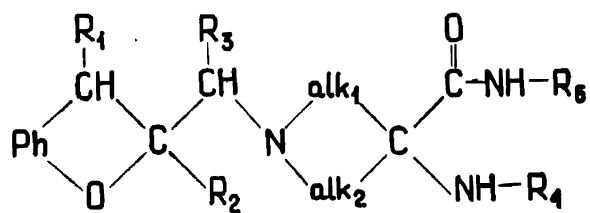
Wzór 2



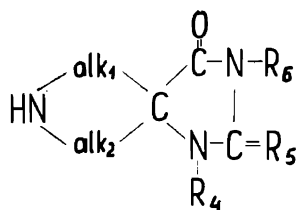
Wzór 3



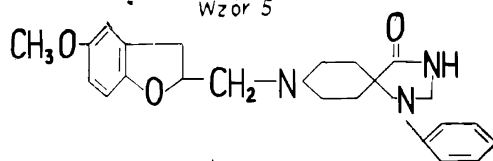
Wzór 4



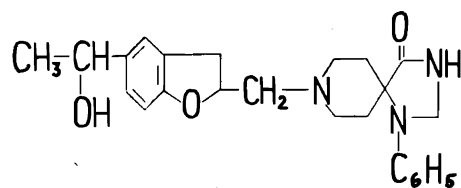
Wzór 6



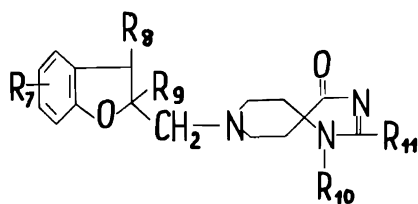
Wzór 5



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9