



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8703003**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Nieuwe azaspirodecaanverbindingen, hun zouten, werkwijze voor hun bereiding, hun toepassing als geneesmiddelen en preparaten, die hen bevatten.**

⑤1 Int.Cl.: C07D 401/14, A61K 31/445.

⑦1 Aanvrager: Roussel-Uclaf, Société Anonyme te Parijs, Frankrijk.

⑦4 Gem.: Ir. J.A. van der Veken c.s.
OCTROOI- EN MERKENBUREAU VAN EXTER
Willem Witsenplein 3-4
2596 BK 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8703003.

②2 Ingediend 11 december 1987.

③2 Voorrang vanaf 11 december 1986.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8617333 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 juli 1988.

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

Korte aanduiding: Nieuwe azaspirodecaanverbindingen, hun zouten, werkwijze voor hun bereiding, hun toepassing als geneesmiddelen en preparaten, die hen bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op azaspirodecaanverbindingen en hun zouten, een werkwijze voor hun bereiding, de toepassing van deze verbindingen als geneesmiddelen en preparaten, die hen bevatten.

- 5 De uitvinding heeft betrekking op azaspirodecaan-
verbindingen en hun additiezouten met anorganische of
organische zuren, die gekenmerkt zijn, doordat ze de algemene
formule 1 van het formuleblad bezitten, waarin R een water-
stof-, fluor-, chloor- of broomatoom, een alkoxygroep
10 met 1-3 koolstofatomen, een nitro-, amino- of methylthiogroep
op de plaats 4, 5 of 6 voorstelt, R' ofwel een oxogroep,
ofwel een waterstofatoom, een hydroxylgroep of een alkyl-
groep met 1-3 koolstofatomen voorstelt en in het laatstge-
noemde geval de stippellijn op de plaats 2-3 een koolstof-
15 koolstof-binding voorstelt, n de waarde 2, 3, 4 of 5 kan
bezitten en de stippellijn van de piperidylring de eventu-
ele aanwezigheid van een koolstof-koolstofbinding aangeeft.

- In de algemene formule 1 en het hiernavolgende
betekent de uitdrukking alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen
20 bijvoorbeeld een propoxy- of ethoxygroep met bij voorkeur
een methoxygroep, en de uitdrukking alkylgroep met 1-3
koolstofatomen bijvoorbeeld een isopropyl-, propyl- of
ethylgroep en bij voorkeur een methylgroep.

- De additiezouten met anorganische of organische
25 zuren kunnen bijvoorbeeld de met chloorwaterstofzuur,
broomwaterstofzuur, salpeterzuur, zwavelzuur, fosforzuur,
azijnzuur, mierzuur, propionzuur, benzoëzuur, maleïnezuur,
fumaarzuur, barnsteen zuur, wijnsteen zuur, citroenzuur,
oxaalzuur, glyoxylzuur, asparaginezuur, alkaansulfonzuren
30 zoals methaan- of ethaansulfonzuur, arylsulfonzuren zoals
benzeen- of paratolueensulfonzuur en arylcarbonzuren ge-
vormde zouten zijn.

Van de produkten volgens de uitvinding kunnen in het bijzonder de verbindingen met de formule 1 en hun additiezouten met anorganische of organische zuren genoemd worden, die gekenmerkt zijn, doordat in de formule 1 n
5 de waarde 4 bezit.

Hiervan kunnen meer in het bijzonder de verbindingen genoemd worden, die gekenmerkt zijn, doordat in de formule 1 de stippellijn van de piperidylring een koolstof-koolstofbinding voorstelt, en zeer in het bijzonder 8-[4-[4-(5-methoxy
10 1H-indool-3-yl) 1,2,3,6-tetrahydro 1-pyridinyl] butyl]
8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion en de additiezouten daarvan met anorganische of organische zuren.

De uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze voor de bereiding van de verbindingen zoals
15 gedefinieerd door formule 1 van het formuleblad en hun zouten, die gekenmerkt is, doordat men een verbinding met de formule 2 van het formuleblad, waarin X een chloor-, broom- of jodiumatoom of een hydroxylgroep voorstelt en n de eerder genoemde betekenissen bezit, laat reageren
20 met een indoolverbinding met de formule 3 van het formuleblad waarin R, R' en de stippellijnen de eerder genoemde betekenissen bezitten, ter vorming van een verbinding met de formule 1, die men isoleert en desgewenst omzet in een zout.

25 Men werkt bij voorkeur in aanwezigheid van een anorganisch basisch condensatiemiddel zoals een alkalimetaal-carbonaat of -bicarbonaat, zoals kalium- of natrium-carbonaat of -bicarbonaat, een alkalimetaalhydroxyde, zoals kaliumhydroxyde of natriumhydroxyde of een organische
30 verbinding zoals piridine, triethylamine of alkalimetaal-alkanolaat zoals natriumethanolaat, wanneer X een chloor-broom- of jodiumatoom voorstelt.

Men gebruikt bij voorkeur een condensatiemiddel zoals dicyclohexylcarbodiimide of N-N'-carbonyldiimidazool,
35 wanneer X een hydroxylgroep voorstelt.

De verbindingen met de formule 2 zijn bekend, in het bijzonder uit de Franse octrooischriften no. 2.362.628, 2.444.678, 2.460.946, 2.421.899, 2.444.679, 2.458.550, 2.470.128 en 2.477.415.

De verbindingen met de formule 3 zijn eveneens bekend, in het bijzonder uit het Franse octrooischrift no. 6687M.

5 De verbindingen, waarin R' een oxogroep voorstelt, kunnen in het bijzonder bereid worden door het overeenkomstige 2-indolinon te laten reageren met het 4-piperidon, waarvan de aminogroep beschermd is door een benzylgroep, in aanwezigheid van ammoniak, gevolgd door een katalytische hydrogenering, bijvoorbeeld in aanwezigheid van palladium, om
10 het gewenste produkt te verkrijgen. Een voorbeeld van een dergelijke bereiding wordt hierna in het experimentele gedeelte beschreven.

De verbindingen met de formule 1 bezitten een basisch karakter. Men kan de additiezouten van de verbindingen
15 met formule 1 met voordeel bereiden door een anorganisch of organisch zuur, in in hoofdzaak stoechiometrische hoeveelheden, met de verbinding met formule 1 te laten reageren. De zouten kunnen bereid worden zonder de overeenkomstige basen te isoleren.

20 De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding bezitten zeer belangwekkende farmacologische eigenschappen en in het bijzonder opmerkelijke anxiolytische eigenschappen.

Deze eigenschappen worden hierna in het experimentele gedeelte toegelicht.
25

De eigenschappen rechtvaardigen de toepassing van de azaspirodecaanverbindingen en hun zouten als geneesmiddelen.

30 De onderhavige aanvraag heeft derhalve tevens betrekking op azaspirodecaanverbindingen, zoals gedefinieerd door de formule 1 en hun additiezouten met farmaceutisch aanvaardbare zuren als geneesmiddelen.

Van de geneesmiddelen volgens de uitvinding geeft men de voorkeur aan degene, die gekenmerkt zijn,
35 doordat ze bestaan uit de nieuwe azaspirodecaanverbindingen met de formule 1, waarin n de waarde 4 bezit, en hun additiezouten met farmaceutisch aanvaardbare zuren.

Hiervan geeft men in het bijzonder de voorkeur

aan degene met formule 1, waarin de stippellijn van de piperidylring een koolstof-koolstofbinding voorstelt, en hun additiezouten met farmaceutisch aanvaardbare zuren. Van de laatstgenoemde verbindingen kunnen zeer in het
5 bijzonder 8-[4-[4-(5-methoxy 1H-indool-3-yl) 1,2,3,6-tetrahydro 1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion en de additiezouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren genoemd worden.

De geneesmiddelen volgens de uitvinding kunnen
10 bijvoorbeeld toegepast worden bij de behandeling van angst-toestanden zoals chronische angst, al dan niet gepaard gaande met slapeloosheid of gedragsproblemen, angst bij volwassenen en kinderen of ter aanvulling bij behandelingen met neuroleptische of depressiewerende middelen in psycho-
15 tische of depressieve toestanden.

De gebruikelijke dosis, die afhankelijk van de toegepaste verbinding, de patiënt en de betreffende aandoening kan variëren, kan bijvoorbeeld 1-500 milligram per dag bedragen. Bij orale toediening aan mensen kan
20 de verbinding van voorbeeld IV toegediend worden in een dagelijkse dosis van 2-200 milligram, bijvoorbeeld voor de behandeling van chronische angst, ofwel ongeveer 0,3-3 milligram per kg lichaamsgewicht.

De uitvinding heeft tenslotte betrekking op
25 farmaceutische preparaten, die tenminste één van de eerder genoemde verbindingen of additiezouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren als werkzaam bestanddeel bevatten.

Als geneesmiddelen kunnen de verbindingen met de formule 1 en hun additiezouten met farmaceutisch aanvaard-
30 bare zuren opgenomen worden in voor orale of parenterale toediening bestemde farmaceutische preparaten.

Deze farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld vast of vloeibaar zijn en de gewoonlijk op geneeskundig gebied voor mensen toegepaste farmaceutische vormen bezitten,
35 zoals bijvoorbeeld tabletten, dragées, capsules, korrels, suppositoria, en injecteerbare preparaten en worden volgens de gebruikelijke methoden bereid. Het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen kunnen erin opgenomen worden

met gewoonlijk in dergelijke farmaceutische preparaten toegepaste excipiëntia zoals talk, arabische gom, lactose, zetmeel, magnesiumstearaat, cacaoboter, al dan niet waterige dragers, vetten van dierlijke of plantaardige oorsprong, paraffinederivaten, glycolen, verschillende bevochtigingsmiddelen, dispergeermiddelen of emulgatoren en conserveermiddelen.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe zonder haar te beperken.

10 Voorbeeld 1 : 8-[4-[4-(5-methoxy 1-H-indool-3-yl) 1-piperidiny] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion en het hydrochloride daarvan.

Men kookt gedurende 20 uur onder terugvloeiokoeling onder roeren en inerte atmosfeer 2,3 g 5-methoxy 3-[4-piperidiny] 1H indool, 2,58 g 8-[4-chloorbutyl 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion, 2,12 g natriumcarbonaat en 150 mg natriumjodide in 50 cm³ butanon, voegt opnieuw 1,29 g van het bovengenoemde dion toe, zet het koken onder terugvloeiokoeling gedurende 6 uur voort, filtreert, wast met aceton, damp 20 het filtraat in tot droog, herkristalliseert in 60%'s ethanol en verkrijgt 3,4 g van het gewenste produkt met een smeltpunt van ongeveer 150°C.

Vorming van het hydrochloride:

Men lost 6,4 g van de op de bovenbeschreven wijze verkregen base op in 40 cm³ methyleenchloride, voegt 25 2 cm³ 7,4 N zoutzuuroplossing in ethanol toe, damp in tot droog, neemt op in ethylacetaat, herkristalliseert het verkregen neerslag in absolute ethanol en verkrijgt 5,78 g van het gewenste produkt met een smeltpunt van 30 ongeveer 209°C.

UV-spectrum (Ethanol)

35	buiging 221 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 625$	$\xi = 30\ 500$
	maximum 276 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 121$	$\xi = 5\ 900$
	maximum 298 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 99$	$\xi = 4\ 800$
	maximum 308 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 73$	$\xi = 3\ 550$

**Voorbeeld II : 8-[4-[4-(1H-indool-3-yl) 1,2,3,6-tetrahydro
1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion en
het hydrochloride daarvan.**

Tewerkgaande zoals in Voorbeeld I, doch
5 uitgaande van 3-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-4-yl) 1H
indool verkrijgt men het gewenste produkt.

UV-spectrum van het hydrochloride

in ethanol

in ethanol/0,1N HCl

maximum 217 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 668$

maximum 217 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 707$

10

maximum 260 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 337$

maximum 216 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 343$

maximum 282 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 234$

maximum 282 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 232$

15 **Voorbeeld III : 8-[4-[4-(5-chloor 1H-indool-3-yl) 1,2,3,6,-
tetrahydro 1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-
dion en het hydrochloride daarvan**

Tewerkgaande zoals in voorbeeld I, doch
20 uitgaande van 5-chloor 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)
1H-indool verkrijgt men het gewenste produkt.

Base: UV-spectrum in ethanol

Ethanol/0,1N HCl

maximum 251 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 408$ $\epsilon = 18\ 500$

buiging 256 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 372$

maximum 261 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 401$ $\epsilon = 18\ 200$

maximum 262 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 409$ $\epsilon = 18\ 600$

25

maximum 289 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 130$ $\epsilon = 5\ 900$

maximum 288 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 184$ $\epsilon = 8\ 350$

Hydrochloride : UV-spectrum in ethanol

Ethanol/0,1N HCl

maximum 216 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 583$ $\epsilon = 28\ 600$

maximum 217 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 588$ $\epsilon = 20\ 000$

30

maximum 229 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 565$ $\epsilon = 27\ 700$

maximum 229 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 575$ $\epsilon = 28\ 200$

buiging 253 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 330$

buiging 256 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 370$

35

maximum 262 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 360$ $\epsilon = 17\ 700$

maximum 262 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 370$ $\epsilon = 18\ 100$

maximum 288 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 166$ $\epsilon = 8\ 100$

maximum 286 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 163$ $\epsilon = 8\ 000$

buiging 295 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 140$

buiging 295 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 145$

81.10.11

Voorbeeld IV : 8-[4-[4-(5-methoxy 1H-indool-3-yl) 1,2,3,6-tetrahydro 1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion.

5 Tewerkgaande zoals in voorbeeld I, doch
uitgaande van 5-methoxy 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)
1H-indool, verkrijgt men het gewenste produkt met een
smeltpunt van ongeveer 200°C.

Voorbeeld V : 8-[4-[4-(2,3-dihydro 2-oxo 1H indool-3-yl) piperidine-1-yl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion

10 Tewerkgaande zoals in voorbeeld I, doch uit-
gaande van 3-(piperidine-4-yl) 2,3-dihydro 2-oxo 1H-indool
in methyilisobutylketon verkrijgt men door 4 uur koken
onder terugvloei koeling het gewenste produkt met een smelt-
punt van 175°C.

15 Voorbeeld VI : 8-[4-[4-(4-methoxy 1-H-indool-3-yl) 1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion.

20 Tewerkgaande zoals in voorbeeld I, doch
uitgaande van 4-methoxy 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)
1H-indool en onder toepassing van kaliumcarbonaat als
condensatiemiddel en chloorbenzeen als oplosmiddel verkrijgt
men het gewenste produkt met een smeltpunt van ongeveer
153°C.

25 Voorbeeld VII : 8-[4-[4-(6-methoxy 2-methyl 1H-indool-3-yl) piperidine-1-yl] butyl] 8-azaspiro (4,5] decaan-7,9-dion.

30 Tewerkgaande zoals in voorbeeld VI, doch
uitgaande van het hydrochloride van 6-methoxy 2-methyl
3-(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl) 1H-indool verkrijgt
men het gewenste produkt met een smeltpunt van ongeveer
75°C.

Bereiding van 3-(4-piperidyl)-indoline-2-on

Trap A : 3-[1-benzyl 4-piperidyleen]-indoline-2-on

35 Men laat gedurende 1 uur ammoniak borrelen
in een oplossing van 50 g 2-indolinon en 73 g N-benzyl
4-piperidon in 1050 cm³ ethanol onder handhaving van de
temperatuur op 25-30°C, verwarmt tot 80°C om 700 cm³ ethanol
af te dampen, koelt tot 20°C, voegt langzaam onder roeren
300 cm³ water toe, zuigt af, wast, droogt, en verkrijgt

100,5 g van het gewenste produkt met een smeltpunt van ongeveer 220°C.

Trap B: 3-(4-piperidyl)-indoline-2-on

- Men hydrogeneert gedurende 16 uur 50 g van het in trap A verkregen produkt in 500 cm³ methanol in aanwezigheid van 5 g 10%'s palladium op kool, filtreert, dampst in tot droog, kristalliseert in benzeen en verkrijgt 21,3 g van het gewenste produkt met een smeltpunt van ongeveer 160°C.

10 **Voorbeeld 8:**

Men bereidt tabletten met de volgende samenstelling:

- 8-[4-[4-(5-methoxy 1H-indool-3-yl) 1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion 50 mg
- Excipiens voldoende voor een tablet van 200 mg
(Samenstelling van het excipiens: lactose, zetmeel talk, magnesiumstearaat)

Voorbeeld 9:

- 20 Men bereidt tabletten met de volgende samenstelling:

- Hydrochloride van 8-[4-[4-(1H-indool-3-yl) 1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-7,9-dion 100 mg
- Excipiens voldoende voor een tablet van 200 mg
(Samenstelling van het excipiens: lactose, zetmeel, talk, magnesiumstearaat).

1) Proef met de trap

Methode

- 30 Het toegepaste apparaat en de methode zijn beschreven door THIEBOT et al. (Psychofarmacologia (Berlijn) 19873, 31, 77).

- De proef werd uitgevoerd met groepen van 15 normale ratten. De dieren werden afzonderlijk een half tot één uur na de intraperitoneale of orale toediening van de onderzochte verbinding in de ruimte geplaatst. Het aantal uitgevoerde oprichtingen en het aantal bestegen treden werden gedurende 3 min geteld.

Vanaf een dosis van resp. 10 mg per kg (p.o.), 5 mg per kg (p.o.) en 0,5 mg per kg (i.p.) verminderten de verbindingen van de voorbeelden II, IV en V op duidelijke wijze het aantal oprichtingen zonder aanzienlijke wijziging van het aantal bestegen treden. Ze bezitten derhalve een goede anxiolytische werkzaamheid.

2) Proef met de 4 platen

Methode

Het voor muizen toegepaste apparaat (Apelab) en de methode zijn beschreven door BOISSIER et al (European J. Pharmacol. 1968, 4, 145) en aangepast voor ratten. De platen zijn verbonden met een stimulator (U. Sachs, Roucaire) die het mogelijk maakt om gedurende 0,5 sec elektrische schokken van 120 V te leveren. De proeven werden uitgevoerd met groepen van 8 ratten, een half uur of één uur na de orale of intraperitoneale toediening van de onderzochte verbinding. Elk dier werd afzonderlijk op het apparaat geplaatst. Na 15 sec. vrij onderzoek werd het dier elke keer, wanneer het van één plaat op een andere overging, onderworpen aan een elektrische schok, waarbij een minimum van 3 sec tussen 2 schokken werd waargenomen. Het aantal geleverde schokken werd gedurende 3 min geteld. De verkregen resultaten werden vergeleken met de door een proef van Dunnett met blanco-proefdieren verkregen resultaten.

In de hiernavolgende tabel is toegediende orale of intraperitoneale dosis vermeld, waarbij het aantal geleverde schokken op aanzienlijke wijze werd verhoogd.

30	Produkt van Voorbeeld	Dosis mg/kg
	II	20 (p.o.)
	III	10 (p.o.)
	IV	5 (i.p.)

De produkten van de voorbeelden 2, 3 en 4 bezitten derhalve een aanzienlijke anxiolytische werkzaamheid.

3) Onderzoek van de acute giftigheid

Men heeft de lethale doses LD₀ van de ver-

schillende onderzochte verbindingen na orale toediening aan muizen bepaald.

Men noemt LD_0 de maximale dosis, die in 8 dagen geen enkele sterfte veroorzaakt.

5

De verkregen resultaten zijn als volgt:

10

Produkt van voorbeeld	LD_0 in mg/kg
I	200
II	400
III	400
IV	400
V	100

CONCLUSIES

1. Azaspirodecaanverbindingen en hun additie-
zouten met anorganische of organische zuren, **gekenmerkt**,
doordat ze de algemene formule 1 van het formuleblad
bezitten, waarin R een waterstof-, fluor-, chloor- of
5 broomatoom, een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen, een
nitro-, amino- of methylthiogroep op de plaats 4, 5 of
6 voorstelt, R' ofwel een oxogroep ofwel een waterstofatoom,
een hydroxylgroep of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen
voorstelt en in het laatstgenoemde geval de stippellijn
op de plaats 2-3 een koolstof-koolstofbinding voorstelt,
10 n de waarde 2, 3, 4 of 5 kan bezitten en de stippellijn
van de piperidylring de eventuele aanwezigheid van een
koolstof-koolstof-binding voorstelt.

2. Azaspirodecaanverbindingen volgens conclusie
1 en hun additiezouten met anorganische of organische
15 zuren, met het **kenmerk**, dat in de algemene formule 1 n
de waarde 4 bezit.

3. Azaspirodecaanverbindingen volgens conclusie
2 en hun additiezouten met anorganische of organische
zuren, met het **kenmerk**, dat de stippellijn van de piperidyl-
20 ring in de algemene formule 1 een koolstof-koolstof-binding
voorstelt.

4. 8-[4-[4-(5-methoxy 1H-indool-3-yl) 1,2,3,6-
tetrahydro 1-pyridinyl] butyl] 8-azaspiro [4,5] decaan-
7,9-dion en de additiezouten daarvan met anorganische
25 of organische zuren.

5. Werkwijze voor de bereiding van azaspirode-
caanverbindingen met de formule 1 van het formuleblad
zoals gedefinieerd in conclusie 1 en hun zouten, met het
kenmerk, dat men een verbinding met de formule 2 van het
30 formuleblad, waarin X een chloor-, broom- of jodium- atoom
of een hydroxylgroep voorstelt en n de eerdergenoemde
betekenissen bezit, laat reageren met een indoolverbinding
met formule 3 van het formuleblad, waarin R, R' en de
stippellijnen de eerdergenoemde betekenissen bezitten,
35 ter vorming van een verbinding met de formule 1, die men
isoleert en desgewenst omzet in een zout.

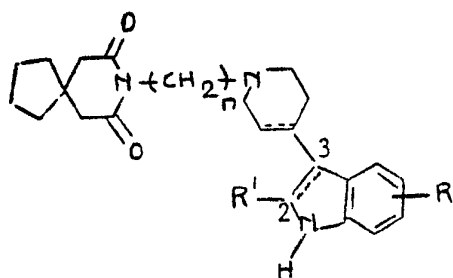
6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het
kenmerk, dat men de reactie van de verbindingen met de
formules 2 en 3 uitvoert in aanwezigheid van een basisch
condensatiemiddel, wanneer X een chloor-, broom- of jodium-
5 atoom voorstelt.

7. Geneesmiddelen, **gekenmerkt** doordat ze
bestaan uit de nieuwe azaspirodecaanverbindingen met de
formule 1 van het formuleblad zoals gedefinieerd in conclusie
1 en hun additiezouten met farmaceutisch aanvaardbare
10 zuren.

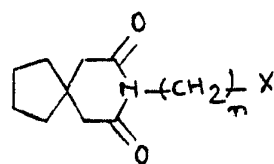
8. Geneesmiddelen, **gekenmerkt**, doordat
ze bestaan uit de nieuwe azaspirodecaanverbindingen zoals
gedefinieerd in één der conclusies 2 en 3 en hun additiezouten
met farmaceutisch aanvaardbare zuren.

15 9. Geneesmiddelen, **gekenmerkt** doordat ze
bestaan uit de azaspirodecaanverbinding zoals gedefinieerd
in conclusie 4 en de additiezouten daarvan met farmaceutisch
aanvaardbare zuren.

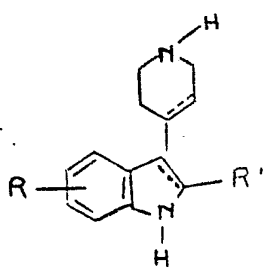
20 10. Farmaceutische preparaten, **gekenmerkt**
doordat ze als werkzaam bestanddeel tenminste één van
de geneesmiddelen volgens een der conclusies 7, 8 of 9
bevatten.



(1)



(2)



(3)