



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.: C 07 D 491/107

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENTSCHRIFT** A5

11

**617 938**

<p>21) Gesuchsnummer: 16470/74</p>	<p>73) Inhaber: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. (DE)</p>
<p>22) Anmeldungsdatum: 11.12.1974</p>	
<p>30) Priorität(en): 12.12.1973 US 424117 03.09.1974 US 502650</p>	<p>72) Erfinder: Victor John Bauer, Somerville/NJ (US) Raymond Walter Kosley, Jr., Convent/NJ (US)</p>
<p>24) Patent erteilt: 30.06.1980</p>	
<p>45) Patentschrift veröffentlicht: 30.06.1980</p>	<p>74) Vertreter: Brühwiler &amp; Co., Zürich</p>

**54) Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 1,3-Dihydro-spiro(isobenzofuranen).**

57) Neue substituierte 1,3-Dihydrospiro[isobenzofurane] der nebenstehenden Formel I, worin die Symbole R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m, n, n' und x die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

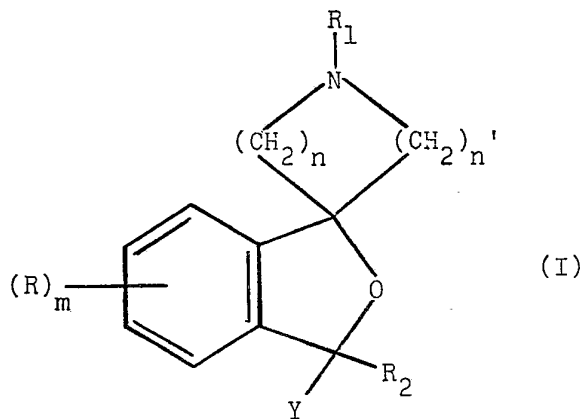
Y a) Wasserstoff;

b) eine Hydroxygruppe; und

c) eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen

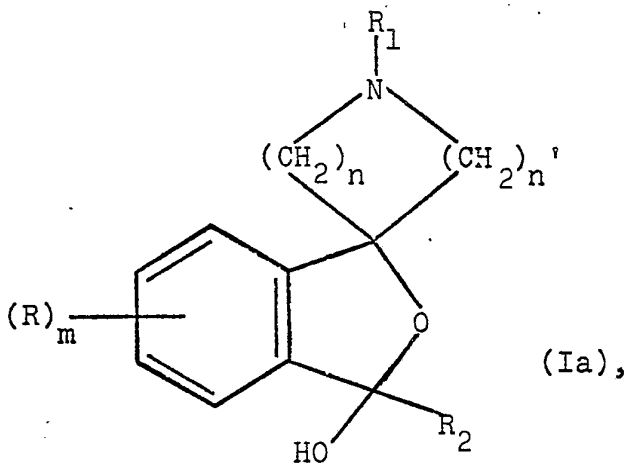
darstellt, werden mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens hergestellt, bei dem man von einem (R)<sub>m</sub>-substituierten o-Halogenbenzoylchlorid ausgeht, dieses durch Umsetzung mit einem gegebenenfalls niederalkylsubstituierten 1-Amino-2-äthanol in ein entsprechendes o-Halogeno-N-(1-hydroxy-2-äthyl)-benzamid überführt, dieses zu einem entsprechenden o-Halogenphenyl-oxazolin cyclisiert, anschliessend in ein Grignard-Reagens überführt, dieses mit einem entsprechenden Cycloazalkanon in ein Hydroxy- $\alpha$ -oxazolinyl-phenyl-cycloazalkan überführt, dieses durch Behandeln mit einer Säure in ein entsprechendes 1,3-Dihydro-spiro[isobenzofuran-cycloazalkan]-3-on überführt, woraus durch Umsetzung mit einem metallorganischen Reagens eine Verbindung der Formel I, worin Y eine Hydroxygruppe bedeutet, entsteht. Durch Reduktion und nachfolgende Cyclisierung erhält man daraus eine Verbindung der Formel I, worin Y Wasserstoff bedeutet, und durch Verätherung erhält man eine Verbindung der Formel I, worin Y die unter c) genannte Bedeutung hat.

Die Verfahrensprodukte zeichnen sich durch wertvolle therapeutische Eigenschaften, insbesondere eine antidepressive Wirkung auf das zentrale Nervensystem sowie analgetische Wirksamkeit, aus.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 1,3-Dihydro-spiro[isobenzofuranen] der Formel Ia



worin

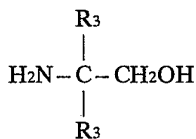
R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, ein Halogenatom, die Hydroxygruppe oder die Methylendioxygruppe;

R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe der Formel  $-(CH_2)_x-PhR$ , worin Ph Phenyl darstellt, eine Diphenylalkylgruppe der Formel  $-(CH_2)_m-CH(PhR)_2$ , eine Diphenylmethoxyalkylgruppe der Formel  $-(CH_2)_m-OCHPh_2$ , eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel  $-CO(CH_2)_x-PhR$ , eine Benzoylgruppe der Formel  $-COPhR$ , eine Benzoylalkylgruppe der Formel  $-(CH_2)_m-COPhR$ , eine Phenylhydroxyalkylgruppe der Formel  $-(CH_2)_m-CHOHPhR$ , eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenoxy-carbonylgruppe oder eine Cycloalkylcarbonylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;

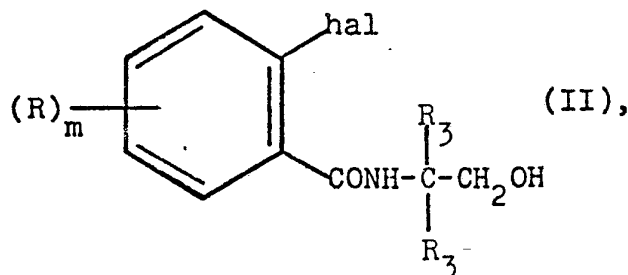
R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe der Formel  $-PhR_m$ ;

m, n und n' eine ganze Zahl von 1 bis 3; und x eine ganze Zahl von 1 bis 4

bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein o-Halogenbenzoylchlorid mit einem alkylierten oder unsubstituierten 1-Amino-2-äthanol der Formel



zum entsprechenden o-Halogeno-N-(1-hydroxy-2-äthyl)benzamid der Formel II



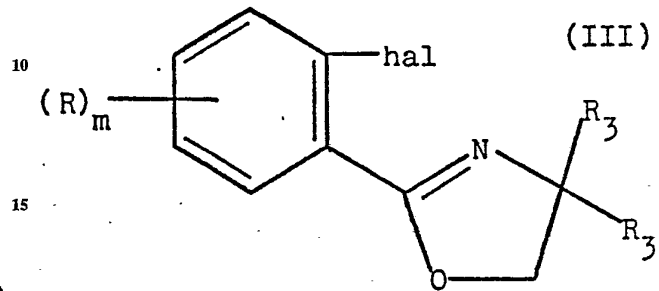
2

worin

hal Halogen; und

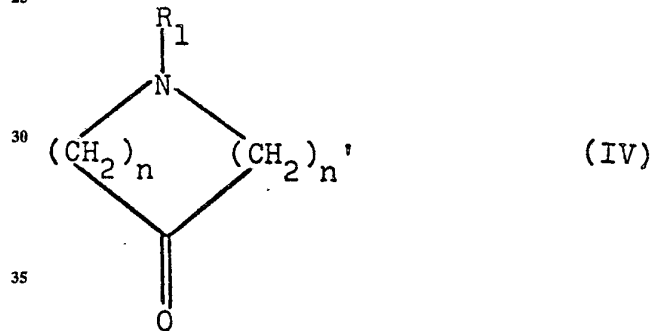
R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl

bedeuten, umgesetzt; die erhaltene Verbindung der Formel II durch Behandeln mit einem Dehydratisierungsmittel zum entsprechenden o-Halogenophenyl-oxazolin der Formel III



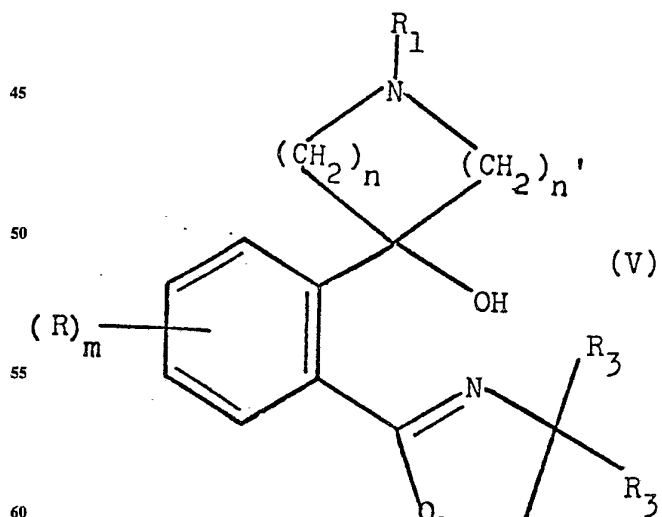
20 cyclisiert, die Verbindung der Formel III durch Umsetzung mit Magnesium in das entsprechende Grignardreagens oder mit einem Alkylolithium in das entsprechende o-Lithiophenyl-oxazolin überführt, dieses durch Umsetzung mit einem Cycloazalkanon der Formel IV

25

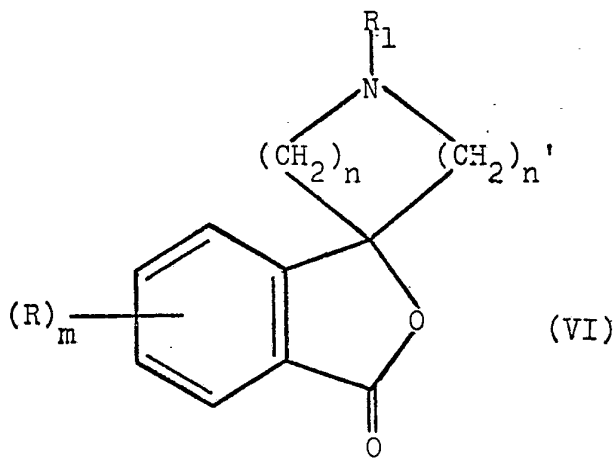


in das entsprechende Hydroxy- $\alpha$ -oxazolinyl-phenyl-cycloazalkan der Formel V

40

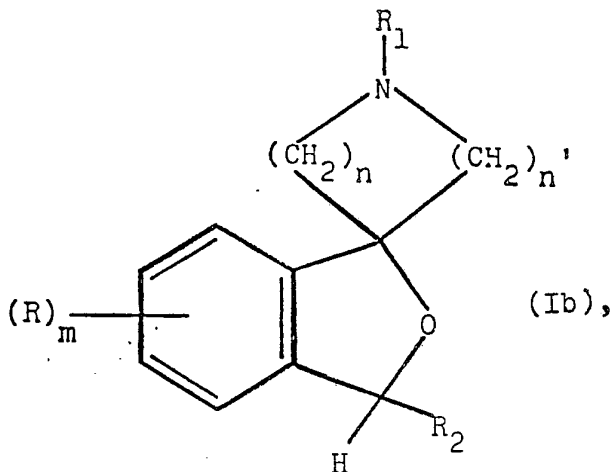


65 überführt; dieses Azalkan durch Umsetzung mit einer Säure in das entsprechende 1,3-Dihydro-spiro-(isobenzofuran-cycloazalkan)-3-on der Formel VI

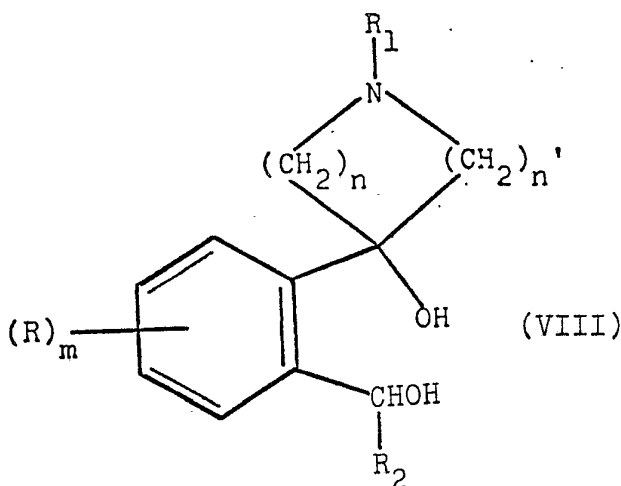


überführt; dieses mit einem den Rest R<sub>2</sub> abgebenden metallorganischen Reagens in die Verbindung der Formel Ia überführt und das Verfahrensprodukt gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ib

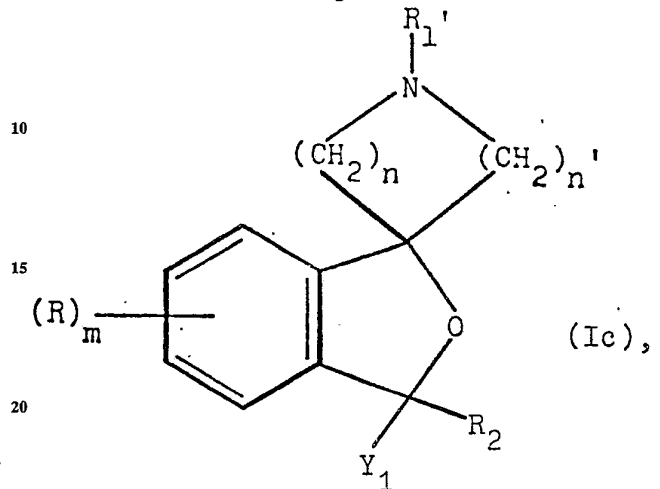


worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m, n und n' die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel Ia herstellt, diese zum entsprechenden o-Hydroxymethylphenyl-cycloazkanol der Formel VIII



reduziert, das so erhaltene Alkanol durch Behandeln mit Säure zur Verbindung der Formel Ib cyclisiert und diese gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ic



worin R, R<sub>2</sub>, m, n und n' die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, R<sub>1</sub>' R<sub>1</sub> mit Ausnahme von Wasserstoff bedeutet und Y<sub>1</sub> eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel Ia, worin das Stickstoffatom durch R<sub>1</sub>' substituiert ist, herstellt, diese durch Umsetzung mit einem entsprechenden aliphatischen Monoalkohol unter saurer Katalyse in die Verbindung der Formel Ic überführt und das Verfahrensprodukt gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PhR oder eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR bedeutet, zum entsprechenden Alkyl- bzw. Phenylalkylderivat reduziert.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COPhR bedeutet, zu einer entsprechenden Verbindung, worin R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHOHPhR bedeutet, reduziert.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Alkylierung in eine Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, worin Ph Phenyl darstellt, eine Diphenylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(PhR)<sub>2</sub>, eine Diphenylmethoxyalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCHPh<sub>2</sub>, eine Benzoylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COPhR oder eine Phenylhydroxyalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHOHPhR bedeutet, überführt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Acylierung in eine Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR oder eine Cycloalkylcarbonylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, überführt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer erhaltenen Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> eine Benzylgruppe bedeutet, die letztere durch Hydrierung abspalzt.

9. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ia, worin R eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Ätherspaltung in die entsprechende Verbindung, worin R eine Hydroxygruppe bedeutet, überführt.

10. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-\text{PhR}$  oder eine Benzoylgruppe der Formel  $-\text{COPhR}$  bedeutet, zum entsprechenden Alkyl- bzw. Phenylalkylderivat reduziert.

11. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{COPhR}$  bedeutet, zu einer entsprechenden Verbindung, worin R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CHOHPhR}$  bedeutet, reduziert.

12. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Alkylierung in eine Verbindung der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_x-\text{PhR}$ , worin Ph Phenyl darstellt, eine Diphenylalkylgruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{PhR})_2$ , eine Diphenylmethoxyalkylgruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{OCHPh}_2$ , eine Benzoylalkylgruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{COPhR}$  oder eine Phenylhydroxyalkylgruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CHOHPhR}$  bedeutet, überführt.

13. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Acylierung in eine Verbindung der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_x-\text{PhR}$ , eine Benzoylgruppe der Formel  $-\text{COPhR}$  oder eine Cycloalkylcarbonylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, überführt.

14. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer erhaltenen Verbindung der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> eine Benzylgruppe bedeutet, die letztere durch Hydrierung abspalzt.

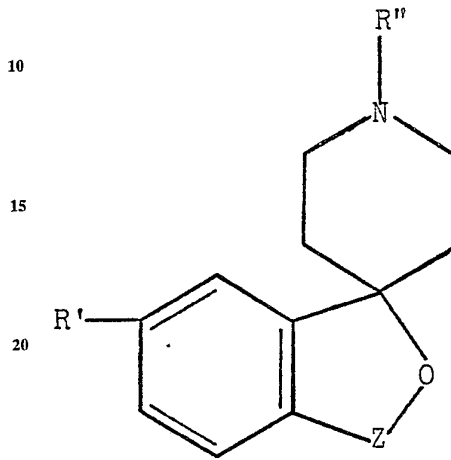
15. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ib, worin R eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Ätherspaltung in die entsprechende Verbindung, worin R eine Hydroxygruppe bedeutet, überführt.

16. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ic, worin R<sub>1</sub>' eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-\text{PhR}$  oder eine Benzoylgruppe der Formel  $-\text{COPhR}$  bedeutet, zum entsprechenden Alkyl- bzw. Phenylalkylderivat reduziert.

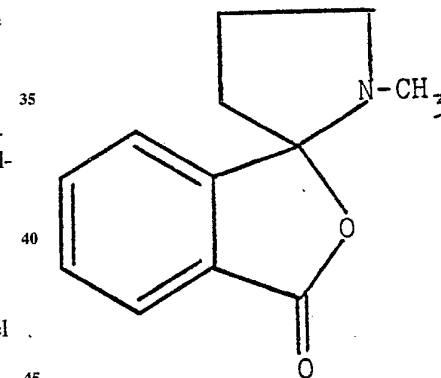
17. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ic, worin R<sub>1</sub>' eine Gruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{COPhR}$  bedeutet, zu einer entsprechenden Verbindung, worin R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CHOHPhR}$  bedeutet, reduziert.

18. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ic, worin R eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Ätherspaltung in die entsprechende Verbindung, worin R eine Hydroxygruppe bedeutet, überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 1,3-Dihydro-spiro[isobenzofuranen], die sich durch wertvolle therapeutische Eigenschaften, insbesondere eine antidepressive Wirkung auf das zentrale Nervensystem sowie analgetische Wirksamkeit, auszeichnen. Spiro[phthalan-piperidine] der Formel

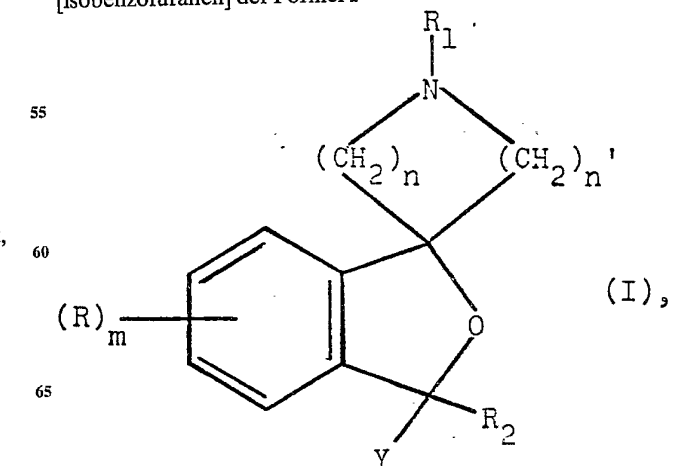


in welcher R' Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl; R'' Wasserstoff oder Benzyl; und Z  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CO}-$  darstellen, sind von W. J. Houlihan et al. in der US-PS 3 686 186 beschrieben worden. Das gleiche gilt für die Naturprodukte der Formel



die von Y. Inubushi et al. (Chem. and Pharm. Bull (Japan) 12 (1964) 749) beschrieben wurden.

Gegenstand der Erfindung ist nunmehr ein Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 1,3-Dihydro-spiro[isobenzofuranen] der Formel I



worin

R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, ein Halogenatom, die Hydroxygruppe oder die Methylendioxygruppe;

R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe der Formel CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, worin Ph Phenyl darstellt, eine Diphenylalkylgruppe der Formel (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(PhR)<sub>2</sub>, eine Diphenylmethoxyalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCHPh<sub>2</sub>, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR, eine Benzoylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COPhR, eine Phenylhydroxyalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHOHPhR, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenyloxycarbonylgruppe oder eine Cycloalkylcarbonylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;

R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe der Formel -PhR<sub>m</sub>; Y Wasserstoff, Hydroxy oder Y<sub>1</sub>, wobei Y<sub>1</sub> eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;

m, n und n' eine ganze Zahl von 1 bis 3; und

x eine ganze Zahl von 1 bis 4

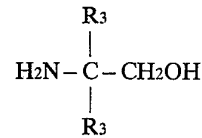
bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen.

Die Verbindungen der Formel I können auch in Form ihrer optischen Antipoden vorliegen.

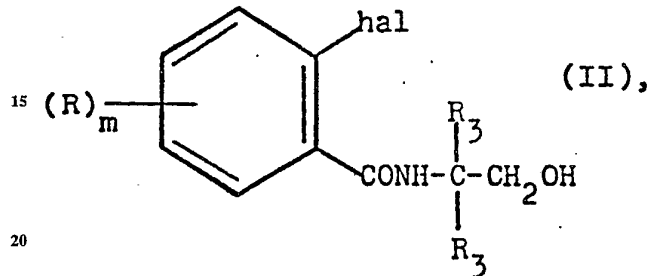
Es sei darauf hingewiesen, dass in Formel I die in den Patentansprüchen 1 bis 3 für die Verfahrensprodukte figurierenden Formeln Ia bis Ic zusammengefasst sind. Die Verbindungen der Formeln Ia bis Ic unterscheiden sich hinsichtlich der Bedeutung von Y, und zwar bedeutet Y in Formel Ia Hydroxy, in Formel Ib Wasserstoff und in Formel Ic Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (Y<sub>1</sub>).

Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt, worin R Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, eine Trifluormethylgruppe, eine Hydroxy- oder Methylendioxygruppe; R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-PhR, eine Diphenylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH-(PhR)<sub>2</sub>, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-PhR, eine Benzoylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COPhR, eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylcarbonylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen; R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe der Formel PhR'', wobei R'' Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogen, eine Methylendioxy- oder Trifluormethylgruppe darstellt; Y ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe der Formel PhR'' bedeuten.

Die Verbindungen der Formel Ia werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man ein o-Halogenbenzoylchlorid mit einem alkylierten oder unsubstituierten 1-Amino-2-Äthanol der Formel



zum entsprechenden o-Halogeno-N-(1-hydroxy-2-Äthyl)-benzamid der Formel II

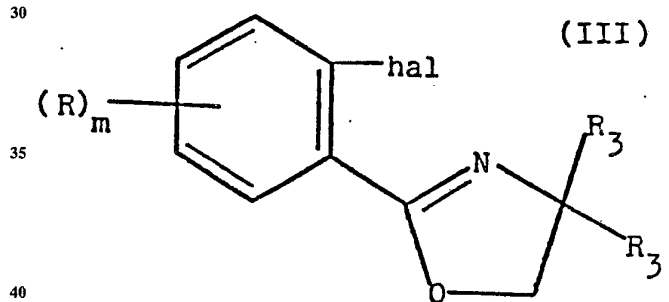


worin

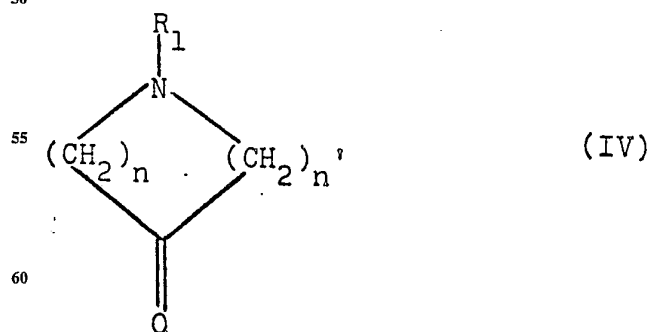
hal Halogen; und

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl

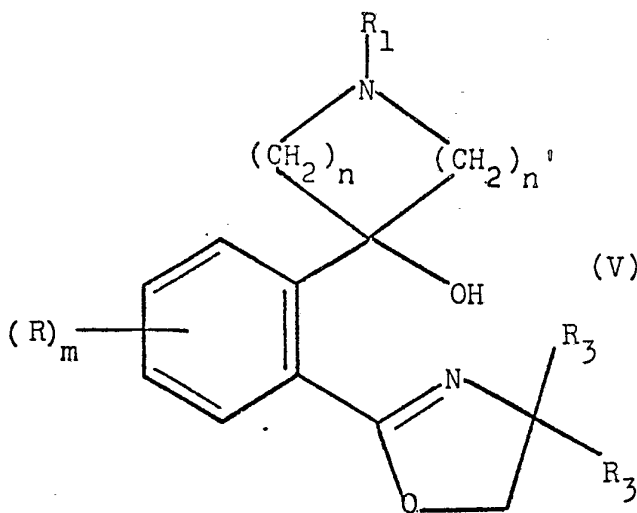
bedeuten, umgesetzt; die erhaltene Verbindung der Formel II durch Behandeln mit einem Dehydratisierungsmittel zum entsprechenden o-Halogenophenyl-oxazolin der Formel III



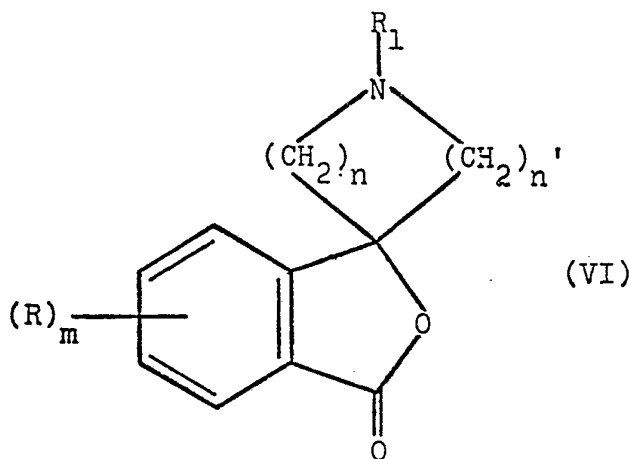
cyclisiert, die Verbindung der Formel III durch Umsetzung mit Magnesium in das entsprechende Grignardreagens oder mit einem Alkyl-Lithium in das entsprechende o-Lithiophenyl-oxazolin überführt, dieses durch Umsetzung mit einem Cycloalkanon der Formel IV



in das entsprechende Hydroxy-α-oxazolinyl-phenyl-cycloazalkan der Formel V



überführt; dieses Azalkan durch Umsetzung mit einer Säure in das entsprechende 1,3-Dihydro-spiro-(isobenzofuran-cycloazalkan)-3-on der Formel VI



überführt; dieses mit einem den Rest R<sub>2</sub> abgebenden metallorganischen Reagens in die Verbindung der Formel Ia überführt und das Verfahrensprodukt gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

Bei der Durchführung des Verfahrens geht man zweckmäßigerweise so vor, dass man ein entsprechendes o-Halogenbenzoylchlorid, welches man durch Umsetzung einer o-Halogenbenzoesäure mit einem Chlorierungsmittel, z. B. Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid, bei einer Temperatur von 0 bis 120°C während 0,25 bis 24 Stunden in Gegenwart oder Abwesenheit eines Katalysators, z. B. Dimethylformamid, mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, wie Äther, Toluol oder Dichlormethan, erhält, mit einem, gegebenenfalls in 2-Stellung durch Niederalkylgruppen substituierten, 2-Aminomethanol bei einer Temperatur von -20 bis +35°C, gegebenenfalls unter Zusatz eines säureneutralisierenden Mittels, z. B. Natriumbicarbonat, in Gegenwart eines Lösungsmittels, z. B. Dichlormethan oder Benzol, zu einer Verbindung der Formel II umsetzt. Jeder Fachmann auf diesem Gebiet wird wissen, dass die Zeit und die Temperatur, die zur Durchführung der Reaktion in diesem und folgenden Schritten notwendig sind, gegenseitig voneinander abhängen, und dass sie ebenso von der Struktur wie von der Zusammensetzung der Reaktionspartner und des Lösungsmittels abhängen.

Das o-Halogeno-N-(1-hydroxymethyl-2-propyl)-benzamid

der Formel II wird dann zum o-Halogenophenylloxazolin der Formel III cyclisiert. Dies geschieht vorzugsweise durch Behandlung mit einem Dehydrationsmittel, z. B. Thionylchlorid, Phosgen oder Phosphoroxychlorid, bei einer Temperatur von -20 bis +40°C in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, z. B. Toluol, Pyridin oder Chloroform, während eines Zeitraums von 0,5 bis 24 Stunden.

Das o-Halogenophenyl-oxazolin der Formel III wird dann mit Magnesium in das entsprechende Grignardreagens übergeführt, vorzugsweise bei einer Temperatur von 25 bis 100°C in einem Lösungsmittel, wie Äther oder Tetrahydrofuran, während eines Zeitraumes von 0,25 bis 24 Stunden und mit oder ohne Hilfe eines Reaktionsauslösers, z. B. Jod oder 1,2-Dibrommethan.

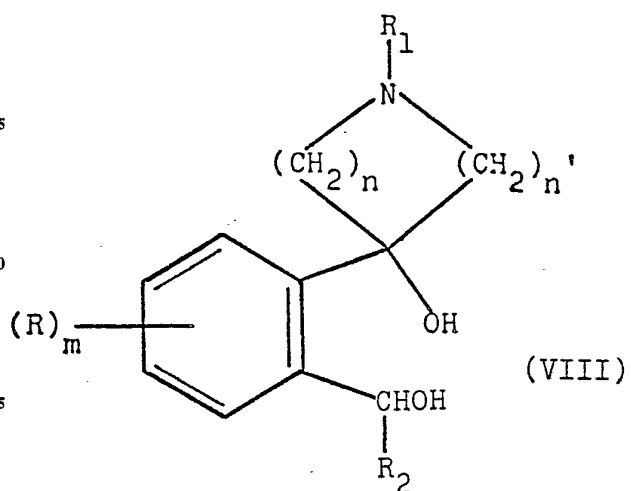
Anstelle der Überführung in ein Grignardreagens kann die Verbindung der Formel III auch durch Behandeln mit einem Alkylolithium in das entsprechende o-Lithiophenyl-oxazolin übergeführt werden.

Das erhaltene Grignardreagens bzw. das o-Lithiophenyl-oxazolin wird dann durch Umsetzung mit einem Cycloazalkanon der Formel IV, vorzugsweise bei einer Temperatur von -60 bis +100°C während 0,25 bis 24 Stunden, in ein Oxazolinyphenylcycloazalkanol der Formel V übergeführt.

Durch Behandeln mit Säure, z. B. wässriger Salzsäure oder Schwefelsäure, zweckmäßigerweise bei einer Temperatur von 25 bis 125°C während eines Zeitraumes von 10 Minuten bis 24 Stunden, in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, z. B. Wasser, Äthanol oder Essigsäure, erhält man daraus das 1,3-Dihydro-spiro[isobenzofuran-cycloazalkan]-3-on der Formel VI.

Dieses wird dann mit einem metallorganischen Reagens in das 1,3-Dihydro-3-hydroxy-spiro[isobenzofuran-cycloazalkan] der Formel Ia übergeführt. Dabei geht man zweckmäßigerweise so vor, dass man als metallorganisches Reagens ein Alkyl- oder Arylmagnesiumhalogenid oder ein Alkyl- oder Aryllithium verwendet und dieses unter üblichen Bedingungen, z. B. bei einer Temperatur von -60 bis 100°C, mit einem Lösungsmittel, wie Hexan, Toluol, Äther oder Tetrahydrofuran, während eines Zeitraumes von 10 Minuten bis 24 Stunden umsetzt.

Die Überführung der nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel Ia in die entsprechenden Verbindungen der Formel Ib geschieht in der Weise, dass man das erhaltene 1,3-Dihydro-3-hydroxy-spiro-[isobenzofuran-cycloazalkan] der Formel Ia zum entsprechenden o-Hydroxymethylphenyl-cycloazalkanol der Formel VIII



reduziert und das so erhaltene Alkanol durch Behandeln mit Säure zur Verbindung der Formel Ib cyclisiert.

Dabei geht man zweckmässigerweise so vor, dass man die Verbindung der Formel Ia dann mit Hilfe eines Reduktionsmittels, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid, bei einer Temperatur von 0 bis 110°C in einem Lösungsmittel, wie z. B. Toluol, Äther oder Tetrahydrofuran, während eines Zeitraums von 10 Minuten bis 24 Stunden, zu einem o-Hydroxyalkylphenylcycloazkanol der Formel VIII umsetzt und dieses durch Behandeln mit einer Säure zum entsprechenden 1,3-Dihydrospiro[isobenzofurancycloazkan] der Formel Ib cyclisiert. Dabei verwendet man als Säure zweckmässigerweise Salzsäure, Ameisensäure oder p-Toluolsulfonsäure und führt die Behandlung bevorzugt mit oder ohne Lösungsmittel, z. B. Toluol oder Essigsäure, bei einer Temperatur von 25 bis 150°C, vorzugsweise 25 bis 110°C, während eines Zeitraumes von 5 Minuten bis 24 Stunden, durch.

Erhaltene Verbindungen der Formel Ia können ausserdem, sofern R<sub>1</sub> nicht Wasserstoff bedeutet, in entsprechende Verbindungen der Formel Ic, worin Y die Bedeutung von Y<sub>1</sub> hat, übergeführt werden, indem man sie durch Umsetzung mit einem aliphatischen Monoalkohol (Y<sub>1</sub>OH) veräthert. Dabei erhält man die Verbindung der Formel Ic, worin Y = Y<sub>1</sub> eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet. Dabei arbeitet man in Gegenwart saurer Katalysatoren, z. B. in Gegenwart von Salzsäure, wobei allgemein die für derartige Reaktionen üblichen Bedingungen, z. B. Erhitzen des Reaktionsgemisches, zur Anwendung kommen.

Der bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen stattfindende Reaktionsablauf ist aus den beiliegenden Formelblättern 1 bis 3 ersichtlich.

Die Verfahrensprodukte der Formeln Ia, Ib und Ic können anschliessend in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze übergeführt werden. Hierfür geeignete Säuren sind anorganische Säuren, z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und Perchlorsäure, sowie organische Säuren, wie Weinsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure und Oxalsäure.

Erhaltene Verbindungen der Formeln Ia bis Ic, worin R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PhR oder eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR bedeutet, können anschliessend zum entsprechenden Alkyl- bzw. Phenylalkyl-derivat reduziert werden.

Die Reduktion wird zweckmässigerweise mit einem Reduktionsmittel, z. B. Lithiumaluminiumhydrid, durchgeführt.

Weiterhin können erhaltene Verbindungen der Formeln Ia bis Ic, bei denen die Gruppe R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COPhR bedeutet, zu einer entsprechenden Verbindung, worin R<sub>1</sub> eine Gruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CHOHPPhR bedeutet, reduziert werden.

Des weiteren können erhaltene Verbindungen der Formeln Ia bis Ic, worin R eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Ätherspaltung in die entsprechenden Hydroxyverbindungen übergeführt werden. Die Ätherspaltung kann beispielsweise, insbesondere im Fall der Methoxygruppe, durch Erhitzen mit Natriumäthylmercaptid in Gegenwart eines Lösungsmittels bewirkt werden.

Sofern diese Verbindungen N-substituiert sind, kann die Ätherspaltung auch durch Erhitzen mit einer Säure, z. B. Bromwasserstoffsäure, oder einer Lewis-Säure, z. B. Alu-

minium-tribromid, unter den üblichen Bedingungen einer Hydrolyse bewirkt werden.

Bedeutet in einer erhaltenen Verbindung der Formel Ia bis Ic R<sub>1</sub> eine Benzylgruppe, so kann diese durch Hydrierung abgespalten werden. Dabei wird die Verbindung zweckmässigerweise bei einem Druck von 1 bis 15 at mit einem Katalysator, wie Palladiumschwarz, in einem Lösungsmittel, wie z. B. Äthanol, Essigsäure oder Wasser, in Gegenwart einer Säure, wie z. B. Salzsäure oder Perchlorsäure, bei einer Temperatur von 25 bis 100°C, hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört.

Eine weitere Möglichkeit zur Überführung von erhaltenen N-substituierten 1,3-Dihydro-spiro-[isobenzofuran-cycloazkanen] in die entsprechenden Verbindungen, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, besteht darin, dass man die erstgenannten Verbindungen durch Behandeln mit einem Chlorameisensäurealkyl- oder Chlorameisensäurephenylester bei einer Temperatur von 25 bis 125°C, während eines Zeitraums von 0,25 bis 24 Stunden, in einem Lösungsmittel, z. B. Toluol oder Benzol, in die entsprechenden N-Alkoxy-carbonyl- oder N-Phenyloxycarbonyl-1,3-dihydro-spiro-[isobenzofuran-cycloalkane] überführt, welche dann mit einer Base, z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem Lösungsmittel, z. B. Wasser oder Äthanol, oder mit einer Säure, z. B. Bromwasserstoffsäure in Essigsäure, während 0,25 bis 24 Stunden bei einer Temperatur von 25 bis 125°C behandelt wird.

Schliesslich ist es möglich, erhaltene Verbindungen der Formel Ia oder Ib, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Acylierung in entsprechende Verbindungen, worin R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR oder eine Cycloalkylcarbonylgruppe bedeutet, überzuführen.

Geeignete Acylierungsmittel sind insbesondere die entsprechenden Säurechloride und -anhydride.

In ähnlicher Weise können erhaltene Verbindungen der Formel Ia oder Ib, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Alkylierung in die entsprechenden Verbindungen, worin R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, worin Ph Phenyl darstellt, eine Diphenylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(PhR)<sub>2</sub>, eine Diphenylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCHPh<sub>2</sub>, eine Benzoylalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COPhR oder eine Phenylhydroxyalkylgruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHOHPPhR bedeutet, übergeführt werden.

Geeignete «Alkylierungsmittel» sind insbesondere die entsprechenden Halogenide.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I, d. h. der Formeln Ia bis Ic, eignen sich zur Behandlung von Depressionen bei Säugetieren, was durch ihre Fähigkeiten, die durch Tetrabenzazin induzierte Depression bei Mäusen zu inhibieren, bewiesen wurde, International Journal of Neuropharmacology, 8 (1969) 73; ein Standardtest zur Prüfung von antidepressiven Eigenschaften. So sind z. B. die minimal effektiven Dosen (MED), bei denen die folgenden Verbindungen die Ptoxis tetrabenzazininduzierter Depression bei Mäusen verhindern, die folgenden:

	MED, mg/kg
1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	0,5
1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	1,0
1,3-Dihydro-1'-äthyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	5,0
1,3-Dihydro-1'-methyl-3-(4-methoxyphenyl)spiro-[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	2,5
1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin]	1,6
1,3-Dihydro-1'-butyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	10,0
1,3-Dihydro-3-p-fluorophenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	0,5
1,3-Dihydro-1'-cyclopropylmethyl-3-phenylspiro-[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	2,5
1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin]	0,3
1'-Cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro-[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin]hydrobromid	0,7
1,3-Dihydro-3-p-tolylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	0,8
1,3-Dihydro-6-fluoro-3-p-fluorophenylspiro-[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	0,8
1,3-Dihydro-6-methoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	0,3
1,3-Dihydro-3-p-fluorophenyl-1'-methylspiro-[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	1,4
1,3-Dihydro-3-p-methoxyphenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	2,0

Aufgrund ihrer antidepressiven Wirkung auf das zentrale Nervensystem von Säugetieren können die Verbindungen der Formel I weiterhin als Tranquilizer verwendet werden. Diese Wirksamkeit wurde im Mäusebeobachtungsverfahren festgestellt, einem Normtest für Antidepressiva [Psychopharmacologia, 9, 259 (1966)]. So liegt z. B. die minimal effektive

Dosis [MED], bei der 1,3-Dihydro-1'-(2-phenyläthyl)-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] eine signifikante Wirkung auf das Verhalten und die Reflexdepression zusammen mit einer Muskelentspannung zeigt, bei 20 mg/kg. Die MED's anderer Verbindungen sind:

	MED mg/kg
1,3-Dihydro-1'-[3(4-fluorobenzoyl)propyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	10,0
1,3-Dihydro-1',3-dimethylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	25,0
1,3-Dihydro-1'-benzyl-3,5-dimethoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	20,0
1,3-Dihydro-1'-cyclopropylmethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	2,5
1,3-Dihydro-1'-propyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	25,0
1,3-Dihydro-1'-benzyl-3-(4-fluorophenyl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	25,0

Die Verwendbarkeit der Verbindungen der Formel I als Tranquilizer wird ebenfalls durch deren Fähigkeit, die fusschock-induzierte Reduktion zu verhindern [Arch. Int. Pharmacodynam, et de Therap., 142, 30 (1963)] und der Amphetamin induzierten Gruppentoxizität bei Mäusen entgegenzuwirken gezeigt [J. Pharmacol. Exp. Therap., 87, 214 (1946)]. So werden mit Dosen von 3 bzw. 10 mg/kg 1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] und 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 50% der Mäuse gegen fusschock-induzierte Aggression geschützt. Dosen von 27, 0,9 und 1,0 mg/kg 1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-Dihydro-1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] und 1,3-Dihydro-1'-(2-phenyläthyl)-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] bewirken bei 50% der Mäuse eine durch Amphetamin induzierte Gruppentoxizität. Diese Werte zeigen, dass die erfindungsgemäss erhältlichen 1,3-Dihydrospiro[isobenzofurane] als Tranquilizer bei Säugetieren verwendet werden können, wenn sie in Mengen von 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden.

Aufgrund ihrer Fähigkeit, Schmerzen bei solchen Tieren zu lindern, können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen ebenfalls als Analgetika verwendet werden. Die analgetische Eigenschaft der Verbindungen der Erfindung wurde im phenyl-o-chinoninduzierten Writhing-Test an Mäusen, einem Standard-Test auf analgetische Wirksamkeit, geprüft [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]. So wird z. B. eine ungefähr 50%ige Verhinderung des Writhing durch eine Dosis von 8,4 mg/kg von 1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[iso-

benzofuran-1,4'-piperidin] erreicht. Die gleiche Wirkung weisen Dosen von 14,5 mg/kg und 10,5 mg/kg von 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] und 1,3-Dihydro-1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] auf. Mit Dosen von 50 mg/kg von 1,3-Dihydro-1'-äthyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-Dihydro-1,3'-dimethyl-3-hydroxyspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-Dihydro-3-hydroxy-1'-(2-phenyläthyl)-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-Dihydro-1',3-dimethylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-Dihydro-3-(4-methoxyphenyl)-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] und 1,3-Dihydro-1'-äthoxy-carbonyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] werden erreicht 79%, 51%, 56%, 57%, 47% und 52%. Zum Vergleich dazu zeigen Aspirin und Propoxyphenhydrochlorid, die bekannte Analgetika sind, nur eine Inhibition von 34 und 50%, bei Dosen von 60 mg/kg und 28 mg/kg. Diese Werte zeigen, dass die 1,3-Dihydrospiro[isobenzofurane] der Erfindung für die Linderung von Schmerzen bei Säugetieren verwendet werden können, wenn sie in Dosen von 1 bis ca. 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können den Patienten auf jede beliebige Art verabreicht werden, wie z. B. oral, intramuskulär, intravenös, subkutan oder intraperitoneal. Die orale Verabreichungsform wird bevorzugt, z. B. mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem essbaren Trägerstoff oder in Gelatine-Kapseln oder Tabletten.

Die Herstellung geeigneter Darreichungsformen kann nach in der Galenik üblichen Konfektionierungsmethoden unter Verwendung pharmakologisch unbekanntlicher Träger- und



Hilfsstoffe erfolgen. Die Präparate sollten zumindest 0,5% an Wirksubstanz enthalten, aber diese Menge kann je nach der besonderen Form verändert werden und liegt meistens zwischen 7% bis 70% des Gewichts der Dosierungseinheit, wobei für Dosierungseinheiten für die orale Applikation der Wirkstoffgehalt 10 bis 200 mg betragen sollte.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Temperaturen sind jeweils in °C angegeben.

#### Beispiel 1

##### 1,3-Dihydro-3-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

a) Die Mischung von 400 g o-Brombenzoesäure, 230 g Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid wird langsam bis zum Rückfluss und dann eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Der Überschuss an Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 1 Liter Dichlormethan gelöst. Die entstandene Lösung wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 520 g 2-Amino-2-methylpropanol in 1 Liter Dichlormethan unter Rühren zugetropft und das Gemisch 2 Stunden bei 0°C gerührt und filtriert. Die feste Substanz wird an der Luft getrocknet, 1 Stunde lang in 2 Liter warmem Wasser gerührt, gefiltert, mit reichlich Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das fast weisse 2-Brom-N-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl)-benzamid schmilzt von 142 bis 145°C.

b) 254 g 2-Brom-N-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl)-benzamid werden innerhalb von 15 Minuten unter Rühren zu 200 ml kaltem (0°C) Thionylchlorid gegeben. Die Lösung wird eine halbe Stunde bei 0°C und dann bei Raumtemperatur 12 Stunden lang gerührt und dann in 1,5 Liter Äther eingegossen. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgetrennt, mit Äther gewaschen, getrocknet und bei 0°C in 1 Liter einer 20%igen wässrigen Natriumhydroxyd-Lösung gegeben. Die Mischung wird mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet und zu einem Öl eingengt. Die Kristallisation aus Hexan ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 39 bis 40°C, die 2-(2-Bromphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin darstellen.

c) Ein Grignard-Reagens wird durch tropfenweise Zugabe einer Lösung von 53,3 g 2-(2-Bromphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin in 500 ml von trockenem Tetrahydrofuran zu einer gerührten Mischung von 6,2 g Magnesiumspänen und 100 ml Tetrahydrofuran unter Rückfluss hergestellt. Eine Reaktionsauslösung mit Jodkristallen ist manchmal erforderlich. Nach der Zugabe wird die Mischung 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Dann wird eine Lösung von 25 ml 1-Methyl-4-piperidin in 25 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben, die Lösung 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Man fügt ca. 25 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung zu. Die Mischung wird filtriert und die Festsubstanz mit Benzol gewaschen. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen sowie mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung über Kaliumcarbonat getrocknet und zu einem Öl eingengt. Die Kristallisation aus Äthanol ergibt farblose Kristalle von 4-[2-(4,4-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)-phenyl]-4-hydroxy-1-methylpiperidin mit einem Schmelzpunkt von 162 bis 163°C.

d) Eine Lösung von 6,0 g 4-[2-(4,4-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)-phenyl]-4-hydroxy-1-methylpiperidin und 70 ml 3 N Salzsäure wird 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, auf 0°C abgekühlt und mit Natriumhydroxyd basisch gestellt. Die Mischung wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung über Kaliumcarbonat getrocknet und zu einem festen Rückstand eingengt. Die Umkristallisation aus Benzol ergibt farblose Kristalle von 1,3-Dihydro-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-one mit einem Schmelzpunkt von 147 bis 148°C.

e) Die Lösung von 2,20 g 1,3-Dihydro-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-one in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran wird innerhalb von 15 Minuten zu 12 ml von kaltem 2-molarem Phenyllithium in Benzoläther unter Rühren getropft. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0°C gerührt und 1 Stunde bei Raumtemperatur, dann mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird über trockenem Kaliumcarbonat getrocknet und zu einem Öl eingengt. Das Anreiben mit Äther und die nachfolgende Umkristallisation aus Äthanol gibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 182 bis 183°C.

Analyse für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	77,62%	7,17%	4,74%
Gefunden:	77,45%	7,34%	4,84%

#### Beispiel 2

##### 1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Eine Lösung von 8,5 g 1,3-Dihydro-3-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], Beispiel 1, in 150 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb von 30 Minuten zu einer gerührten Suspension von 2,0 g Lithium-Aluminiumhydrid in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten lang bei Raumtemperatur und dann 1 Stunde lang bei 50°C gerührt, gekühlt, vorsichtig mit Wasser verdünnt und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und zu einer Festsubstanz konzentriert. Durch Umkristallisation aus Benzol erhält man daraus farblose Kristalle von 4-Hydroxy-4-(α-hydroxy-α-phenyl-2-tolyl)-1-methylpiperidin mit einem Schmelzpunkt von 190 bis 191°C.

Eine Lösung von 4,4 g 4-Hydroxy-(α-hydroxy-α-phenyl-2-tolyl)-1-methylpiperidin, 30 ml Eisessig und 7,5 ml konz. Salzsäure wird 10 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt, auf 0°C abgekühlt, mit Wasser verdünnt, mit Natriumhydroxyd basisch gestellt und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und zu einem festen Rückstand eingengt. Die Rekristallisation aus Hexan ergibt farblose Kristalle von 1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] mit einem Schmelzpunkt von 123 bis 124°C (Hydrochlorid-Schmelzpunkt 255°C).

Analyse für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO:

	C	H	N
Berechnet:	81,68%	7,58%	5,01%
Gefunden:	81,73%	7,65%	5,02%

#### Beispiele 3 bis 22

In den folgenden Beispielen, die mit geraden und ungeraden Zahlen versehen sind, sind die Verfahrensweisen die gleichen wie in den Beispielen 1 und 2.

Die Beispiele mit ungerader Numerierung beziehen sich auf die Herstellung von Endprodukten der Formel Ia, diejenigen mit gerader Numerierung auf die Herstellung von Verbindungen der Formel Ib.

Tabelle I

Bsp.	R	m	X	R <sub>1</sub>	n	n'	R <sub>2</sub>	Y	Fp. °C
1	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	OH	182–183
2	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	123–124
3	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph	OH	87–90
4	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph	H	135–137
5	H	—	Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph	OH	146–150
6	H	—	Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph	H	257–261
7	5-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	OH	208–210
8	5-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	78–80
9	6-CF <sub>3</sub>	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	OH	
10	6-CF <sub>3</sub>	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	
11	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pOCH <sub>3</sub>	OH	123–124
12	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pOCH <sub>3</sub>	H	127–128
13	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	OH	60; ·HCl, 178
14	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	H	Öl; ·HCl, 235–237
15	5-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	OH	70
16	5-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	H	Öl
17	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	CH <sub>3</sub>	OH	157–158
18	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	CH <sub>3</sub>	H	·Oxalat, 165–166
19	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	CH <sub>3</sub>	OH	126–127
20	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	CH <sub>3</sub>	H	74–76
21	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	3	1	Ph	OH	Öl
22	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	3	1	Ph	H	82–84

## Beispiel 23 bis 41

Die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen wurden ebenfalls in analoger Weise hergestellt.

Tabelle II

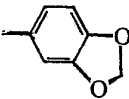
Bsp.	R	m	X	R <sub>1</sub>	n	n'	R <sub>2</sub>	Y	Fp. °C
22	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	123–124
23	5-CH <sub>3</sub> O	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	78–80
24	6-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	82–85
25	5-Cl	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	
26	6-CH <sub>3</sub>	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	
27	5,6-OCH <sub>2</sub> O	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	
28	5,6-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	2	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	165–168
29	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pOCH <sub>3</sub>	H	127–128
30	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pCl	H	
31	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pCF <sub>3</sub>	H	
32	6-F	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	
33	6-F	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pF	H	134–135
34	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pF	H	126–127
35	H	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	1	Ph	H	112–113
36	H	1	Br	CH <sub>2</sub> Ph	3	2	Ph	H	
37	H	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2		H	
38	H	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-m, p(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	H	67–71
39	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pCH <sub>3</sub>	H	135–136
40	H	—	Br	CH <sub>2</sub> Ph	3	1	Ph	H	82–84
41	H	—	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-mF	H	81–84

Tabelle II

## Ausgangsstoffe

Die Friedel-Crafts-Acylierung von m-Bromoanisol mit Benzoylchlorid und p-Fluorbenzoylchlorid ergibt 2-Bromo-4-methoxybenzophenon, Fp. 83 bis 84 °C, bzw. 2-Bromo-4'-fluoro-4-methoxybenzophenon, Fp. 79 bis 81 °C, die dann mit Natriumborhydrid zum 2-Bromo-4-methoxybenzhydrol, Kp. 160 °C (0,05 mm), und 2-Bromo-4'-fluoro-4-methoxybenzhydrol, einer Flüssigkeit, reduziert werden. Die Acylierung

60 von Benzol mit 2-Brom-5-chlorbenzoylchlorid, 2-Brom-4,5-methylendioxybenzo und 2-Brom-4,5-dimethoxybenzoylchlorid ergibt 2-Brom-5-chlorbenzophenon, 2-Brom-4,5-methylen-dioxybenzophenon und 2-Brom-4,5-dimethoxybenzophenon, Fp. 76 bis 77 °C, die mit Natriumborhydrid zu 65 2-Brom-5-chlor-benzhydrol, 2-Brom-4,5-methylendioxybenzhydrol und 2-Brom-4,5-dimethoxybenzhydrol, Fp. 83 bis 85 °C, reduziert werden. Die Acylierung von Anisol mit 2-Brombenzoylchlorid ergibt 2-Brom-4'-methoxybenzo-

phenon, Fp. 93 bis 95°C, welches zu 2-Brom-4'-methoxybenzhydrol, Fp. 64 bis 65°C, reduziert wird. Die Reaktion von 2-Brom-4-methylbenzaldehyd und Phenylmagnesiumbromid ergibt 2-Brom-4-methylbenzhydrol.

Die Anlagerung von o-Tolylmagnesiumbromid, p-Chloro-phenyl-magnesiumbromid, p-Trifluormethylphenylmagnesium-bromid, 3,4-Methylenedioxyphenyllithium, 3,4-Dimethoxy-phenyllithium, p-Tolylmagnesiumbromid, m-Fluorophenylmagnesiumbromid und p-Fluorophenylmagnesiumbromid an 2-Brombenzaldehyd ergibt jeweils 2-Brom-2'-methylbenzhydrol; 2-Brom-4'-chlorbenzhydrol; 2-Brom-4'-trifluoromethylbenzhydrol; Kp. 125°C (0,2 mm), 2-Brom-3',4'-methylenedioxybenzhydrol; 2-Brom-3',4'-dimethoxybenzhydrol; 2-Brom-4'-methylbenzhydrol, Kp. 145°C (0,25 mm); 2-Brom-3'-fluorbenzhydrol; 2-Brom-4'-fluorbenzhydrol, Fp. 77 bis 79°C. Weiterhin ergibt die Anlagerung von p-Fluorophenylmagnesiumbromid an 2-Brom-4-fluorbenzaldehyd 2-Brom-4,4'-difluorbenzhydrol, Fp. 78 bis 80°C. Der 2-Bromo-4-fluorbenzaldehyd wird durch Oxydation von 2-Brom-4-fluorotoluol mit Chromtrioxyd und nachfolgende Hydrolyse des als Zwischenprodukt erhaltenen Acetal-diacetates hergestellt.

Die Friedel-Crafts-Acylierung von 3-Bromfluorbenzol mit Benzoylchlorid oder p-Fluorbenzoylchlorid ergibt jeweils 2-Brom-4-fluorobenzophenon, Kp. 111 bis 114°C (0,05 mm) und 2-Brom-4,4'-difluorobenzophenon. Diese werden zu 2-Brom-4-fluorbenzhydrol und 2-Brom-4,4'-difluorbenzhydrol, Fp. 78 bis 80°C, reduziert.

Die Anlagerung von Methylolithium an 2-Brombenzophenon ergibt 2-Bromphenyl-methyl-phenyl-carbinol. Die Anlagerung von Methylmagnesiumjodid an o-Brombenzoesäure-

methylesterdimethylcarbinol.

#### Beispiel 42

#### 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

A. Eine Lösung von 6,3 g 1,3-Dihydro-1'-äthoxycarbonyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 30 ml Äthanol und 240 ml 20%igem wässrigem Kaliumhydroxyd wird 9 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt, auf 250 ml eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Cyclohexan rekristallisiert und ergibt dann farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 119 bis 123°C.

Analyse für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO:

	C	H	N
Berechnet:	81,48%	7,22%	5,28%
Gefunden:	81,55%	7,56%	5,12%

B. Ein Gemisch aus 2,9 g 1'-Benzyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 4), 0,4 g eines 10%igen Palladiumschwarz-Katalysators, 20 ml 95%igen Äthanol und 2 ml konz. Salzsäure wird bei einem Druck von 50 p.s.i. und einer Temperatur von 50°C hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird das Gemisch gefiltert und das Filtrat wird eingeeengt. Die Rekristallisation des Rückstandes aus Cyclohexan ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 119 bis 123°C. In analoger Weise wurden die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle IV

Beispiel	R	R <sub>2</sub>	Y	n,n'	Fp. °C
43	H	CH <sub>3</sub>	H	2,2	·HCl 183–184
44	H	Ph-pF	H	2,2	98–100
45	H	Ph	H	2,1	90–95
46	H	Ph	H	3,1	106–110
47	H	Ph-pCH <sub>3</sub> O	H	2,2	101–103
48	H	Ph	H	3,2	·HCl >250
49	6-F	Ph	H	2,2	
50	6-CH <sub>3</sub> O	Ph	H	2,2	·HCl, 204–212
51	5-CH <sub>3</sub> O	Ph	H	2,2	·HCl, 265–268
52	5-CH <sub>3</sub> O	Ph-pF	H	2,2	·HCl, 275
53	H	Ph-pCH <sub>3</sub>	H	2,2	116–117
54	6-F	Ph-pF	H	2,2	111–112
55	H	Ph	OH	2,2	183–184
56	H	Ph-m, p(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	H	2,2	·HCl, 212–218

#### Beispiel 57

#### 1'-Acetyl-1,3-dihydro-3-phenylspiroisobenzofuran-1,4'-piperidin]





Eine Lösung von 2,0 g Acetylchlorid und 50 ml Chloroform wird unter Rühren zu einer kalten Lösung von 6,0 g 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 42), 2,4 g Triäthylamin und 50 ml Chloroform zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Chloroform umkristallisiert und ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 128 bis 130°C.

Analyse für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	77,89%	6,90%	4,55%
Gefunden:	78,06%	6,99%	4,43%

In analoger Weise wurden die in der folgenden Tabelle angegebenen Verbindungen hergestellt.

Tabelle V

Beispiel	R <sub>m</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	n,n'	Ausgangs- material	Fp. °C
58	H	Ph	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Beisp. 42	116–119
59	H	Ph	COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,2	Beisp. 42	110–112
60	H	Ph	COCH <sub>2</sub> Ph	2,2	Beisp. 42	174–176
61	H	Ph	COPhCH <sub>3</sub>	2,2	Beisp. 42	172–175
62	H	Ph	CO 	2,2	Beisp. 42	133–135
63	H	Ph-pF	CO 	2,2	Beisp. 44	149–152
64	H	Ph	CO 	2,2	Beisp. 42	127–130
65	H	Ph	CO 	3,2	Beisp. 48	Öl

## Beispiel 66

1,3-Dihydro-1'-äthyl-3-phenylspiro  
[isobenzofuran-1,4'-piperidin]





Eine Lösung von 2,20 g 1'-Acetyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 57) wird in eine Suspension von 0,53 g Lithium-aluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, gekühlt, vorsichtig mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem festen Rückstand eingeeengt. Die Umkristallisation aus Chloroform ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 113 bis 115°C.

Analyse für C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO:

	C	H	N
Berechnet:	81,87%	7,91%	4,77%
Gefunden:	81,76%	8,10%	4,62%

In analoger Weise wurden die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Verbindungen hergestellt.

Tabelle VI

Beispiel	R <sub>m</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	n,n'	Ausgangs- material	Fp. °C
67	H	Ph	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,2	Beisp. 58	98–100
68	H	Ph	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2,2	Beispiel 59	102–103
69	H	Ph	CH <sub>2</sub> - 	2,2	Beisp. 62	97–99
70	H	Ph-pF	CH <sub>2</sub> - 	2,2	Beisp. 63	·HBr, 233–235
78	H	Ph	CH <sub>2</sub> - 	2,2	Beisp. 66	119–121
72	H	Ph	CH <sub>2</sub> - 	3,2	Beisp. 65	·HCl, 203–206

## Beispiel 73

1,3-Dihydro-1'-[3-(p-fluorobenzoyl)propyl]-  
3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Ein Gemisch aus 4,9 g 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 42), 4,9 g ω-Chloro-p-fluorobutyrophenon-äthylenketal, 10 g Kaliumcarbonat und 50 ml Butanol werden 46 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann filtriert. Das Filtrat wird zu einem Öl eingeeengt, welches dann mit 50 ml 3N Salzsäure und 50 ml Äthanol vermischt wird. Das Gemisch wird mit Natriumhydroxyd basisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert und ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 137 bis 138°C.

Analyse für C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	78,30%	6,57%	3,26%
Gefunden:	78,28%	6,59%	3,12%

In analoger Weise wurden die in der folgenden Tabelle angegebenen Verbindungen hergestellt. Die saure Hydrolyse des Beispiels 77 wurde weggelassen, wenn das Alkylierungsmittel keine Ketalgruppe enthält.

Tabelle VII





Beispiel	R <sub>m</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	n,n'	Fp. °C	Ausgangs- material	Alkylierungs- mittel
74	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-PhF	2,2		Beisp. 43	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 
75	H	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-PhF	2,1		Beisp. 45	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 
76	H	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH-(PhF) <sub>2</sub>	2,2	·HCl, 185–190	Beisp. 42	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH-(PhF) <sub>2</sub>
77	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH-(PhF) <sub>2</sub>	2,2	167–170	Beisp. 43	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH-(PhF) <sub>2</sub>
78	H	Ph	-CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2	119–121	Beisp. 42	BrCH <sub>2</sub> CH=C (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
79	H	Ph	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	2,2	129–131	Beisp. 42	BrCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>

Tabelle VII (Fortsetzung)

Beispiel	R <sub>m</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	n,n'	Fp. °C	Ausgangs- material	Alkylierungs- mittel
80	H	Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH-Ph <sub>2</sub>	2,2	Öl	Beisp. 42	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH-Ph <sub>2</sub>
81	H	Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-Ph	2,2		Beisp. 42	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CO-Ph
82	H	Ph	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,2	121-124	Beisp. 42	CH <sub>3</sub> CHICH <sub>3</sub>
83	H	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph	2,2	89-92	Beisp. 42	Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph
84	H	Ph	CH <sub>2</sub> CH=CHPh	2,2	142-144	Beisp. 42	BrCH <sub>2</sub> CH=CHPh
85	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> 	2,2	196-199	Beisp. 43	BrCH <sub>2</sub> 

## Beispiel 86

1'-Benzyl-1,3-dihydro-3,5-dimethoxy-3-phenylspiro  
[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Die Lösung von 1'-Benzyl-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-methoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1), Methanol und eine kat. Menge Chlorwasserstoff, wird unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, basisch gestellt mit Natriumhydroxyd und mit Wasser verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird mit Äthylacetat extrahiert und die Äthylacetatlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem festen Rückstand eingeeengt. Die Umkristallisation aus einem Gemisch von Aceton und Wasser ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 129 bis 133°C.

Analyse für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	78,03%	7,05%	3,37%
Gefunden:	78,15%	7,12%	3,23%

## Beispiel 87

1,3-Dihydro-3-(4-hydroxyphenyl)-1'-methylspiro  
[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Die Lösung von 3,5 g 1,3-Dihydro-3-(4-methoxyphenyl)-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 12) und 20 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure wird unter Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt, mit Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonat neutralisiert und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeeengt. Das Anreiben mit Äther ergibt dann die Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 132°C (Zersetzung). Die Umkristallisation erhöht den Schmelzpunkt auf 273°C (Zersetzung).

## Beispiel 88

1,3-Dihydro-6-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro  
[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Man arbeitet gemäss der in Beispiel 87 beschriebenen Vorschrift unter Verwendung von 1,3-Dihydro-6-methoxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 24) und erhält eine schwach rosa Substanz mit einem Schmelzpunkt von 207 bis 212°C.

Analyse für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	77,25%	7,18%	4,74%
Gefunden:	77,05%	7,23%	4,74%

## Beispiel 89

1,3-Dihydro-5-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro  
[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

20 Man arbeitet gemäss dem in Beispiel 87 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 1,3-Dihydro-5-methoxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 23), und erhält eine cremefarbene feste Substanz  
25 vom Schmelzpunkt 193 bis 200°C.

Analyse für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	77,25%	7,18%	4,74%
Gefunden:	77,00%	7,40%	4,66%

## Beispiel 90

1,3-Dihydro-6-hydroxy-3-phenylspiro  
[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

40 Eine Suspension von 2,0 g 1,3-Dihydro-6-methoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 50) und 32 ml einer 48%igen Lösung von Bromwasserstoff wird unter Rückfluss erhitzt, wobei sich das Hydrobromid in der Form eines kristallinen Niederschlags abscheidet. Das Gemisch  
45 wird unter Rühren in Eiswasser eingetragen, das Präzipitat der Filterkuchen mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Umkristallisation aus Äthanol ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 274 bis 276°C (Zers.).

Analyse für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> · HBr:

	C	H	N	Br
Berechnet:	59,67%	5,58%	3,87%	22,06%
Gefunden:	59,83%	5,64%	3,95%	21,86%

## Beispiel 91

1,3-Dihydro-1'-(3-hydroxy-3-phenylpropyl)-  
3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

60 Man rührt 4 Stunden lang eine Lösung von 2,5 g 1'-(2-Benzoyläthyl)-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 81), 30 ml Methanol und 0,35 g Natriumborhydrid bei Raumtemperatur, verdünnt mit Wasser und  
65 extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und ergibt dann 1,3-Dihydro-1'-(3-hydroxy-3-phenylpropyl)-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin].

*Beispiel 92*

## 1,3-Dihydro-1'-[4-(p-fluorophenyl)-4-hydroxybutyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Man arbeitet nach dem in Beispiel 91 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 1,3-Dihydro-1'-[3-(p-fluorobenzoyl)-propyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 73) und erhält ein gelbes Öl. Dieses Öl wird mit einem Gemisch von Äther und Petroläther angerieben und ergibt weisse Kristalle, die dann aus Äthanol umkristallisiert werden. Man erhält eine weisse kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 151 bis 154 °C.

Analyse für C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	77,93%	7,01%	3,25%
Gefunden:	77,78%	7,07%	3,19%

*Beispiel 93*

## 1,3-Dihydro-3-p-hydroxyphenyl-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Man rührt ein Gemisch von 1,0 g 1,3-Dihydro-3-p-methoxyphenyl-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 12), 1,0 g einer 57%igen Natriumhydrid-Dispersion und Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre. Dann fügt man rasch 2,0 ml Äthanthiol zu dem gerührten Gemisch. Das Gemisch wird 4 Stunden lang unter der Stickstoffatmosphäre und Rückfluss gekocht, dann abgekühlt, in Eiswasser gegossen und mit 1N Salzsäure angesäuert. Das Produkt wird abgetrennt, getrocknet, in kochendem Dimethylsulfoxid gelöst und die Lösung dann filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich kleine, farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 273 °C (Zers.) ab.

Analyse für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

	C	H	N
Berechnet:	77,26%	7,17%	4,74%
Gefunden:	76,28%	7,33%	4,71%

*Beispiel 94*

## (-)-1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Eine Lösung von 1,16 g Di-(p-toluoyl)-d-Weinsäure in 6 ml Methanol wird zu einer Lösung von 0,80 g 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 42) und 3 ml Methanol unter Rühren zugegeben. Die Lösung wird zur Trockne eingeeengt, der Rückstand 3mal aus Methanol/Wasser umkristallisiert und ergibt farblose Kristalle. Die Kristalle werden in Methanol gelöst mit einem Überschuss wässriger Natriumhydroxyd-Lösung behandelt. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und zu einer öligen Substanz eingeeengt. Die Umkristallisation aus Cyclohexan ergibt fast weisse Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 99 bis 107 °C,  $[\alpha]_D^{25} = 126,0^{\circ}$  (c = 1,35, MeOH).

*Beispiel 95*

## (+) -1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Die Verbindung in der Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 104 bis 112 °C,  $[\alpha]_D^{25} = 134,4^{\circ}$  (c = 1,35, MeOH), wird aus 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (Beispiel 42) und Di-(p-toluoyl)-1-Weinsäure nach dem Verfahren von Beispiel 99 hergestellt oder kann alternativ aus der wässrig/methanolischen Mutterlauge des Beispiels 94 erhalten werden.

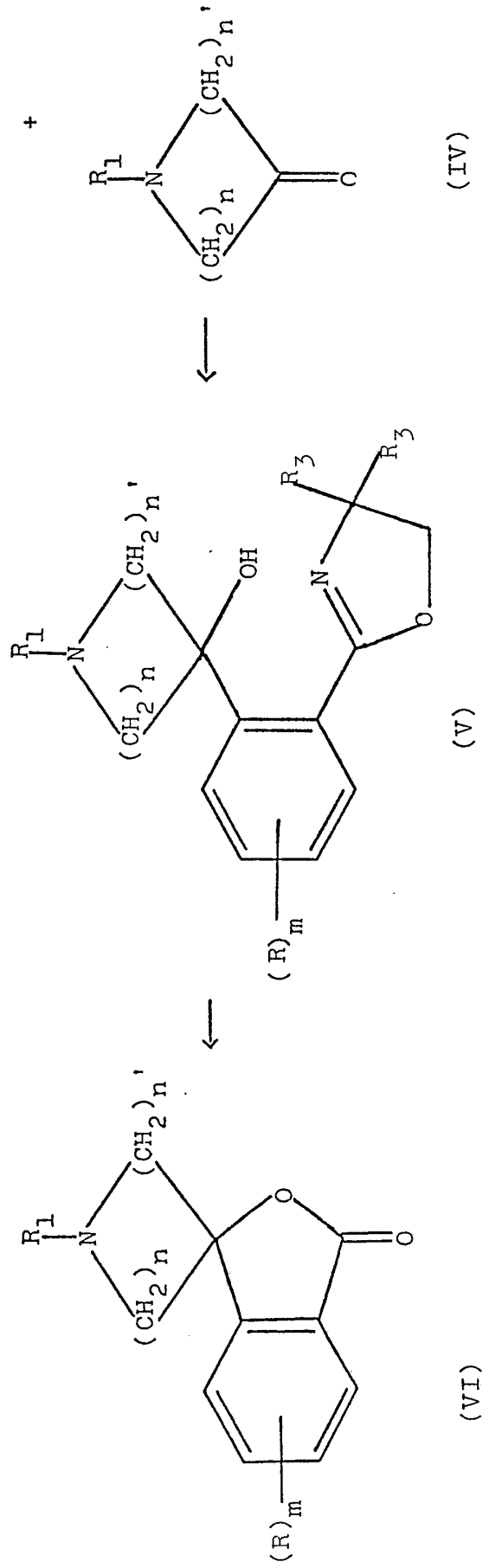
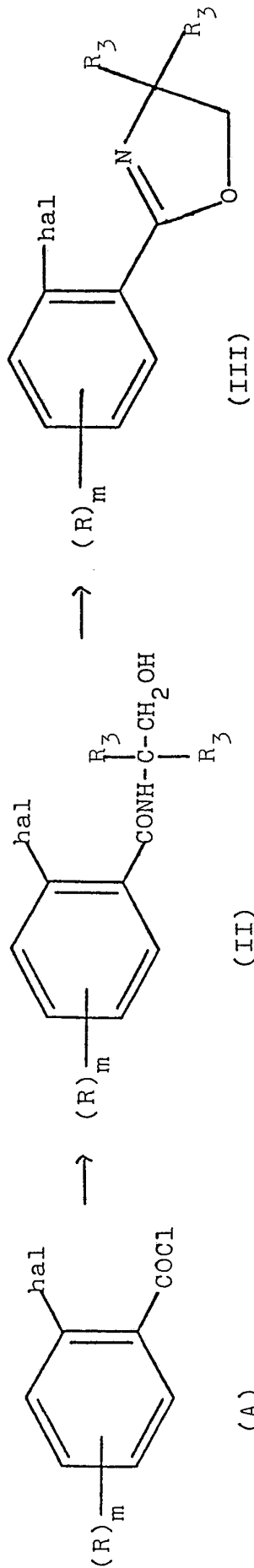
*Beispiel 96*

## 1'-Cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin]

Die Reaktion von 1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin] mit Cyclopropylcarbonylchlorid nach dem Verfahren des Beispiels 57 und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gemäss dem Verfahren des Beispiels 66 ergibt ein Amin. Dieses Amin wird in einem Gemisch von Aceton und Äthylacetat in sein Hydrobromid umgewandelt.

Analyse für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO · HBr:

	C	H	N
Berechnet:	65,28%	6,26%	3,62%
Gefunden:	65,08%	6,36%	3,45%



A + II + III + V + VI

