



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 491/107

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



PATENTSCHRIFT A5

11

619 228

21 Gesuchsnummer: 8000/79

62 Teilgesuch von: 16470/74

22 Anmeldungsdatum: 11.12.1974

30 Priorität(en): 12.12.1973 US 424117
03.09.1974 US 502650

24 Patent erteilt: 15.09.1980

45 Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1980

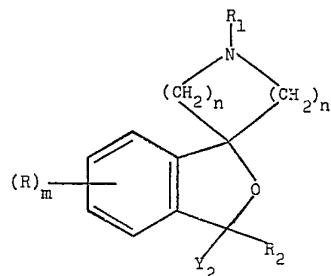
73 Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)

72 Erfinder:
Victor John Bauer, Somerville/NJ (US)
Raymond Walter Kosley, Jr. Convent/NJ (US)

74 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

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, R₁, R₂, Y₂, m, n, n' und x die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens hergestellt, bei dem man von einem (R)_m-substituierten o-Halogenobenzoylchlorid 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-Halogenophenyl-oxazolin cyclisiert, anschliessend in ein Grignardreagens überführt, dieses mit einem entsprechenden Cycloazalkanon in ein Hydroxy-α-oxazoliny-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 Y₂ eine Hydroxygruppe bedeutet, entsteht. Durch Reduktion und nachfolgende Cyclisierung erhält man daraus eine Verbindung der Formel I, worin Y₂ Wasserstoff bedeutet. Durch Alkylierung gelangt man dann zu den gewünschten Endprodukten.

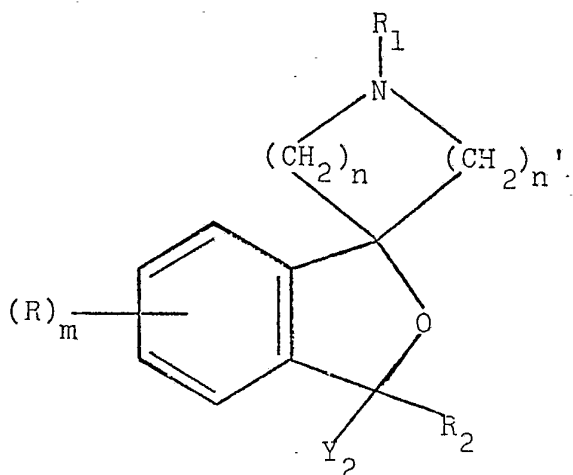


(I),

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 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;

R₁ 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 Phenyloxy-carbonylgruppe oder eine Cycloalkyl-carbonylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;

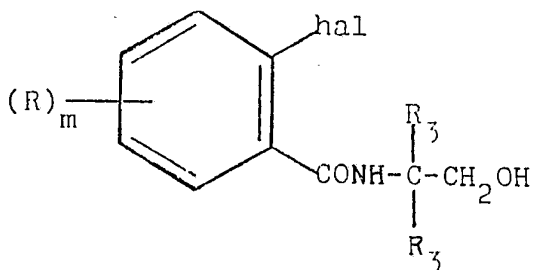
R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe der Formel $-PhR_m$;

Y₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

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



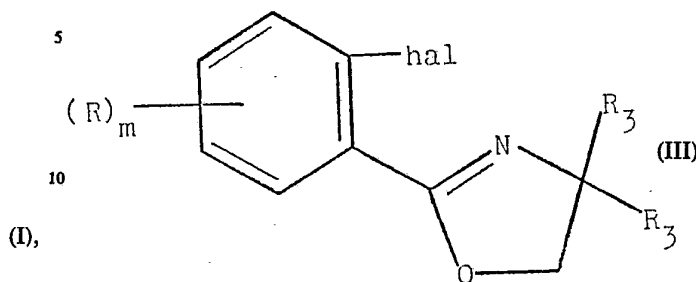
worin

hal Halogen; und

R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl

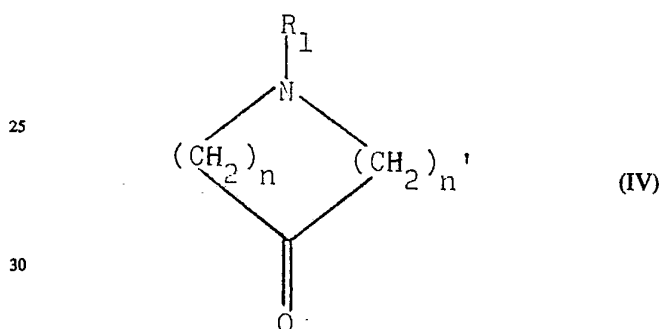
bedeuten, umgesetzt; die erhaltene Verbindung der Formel II

durch Behandeln mit einem Dehydratisierungsmittel zum entsprechenden o-Halogenphenyl-oxazolin der Formel III

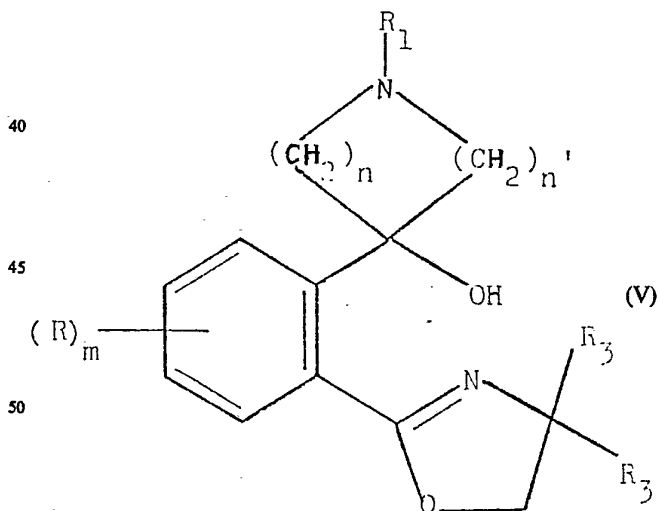


5

10 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 Cyclo-20 azoalkanon der Formel IV



25 in das entsprechende Hydroxy- α -oxazolinyl-phenyl-cyclo-35 azalkan der Formel V

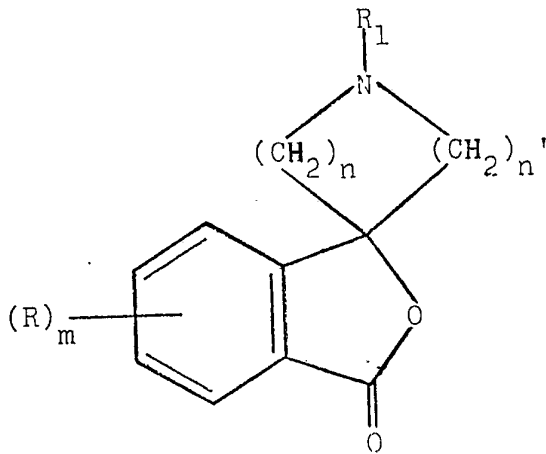


45

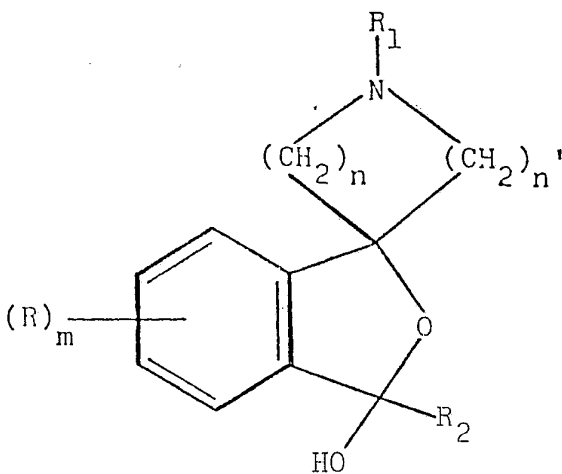
50 überführt; dieses Azalkan durch Umsetzung mit einer Säure in das entsprechende 1,3-Dihydro-spiro-(isobenzofuran-cycloazalkan)-3-on der Formel VI

60

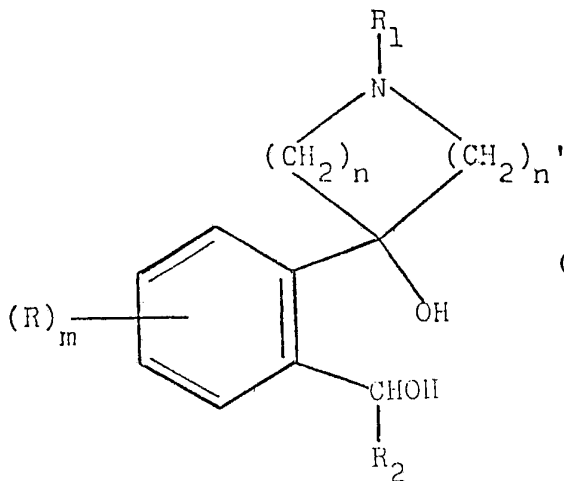
65



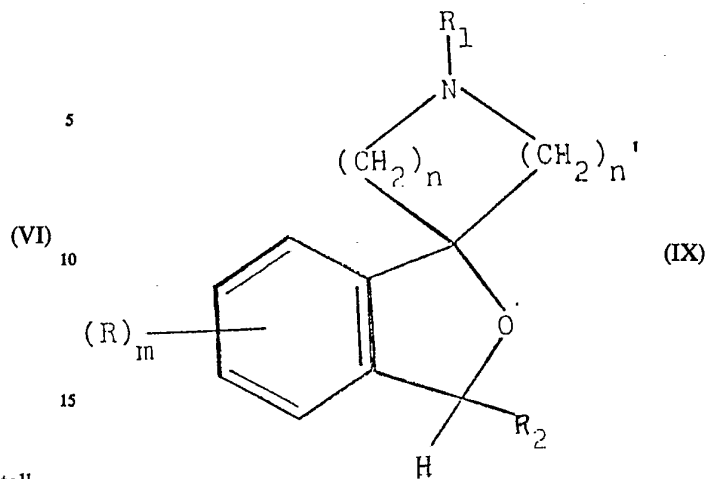
überführt; dieses mit einem den Rest R_2 einführenden metallorganischen Reagens in die Verbindung der Formel VII



überführt; diese zum entsprechenden o-Hydroxymethylphenylcycloazalkanol der Formel VIII



reduziert, das so erhaltene Alkanol durch Behandeln mit Säure zur Verbindung der Formel IX



20 cyclisiert; diese durch Behandeln mit einem Alkylolithium in das entsprechende 1,3-Dihydro-3-lithiospiro-(isobenzofuran-cycloazalkan) überführt; dieses mit einem Alkylierungsmittel zur Verbindung der Formel I umsetzt und das Verfahrensprodukt gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R_1 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.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R_1 eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_m\text{-COPhR}$ bedeutet, zu einer entsprechenden Verbindung, worin R_1 eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_m\text{-CHOHPhR}$ bedeutet, reduziert.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Alkylierung in eine Verbindung der Formel I, worin R_1 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.

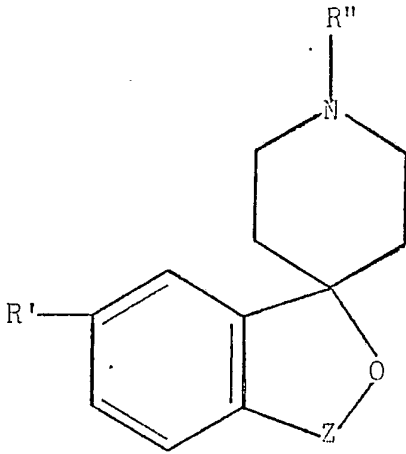
5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Acylierung in eine Verbindung der Formel I, worin R_1 eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel $-\text{CO}(\text{CH}_2)_x\text{-PhR}$, eine Benzoylgruppe der Formel $-\text{COPhR}$ oder eine Cycloalkylcarbonylgruppe bedeutet, überführt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R_1 eine Benzylgruppe bedeutet, die letztere durch Hydrierung abspaltet.

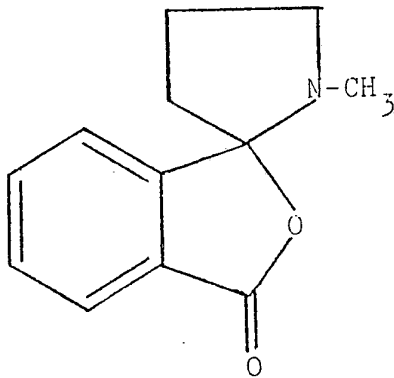
7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Ätherspaltung in die entsprechende Verbindung, worin R eine Hydroxygruppe bedeutet, überführt.

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

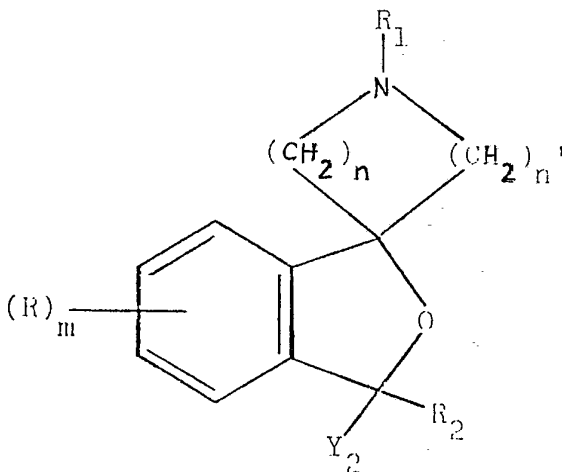


in welcher R' Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl; R'' Wasserstoff oder Benzyl; und Z -CH₂- oder -CO- darstellen, sind von W. J. Houlihan et al. in der US-PS 3 686 186 beschrieben worden. Das gleiche gilt für die Naturprodukte der Formel



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;

5 R₁ 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 -(CH₂)_x-PhR, worin Ph Phenyl darstellt, eine Diphenylalkylgruppe der Formel (CH₂)_m-CH(PhR)₂, eine Diphenylmethoxyalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-OCHPh₂, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH₂)_x-PhR, eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR, eine Benzoylalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-COPhR, eine Phenylhydroxyalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-CHOHPhR, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenoxy-carbonylgruppe oder eine Cycloalkyl-carbonylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen;

15 R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe der Formel -PhR_m;

Y₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

25 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.

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; R₁ 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 -(CH₂)_m-PhR, eine Diphenylalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-CH-(PhR)₂, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH₂)_m-PhR, eine Benzoylalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-COPhR, eine Benzoylgruppe der Formel -COPhR, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkyl-carbonylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen; R₂ 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; und Y₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I werden mit Hilfe des in 55 Patentanspruch 1 definierten Verfahrens hergestellt.

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 Dehydratationsmittel, z.B. Thionylchlorid, Phosgen oder Phosphoroxychlorid, bei einer Temperatur von -20 bis $+40^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, z.B. Toluol, Pyridin oder Chloroform, während eines Zeitraumes 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 $+100^{\circ}\text{C}$ während 0,25 bis 24 Stunden, in ein Oxazolinylphenylcycloazalkanol 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 VII 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.

Bei der Überführung der Verbindungen der Formel VII in Verbindungen der Formel IX geht man zweckmässigerweise so vor, dass man die Verbindung der Formel VII 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 Zeitraumes von 10 Minuten bis 24 Stunden, zu einem o-Hydroxyalkylphenylcycloazalkanol der Formel VIII umsetzt und dieses durch Behandeln mit einer Säure zum entsprechenden 1,3-Dihydro-spiro[isobenzofurancycloazalkan] der Formel IX 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.

Bei der Überführung der Verbindungen der Formel IX in die gewünschten Endprodukte der Formel I geht man

zweckmässigerweise so vor, dass man ein entsprechendes 1,3-Dihydro-spiro-[benzofuran-cycloazalkan] der Formel IX durch Behandeln mit einem Alkylolithium mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von -50 bis $+50^{\circ}\text{C}$, während einiger Minuten bis zu mehreren Stunden in das entsprechende Lithiumderivat überführt und dieses bei einer Temperatur von -25 bis $+50^{\circ}\text{C}$ während eines Zeitraumes von mehreren Minuten bis 24 Stunden in situ unter Einführung der Gruppe Y_2 alkyliert.

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

Die Verfahrensprodukte der Formel I 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 Formel I, worin R_1 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, können anschliessend zum entsprechenden Alkyl- bzw. Phenylalkylderivat reduziert werden.

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

Weiterhin können erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R_1 eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_m-\text{COPhR}$ bedeutet, zu einer entsprechenden Verbindung, worin R_1 eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHOHPHR}$ bedeutet, reduziert werden.

Des weiteren können erhaltene Verbindungen der Formel I, 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. Aluminiumtribromid, unter den üblichen Bedingungen einer Hydrolyse bewirkt werden.

Bedeutet in einer erhaltenen Verbindung der Formel I R_1 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-cycloazalkanen] in die entsprechenden Verbindungen, worin R_1 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 Zeitraumes von 0,25 bis 24 Stunden, in einem Lösungsmittel, z.B. Toluol oder Benzol, in die entsprechenden N-Alkoxy-carbonyl- oder N-Phenyl-oxycarbonyl-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. Brom-

wasserstoffsäure 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 I, worin R₁ Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Acylierung in entsprechende Verbindungen, worin R₁ eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkanoylgruppe der Formel -CO(CH₂)_x-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 I, worin R₁ Wasserstoff bedeutet, nach den Methoden der Alkylierung in die entsprechenden Verbindungen, worin R₁ 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 -(CH₂)_x-PhR, worin Ph Phenyl darstellt, eine Diphenylalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-CH(PhR)₂, eine Diphenylmethoxyalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-OCHPh₂, eine Benzoylalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-COPhR oder eine Phenylhydroxyalkylgruppe der Formel -(CH₂)_m-CHOHPhR bedeutet, übergeführt werden.

Geeignete «Alkylierungsmittel» sind insbesondere die entsprechenden Halogenide.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I 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

		MED, mg/kg
5	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
10	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
15	1,3-Dihydro-1',3-dimethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]hydrobromid	9,5

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
35	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
40	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
45	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 Reaktion 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 Säugtieren 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[isobenzofuran-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-fluorbenzoyl)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'-äthoxycarbonyl-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 unbedenklicher 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-1',3-dimethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

5 a) Eine Lösung von 8,5 g 1,3-Dihydro-3-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] 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 15 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. 20 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 eingeeengt. Die Rekrystallisation 25 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: C₁₉H₂₁NO

30 berechnet: C 81,68 H 7,58 N 5,01
gefunden: C 81,73 H 7,65 N 5,02

b) Eine Lösung von 1,4 g des so hergestellten 1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] in 35 20 ml Tetrahydrofuran wird auf -50°C gekühlt und dann tropfenweise mit 4 ml Butyllithium in Hexan behandelt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten lang unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Dann wird die Lösung langsam mit 900 mg Dimethylsulfat in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. 40 Das Reaktionsgemisch wird bei -10°C 1 Stunde lang und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt Eis hinzu, worauf das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert und die organische Lösung zu einem Öl eingeeengt wird. Das Öl wird in das Hydrobromidsalz übergeführt und aus Äthylacetat 45 umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122 bis 125°C.

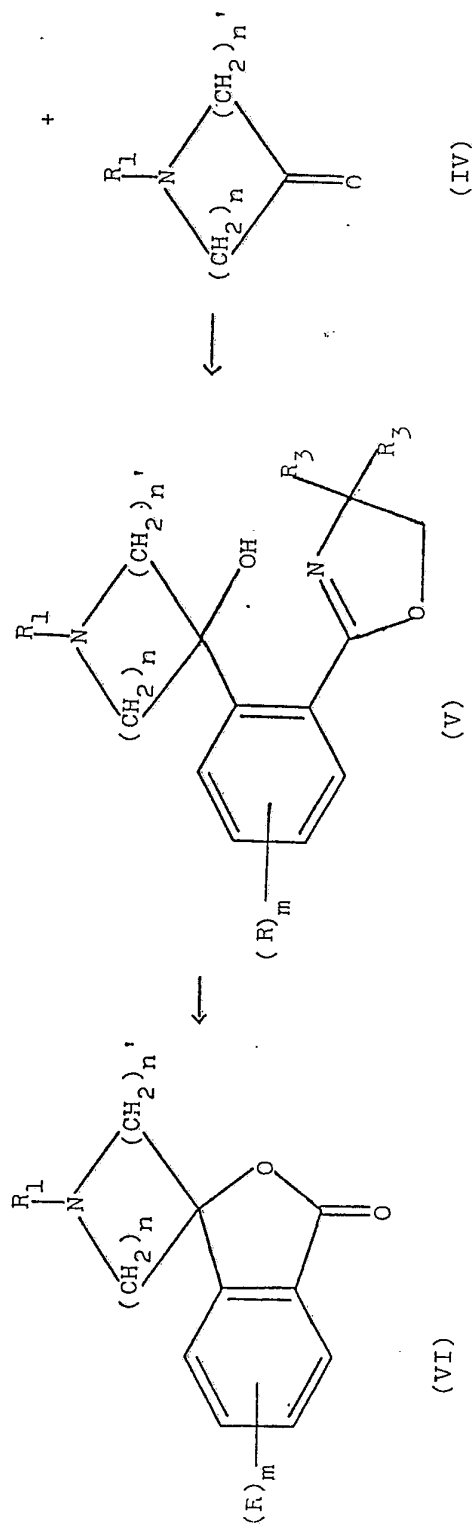
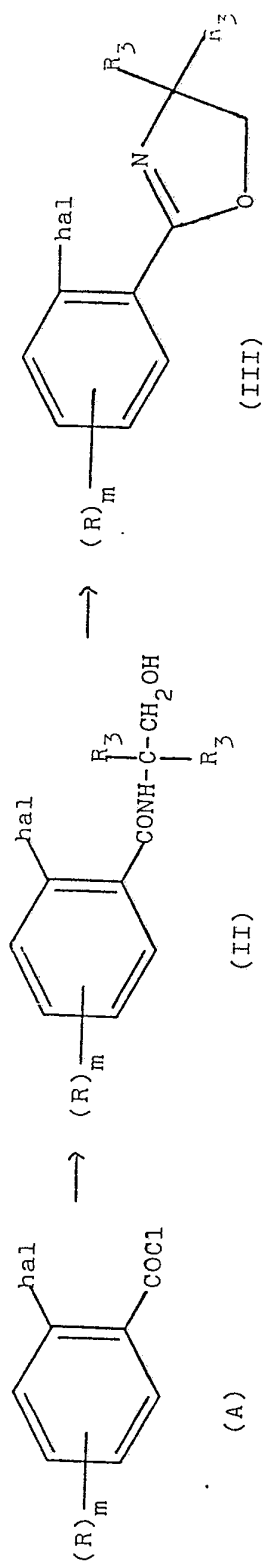
Analyse für: C₂₀H₂₃NO · HBr

berechnet: C 64,17 H 6,46 N 3,74 Br 21,35
gefunden: C 64,27 H 6,68 N 3,42 Br 20,98

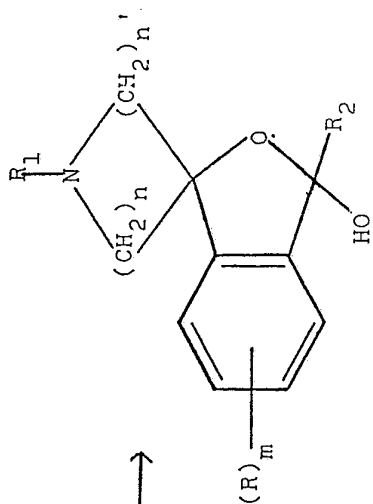
50 Ausgehend von dem unter a) hergestellten 1,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] werden in analoger Weise die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Verbindungen erhalten.

TABELLE

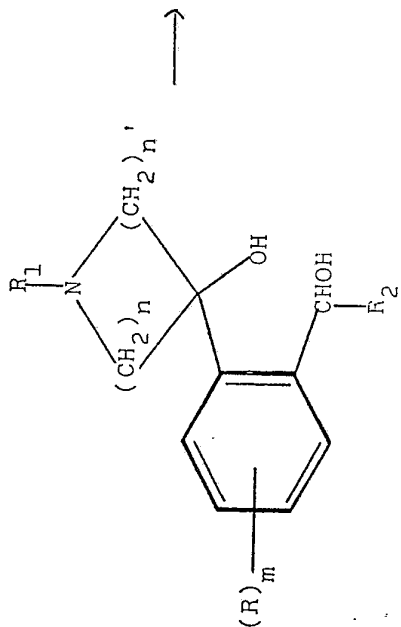
Beisp.	R _m	R ₂	Y ₂	R ₁	n,n'	Fp. °C	Alkylierungsmittel
2	H	Ph	C ₂ H ₅	CH ₃	2,2	107-108	BrCH ₂ CH ₃
3	H	Ph	n-C ₃ H ₇	CH ₃	2,2	205-206, Zers.	BrCH ₂ CH ₂ CH ₃
4	H	Ph	n-C ₄ H ₉	CH ₃	2,2	203-204, Zers.	BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃



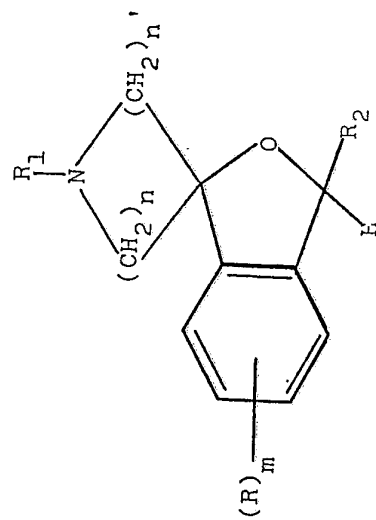
A → II → III → V → VI



(VII)

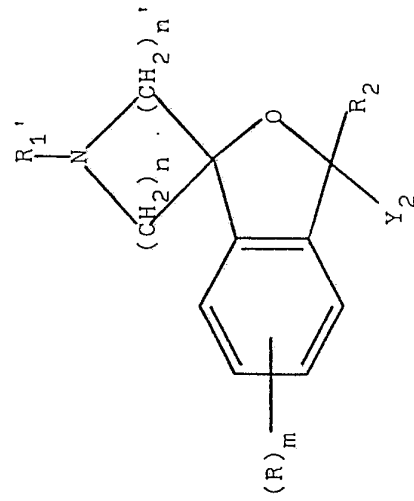


(VIII)



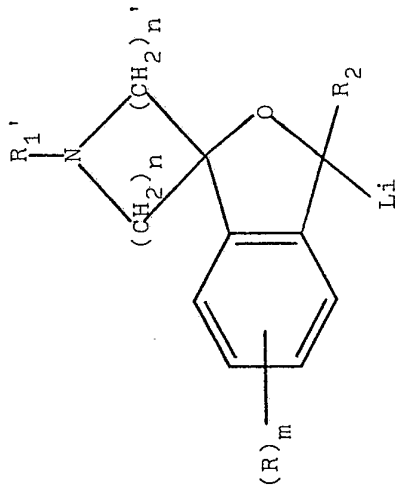
(IX)

A → II → III → V → VI → VII → VIII → IX



(I)

Y_2 abgebbendes
Alkylierungs-
mittel



(XII')

Alkyl-
lithium