



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 58128
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10.12.1980
Patent meddelat

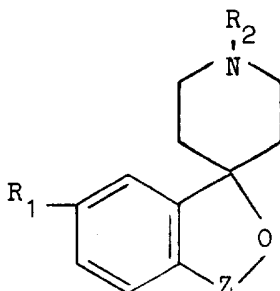
(51) Kv.kl.³/Int.Cl.³ C 07 D 491/107

(21) Patentihakemus — Patentsökning	3554/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	10.12.74
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	10.12.74
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	13.06.75
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.08.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	12.12.73
03.09.74 USA(US) 424117, 502650	

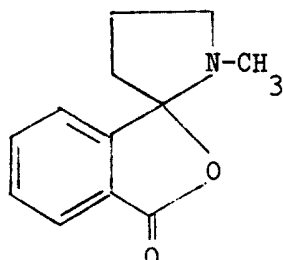
- (71) Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt (Main) 80, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Victor John Bauer, Somerville, New Jersey, Raymond Walter Kosley, Jr., Convent, New Jersey, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituotujen 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]en ja -1,3'-pyrrolidiini]en valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade 1,3-dihydrospiro[isobensofuran-1,4'-piperidin]er och -1,3'-pyrrolidin]er

Tämä keksintö koskee uusien substituotujen 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani]en valmistusmenetelmiä. Keksinnön mukaisesti valmistettuja 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraaneja] voidaan käyttää masennusta ehkäisevinä, rauhoittavina ja analgeettisina aineina ja välituotteina näitä valmistettaessa.

Parhaan tietomme mukaan tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä ei ole tätä ennen selostettu tai ehdotettu käytettäväksi k.o. tarkoituksiin. Spiro[eftalaani-piperidiinit], jotka vastaavat kaavaa

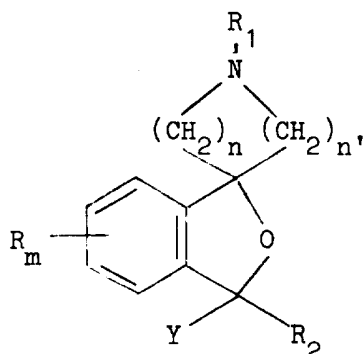


jossa R_1 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_2 on vety tai bentsyyli, ja Z on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CO}-$, joita ovat selostaneet W. J. Houlihan ym. US-patentissa 3 686 186, eivät sisällä tämän keksinnön piiriin. Sama koskee luonnontuotetta, jonka kaava on



jota on selostanut Y. Inubushi ym. [Chem. and Pharm. Bull. (Japani), 12, 749 (1964)].

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]en ja -1,3'-pyrrolidiini]en valmistamiseksi, joilla on kaava I

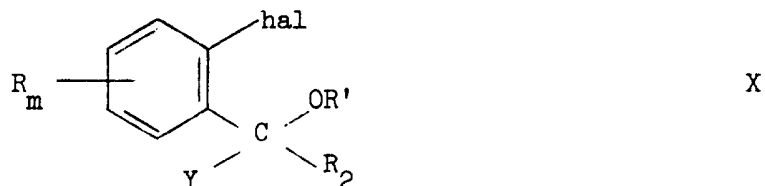


I

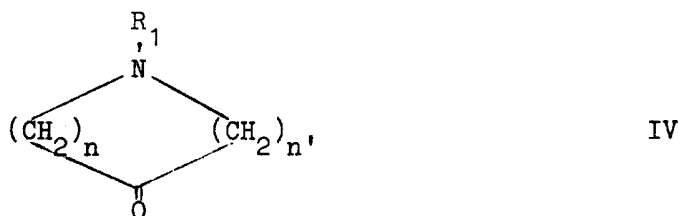
jossa R on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-6 hiiliatomia, trifluorimetyyli tai halogeeni, R_1 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, sykloalkyylialkyyli, jossa on 4-8 hiiliatomia, fenyylialkyyli, jolla on kaava $(\text{CH}_2)_x-\text{PhR}''$, jossa R'' on halogeeni; R_2 on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai fenyylialkyyli, jolla on kaava PhR''' , jossa R''' on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halogeeni; Y on vety tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia; Ph on fenyylialkyyli; m on kokonaisluku 1-3; n on kokonaisluku 1 tai 2; n' on kokonaisluku 2; x on kokonaisluku 1-4.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

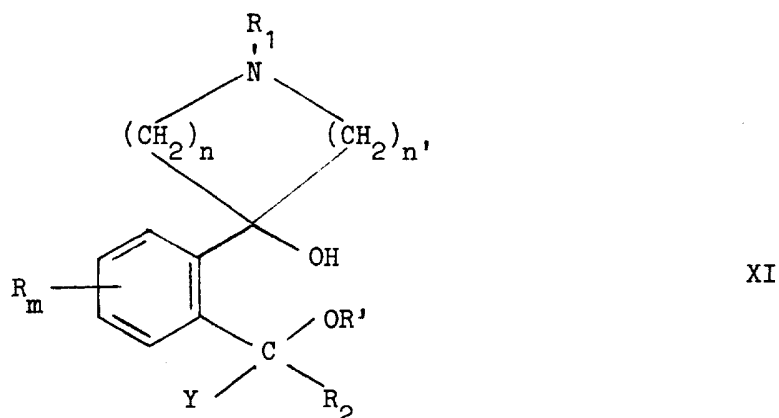
a) o-halogeenibentsyylialkoholi tai o-halogeenibentsyylietteri, jolla on kaava X



jossa R , R_2 , Y ja m merkitsevät samaa kuin edellä, ja R' on vety, alempi alkyyli tai tetrahydropyranyyli, saatetaan reagoimaan alkyylilitiumin kanssa vastaavan litium-o-litiobentsyylioksidin tai -litiobentsyylialkyylietterin muodostamiseksi, saatu litium-o-litiobentsyylioksidi tai -litiobentsyylialkyylietteri saatetaan reagoimaan sykloatsa-alkanonin kanssa, jolla on kaava IV



jossa R_1 , n ja n' merkitsevät samaa kuin edellä, ja näin saatua vastaavaa (α -hydroksialkyylifenyyli)sykloatsa-alkanolia tai (α -hydroksialkyylifenyyli)sykloatsa-alkyylialkyylietteriä, jolla on kaava XI



jossa R , R_1 , R_2 , R' , Y , m , n ja n' merkitsevät samaa kuin edellä, käsitellään hapolla, jolloin se syklisoituu vastaavaksi kaavan I mukaiseksi 1,3-dihydrospiro-(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani)ksi,

b) haluttaessa hydrataan sellainen kaavan I mukainen 3-substituoitu N-bentsyyli-1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani), jossa R_1 on CH_2PhR'' , kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on vety, ja

c) haluttaessa saatetaan kaavan I mukainen N- ja 3-disubstituoitu-1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani) reagoimaan klooriformiaatin kanssa substituoidun N-oksikarbonyyli-1,3-dihydrospiro-(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani)n valmistamiseksi, jota sitten käsitellään emäksellä tai hapolla vastaavan N-substituoimattoman 1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani)n saamiseksi, ja

d) haluttaessa alkyloidaan tai asyloidaan kaavan I mukainen 3-substituoitu 1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani)vastaavaksi N-alkyloiduksi tai N-asyloiduksi johdannaiseksi, ja pelkistetään kaavan I mukainen N-asyloitu 1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani) vastaavaksi N-alkyloiduksi johdannaiseksi.

Edullisia ovat yhdisteet, joissa R on vety, alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-3 hiiliatomia, fluori, kloori tai trifluorimetyyli; R_1 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, sykloalkyylialkyyli, jossa on 4-5 hiiliatomia, fenyylialkyyli, jonka kaava on $-(CH_2)_m-PhR''$; R_2 on alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia tai fenyyli, jonka kaava on PhR''' , jossa R''' on vety, alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-3 hiiliatomia tai halogeeni; Y on vety tai alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia.

Happoja, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, ovat epäorgaaniset hapot, kuten kloorivety-, bromivety-, rikki-, typpi-, fosfori-, ja perkloorihapot, samoin kuin orgaaniset hapot, kuten viinihappo, sitruunahappo, etikkahappo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo ja oksaalihappo.

Eräät tämän keksinnön piiriin kuuluvat yhdisteet ovat farmaseuttisesti aktiivisempia kuin toiset. Siitä huolimatta viimeainitut yhdisteetkin ovat toimittavia välituotteina valmistettaessa aktiivisempia yhdisteitä.

Menetelmä A

Kaavan X mukainen o-halogeenibentsyylialkoholi muutetaan dilitium-johdannaiseksi reaktiossa alkyylilitiumin kanssa, jossa on lähinnä 1-6 hiiliatomia, $-30 - +100^\circ$:n lämpötilassa, 10 minuuttia - 12 tuntia liuottimessa, esim. eetterissä, heksaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Vaihtoehtoisesti kaavan X mukainen o-halogeenibentsyyli-eetteri muutetaan litium-johdannaiseksi tai Grignard-reagenssiksi tavalliseen tapaan. Saadun litium-o-litiobentsalkoksidin, o-litiobent-

syyli-eetterin, tai Grignard-reagenssin annetaan reagoida kaavan IV mukaisen sykloatsalkanonin kanssa 0,25-24 tuntia tämän tyyppisten reaktioiden yhteydessä yleensä käytettävissä reaktio-olosuhteissa, esim. $-80 - +100^{\circ}\text{C}$:n, lähinnä $-80 - +20^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa liuottimessa, esim. eetterissä, tetrahydrofuraanissa tai heksaanissa, jolloin saadaan kaavan XI mukaista o-hydroksialkyylifenyylisykloatsalkanolia tai sen eetteriä.

Kaavan XI mukainen o-hydroksialkyylifenyylisykloatsalkanoli tai sen eetteri syklosoidaan kaavan I mukaiseksi 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-sykloatsalkaniksi] käsittelemällä hapolla, esim. suolahapolla, muurahaishapolla tai p-tolueenisulfonihapolla, ilman liuotinta tai liuottimen, kuten esim. tolueenin tai etikkahapon läsnäollessa, $25-150^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, lähinnä $25-110^{\circ}\text{C}$:ssa 5 minuuttia - 24 tuntia, lähinnä 5 minuuttia - 3 tuntia.

Menetelmä B

Kaavan I mukainen N-bentsyyli-1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-sykloatsalkaniksi], jossa R_1 on CH_2PhR , hydrataan 1-15 atm:n paineessa katalysaattorin, esim. palladiumhiilen kanssa liuottimessa, esim. etanolissa, etikkahapossa tai vedessä hapon, esim. suolahapon tai perkloorihapon läsnäollessa $25-100^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, kunnes vedyn sitoutuminen lakkaa, jolloin muodostuu vastaavaa kaavan I mukaista 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraanisykloatsalkaniksi], jossa R^1 on vety.

Menetelmä C

Kaavan I mukainen 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-sykloatsalkaniksi], jossa R_1 on vety, voidaan valmistaa käsittelemällä N-substituoitua 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-sykloatsalkaniksi] klooriformiaatin, esim. alkyyli- tai fenyyliklooriformiaatin kanssa $25-125^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa 0,25-24 tuntia liuottimessa, esim. tolueenissa tai bentseenissä, jolloin saadaan vastaavaa N-alkoksikarbonyyli- tai N-fenyylioksikarbonyyli-1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-sykloatsalkaniksi], jota käsitellään sitten emäksen, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin kanssa liuottimessa, esim. vedessä tai etanolissa tai hapon, esim. bromivedyn kanssa etikkahapossa 0,25-24 tuntia $25-125^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa.

Menetelmä D

Kaavan I mukainen N-substituoimaton 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-sykloatsalkaniksi], joka on valmistettu menetelmällä B tai C, voidaan saattaa reagoimaan alkanoyylikloridin tai -anhydridin, alkyylihalogenidin, sykloalkonyylihalogenidin tai aralkyylihalogenidin kanssa, jolloin saadaan vastaavaa N-alkanoyyli-, N-alkyyli-, N-sykloalkanoyyli- tai N-aralkyyli-johdannainen.

N-alkanoyyli-, N-sykloalkanoyyli-, 1,3-dihydrospiro/isobentsofuraani-sykloatsalkaanit/ voidaan pelkistää esim. litiumaluminiumhydridin kaltaisella reagenssilla vastaaviksi N-alkyyli- tai N-sykloalkyylialkyyli-1,3-dihydrospiro/isobentsofuraani-sykloatsalkaaneiksi/.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa imettäväisten masennustiloja, mikä on osoitettu niiden kyvyllä ehkäistä tetrabentsatsiinilla aiheutettuna masennustilaa hiirillä [International Journal of Neuropharmacology, 8, 73 (1969)], jota standardikoetta käytetään lääkkeiden masennusta ehkäisevien ominaisuuksien määrittämiseen. Täten esimerkiksi seuraavilla yhdisteillä todetut ED₅₀-arvot, jotka ehkäisevät hiirillä tetrabentsatsiinilla aiheutetun masennus-
ptosiksen, ovat:

	ED ₅₀ mg/kg
1,3-dihydro-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	0,5
1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	1,0
1,3-dihydro-1'-etyyli-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	5,0
1,3-dihydro-1'-metyyli-3-(4-metoksifenyyli)-spiro-/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	2,5
1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,3'-pyrrolidiini</u> /	1,6
1,3-dihydro-1'-butyyli-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	10,0
1,3-dihydro-3-p-fluorifenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	0,5
1,3-dihydro-1'-syklopropyylimetyyli-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	2,5
1,3-dihydro-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,3'-pyrrolidiini</u> /	0,3
1'-syklopropyylimetyyli-1,3-dihydro-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,3'-pyrrolidiini</u> /hydrobromidi	0,7
1,3-dihydro-3-p-tolyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	0,8
1,3-dihydro-6-fluori-3-p-fluorifenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	0,8
1,3-dihydro-6-metoksi-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	0,3
1,3-dihydro-3-p-fluorifenyyli-1'-metyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	1,4
1,3-dihydro-3-p-metoksifenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /	2,0
1,3-dihydro-1',3-dimetyyli-3-fenyylispiro/ <u>isobentsofuraani-1,4'-piperidiini</u> /hydrobromidi	9,5

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan lisäksi käyttää rauhoittavina aineina niiden imettäväisten keskushermostosysteemiin kohdistuvan lamauttavan vaikutuksen takia. Tätä aktiivisuutta osoittaa hiirillä suoritettava koemenetelmä, jota käytetään yleisesti keskushermostosysteemiä lamauttavien aineiden kokeiluun [Psychopharmacologia, 9, 259 (1966)]. Täten esimerkiksi tehokas annos (ED_{50}) 1,3-dihydro-1'-(2-fenyylietyyli)-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä], jolla on merkittävä vaikutus käyttäytymiseen ja refleksien lamautumiseen sekä lihasten rentoutumiseen, on 20 mg/kg. Muiden yhdisteiden vastaavat ED_{50} -arvot ovat:

	ED_{50} mg/kg
1,3-dihydro-1',3-dimetyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]	25,0
1,3-dihydro-1'-bentsyyli-3,5-dimetoksi-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]	20,0
1,3-dihydro-1'-syklopropyyli-metyyli-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]	2,5
1,3-dihydro-1'-propyyli-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]	25,0
1,3-dihydro-1'-bentsyyli-3-(4-fluorifenyyli)spiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]	25,0

Tämän keksinnön hyödyllisyyttä rauhoitusaineina osoittaa myös niiden kyky ehkäistä hiirissä jalkaan shokkikäsittelyllä aikaansaattua värinää [Arch. Int. Pharmacodynam. et de Therap., 142, 30 (1963)] ja amfetamiinin toksisuutta vastustava vaikutus kasautumistilanteissa. [J. Pharmacol. Exp. Therap., 87, 214 (1946)]. Täten 1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]- ja 1,3-dihydro-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]-annosten ollessa 3 ja vastaavasti 10 mg/kg, 50 % hiiristä saa suojan jalkaan shokkikäsittelyllä aikaansaattua värinää vastaan. Annosten ollessa 27 ja 1,0 mg/kg 1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiinin], sekä vastaavasti 1,3-dihydro-1'-(2-fenetyyli)-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiinin] amfetamiinin toksisuutta vastustavaa vaikutusta havaitaan 50 %:lla hiiristä. Nämä arvot osoittavat, että tämän keksinnön mukaisia 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini] ovat käyttökelpoisia rauhoittavia aineita imettäväsillä, kun annettavat annosmäärät ovat 0,1-50 mg/kg/päivä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös hyödyllisiä analgeettisia aineita johtuen niiden kyvystä lievittää kipua imettäväsillä. Niiden analgeettinen käyttökelpoisuus on osoitettavissa hiirillä suoritettuna fenyyli-o-kinonilla aikaan-

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa potilaalle millä tahansa tavallisella tavalla, kuten suun kautta, lihakseen, laskimoon, ihonalaisesti tai vatsaontelon sisäisesti. Suositeltava tapa on anto suun kautta, esim. neutraalin laimentimen tai nauttimiskelpoisen kantajan yhteydessä tai gelatiinikapseleina tai tabletteina.

Jotta lääke voitaisiin antaa suun kautta, tämän keksinnön aktiiviset yhdisteet voidaan sekoittaa lisäaineiden kanssa ja käyttää tablettien, trokeiden, kapselien, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, vohveleiden, purukumien ja muiden vastaavien valmisteiden muodossa. Näiden valmisteiden tulee sisältää ainakin 0,5 % aktiivista yhdistettä, mutta määrää voidaan vaihdella riippuen kysymyksessä olevasta lääkemuodosta ja sopiva määrä voi olla 7 %:n ja noin 70 %:n välillä yksikön painosta. Tällaisten seosten sisältämä aktiivisen yhdisteen määrä on niin suuri, että annos saadaan sopivaksi. Tämän keksinnön mukaiset ensisijaiset seokset ja valmisteet valmistetaan siten, että suun kautta annettava annosyksikkö sisältää aktiivista yhdistettä 10-200 mg.

Tabletit, pillerit, kapselit, trokeet ja vastaavat valmisteet voivat sisältää myös seuraavia aineosia: sideainetta, kuten traganttikumia tai gelatiinia; lisääainetta, kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajaantumista edistävää ainetta, kuten algiinihappoa, perunatärkkelystä ja muita vastaavia aineita; luistoainetta, kuten magnesiumstearaattia; ja haluttaessa voidaan lisätä makeutusainetta, kuten sakkaroosia tai sakkariinia tai aromiaineita, kuten piparminttua, metyyylisalisylaattia tai appelsiiniaromia. Kapselin muodossa oleva annosyksikkö voi sisältää edellä mainitun tyyppisten aineiden lisäksi nestemäistä kantajaa, kuten rasvaöljyä. Muut annosyksikkömuodot voivat sisältää erilaisia annosyksikön fysikaalista muotoa muuttavia aineita, esim. pinnoitteita. Täten tabletit tai pillerit voivat olla päällystettyjä sokerilla, shellakalla tai molemmilla. Siirappi voi sisältää aktiivisten yhdisteiden lisäksi makeutusaineena sakkaroosia, ja eräitä säilytysaineita, väriaineita ja aromiaineita. Näiden erilaisten seosten valmistuksessa käytettävien aineiden on oltava farmaseuttisesti puhtaita ja toksittomina määrinä, joina niitä käytetään. Keksintöä valaistaan edelleen seuraavin esimerkein. Lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]

Kylmään (-20°) sekoitettuun liuokseen, jossa on 30 g o-bromibentshydroliä, 85 ml vedetöntä tetrahydrofuraania ja 21 ml heksaania, lisätään 1,25 tunnin aikana 131 ml 2,0-molaarista n-butyylililitiumia heksaanissa. 3 tunnin kuluttua lisätään 10 minuutin kuluessa -15° :ssa liuos, jossa on 14,8 g 1-metyyli-4-piperidonia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan -15° :ssa 2 tuntia ja huoneen lämpötilassa 15 tuntia ja sitten sitä käsitellään kyllästetyllä ammoniumkloridin vesiliuoksella. Kerrokset erotetaan ja orgaanisessa faasissa saostuva kiinteä aine kootaan talteen. Kiteyttämällä uudelleen tolueenista saadaan värittöminä kiteinä, sp. $190-191^{\circ}$, 4-hydroksi-4-(α -hydroksi- α -fenyyli-2-tolyyli)-1-metyylipiperidiiniä.

Liuosta, jossa on 89 g 4-hydroksi-4-(α -hydroksi- α -fenyyli-2-tolyyli)-1-metyylipiperidiiniä ja 400 ml 88 %:sta muurahaishappoa keitetään palautusjäähdytetään 2 tuntia, seos jäädytetään, laimennetaan vedellä, tehdään emäksiseksi natriumhydroksidilla ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan kiinteäksi aineeksi. Kiteyttämällä uudelleen heksaanista saadaan värittöminä kiteinä, sp. $123-124^{\circ}$, 1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä].

Vastaavalla tavalla valmistetaan seuraavat taulukossa I luetellut yhdisteet.

Taulukko I

<u>R</u>	<u>m</u>	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>n</u>	<u>n'</u>	<u>R₂</u>	<u>Y</u>	<u>Sp. °C</u>
H	-	Br	CH ₃	2	2	Ph	H	123-4
5-CH ₃ O	-	Br	CH ₃	2	2	Ph	H	78-80
6-CH ₃ O	1	Br	CH ₃	2	2	Ph	H	82-5
5,6-(CH ₃ O) ₂	2	Br	CH ₃	2	2	Ph	H	165-168
H	-	Br	CH ₃	2	2	Ph-pOCH ₃	H	127-8
6-F	1	Br	CH ₃	2	2	Ph-pF	H	134-135
H	-	Br	CH ₃	2	2	Ph-pF	H	126-7
H	1	Br	CH ₃	2	1	Ph	H	112-13
H	1	Br	CH ₃	2	2	CH ₃	CH ₃	HCl-suola 250-258 (haj.)
H	1	Br	CH ₃	2	2	Ph-m,p(CH ₃ O) ₂	H	67-71
H	-	Br	CH ₃	2	2	Ph-pCH ₃	H	135-136
H	-	Br	CH ₂ Ph	3	1	Ph	H	82-84
H	-	Br	CH ₃	2	2	Ph-mF	H	81-84

Taulukko I - lähtöaineet

Suorittamalla m-bromianisolin Friedel-Crafts-asylointi bentsoyylikloridilla ja p-fluoribentsoyylikloridilla saadaan 2-bromi-4-metoksibentsofenonia, sp. 83-84°, ja vastaavasti 2-bromi-4'-fluori-4-metoksibentsofenonia, sp. 79-81°, jotka pelkistetään natriumboorihydridillä 2-bromi-4-metoksibentshydroliksi, kp. 160° (0,05 mm), ja 2-bromi-4'-fluori-4-metoksibentshydroliksi, nestettä. Asyloimalla bentseeniä 2-bromi-5-klooribentsoyylikloridilla, 2-bromi-4,5-metyleenidioksibentsoyylikloridilla ja 2-bromi-4,5-dimetoksibentsoyylikloridilla saadaan 2-bromi-5-klooribentsofenonia, 2-bromi-4,5-metyleenidioksibentsofenonia ja 2-bromi-4,5-dimetoksibentsofenonia, sp. 76-77°, jotka pelkistetään natriumboorihydridillä 2-bromi-5-klooribentshydroliksi, 2-bromi-4,5-metyleenidioksibentshydroliksi ja 2-bromi-4,5-dimetoksibentshydroliksi, sp. 83-85°. Asyloimalla anisolia 2-bromibentsoyylikloridilla saadaan 2-bromi-4'-metoksibentsofenonia, sp. 93-95°, joka pelkistetään 2-bromi-4'-metoksibentshydroliksi, sp. 64-65°. Antamalla 2-bromi-4-metylibentsaldehydin reagoida fenyylimagnesiumbromidin kanssa saadaan 2-bromi-4-metylibentshydrolia.

Lisäämällä o-tolyylimagnesiumbromidia, p-kloorifenyyli-magnesiumbromidia, p-trifluorimetyylifenyylimagnesiumbromidia, 3,4-metyleenidioksifenyyllilitiumia, 3,4-dimetoksifenyyllilitiumia, p-tolyylimagnesiumbromidia, m-fluorifenyyli-magnesiumbromidia ja p-fluorifenyylimagnesiumbromidia 2-bromibentsaldehydiin, saadaan vastaavasti 2-bromi-2'-metyyllibentshydrolia; 2-bromi-4'-klooribentshydrolia; 2-bromi-4'-trifluorimetyyllibentshydrolia, kp. 125° (0,2 mm), 2-bromi-3',4'-metyleenidioksibentshydrolia; 2-bromi-3',4'-dimetoksibentshydrolia; 2-bromi-4'-metyyllibentshydrolia, kp. 145° (0,25 mm); 2-bromi-3'-fluoribentshydrolia; 2-bromi-4'-fluoribentshydrolia, sp. 77-79°. Myöskin lisättäessä p-fluorifenyylimagnesiumbromidia 2-bromi-4-fluoribentsaldehydiin saadaan 2-bromi-4,4'-difluoribentshydrolia, sp. 78-80°. 2-bromi-4-fluoribentsaldehydiä valmistetaan hapettamalla kromitrioksidilla 2-bromi-4-fluoritolueenia ja hydrolysoimalla sen jälkeen välituotteena muodostunut asetaali-diasetaatti.

Suorittamalla 3-bromifluoribentseenin Friedel-Crafts-asylointi bentsoyylikloridilla tai p-fluoribentsoyylikloridilla saadaan vastaavasti 2-bromi-4-fluoribentsofenonia, kp. 111-114° (0,05 mm) ja 2-bromi-4,4'-difluoribentsofenonia. Nämä pelkistetään 2-bromi-4-fluoribentshydroliksi ja 2-bromi-4,4'-difluoribentshydroliksi, sp. 78-80°.

Lisäämällä metyyllilitiumia 2-bromibentsofenoniin saadaan 2-bromifenyyli-metyyli-fenyylikarbinolia. Lisäämällä metyylimagnesiumjodidia metyyli-o-bromibentsoaattiin saadaan 2-bromifenyyli-dimetyylikarbinolia.

Esimerkki 2

1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyyliispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]

Liuosta, jossa on 152 g 2-bromibentshydrolia, 1 litra metanolia ja 45 ml väkevää suolahappoa, keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia, jäähdytetään, sekoitetaan 100 g:n kanssa kaliumkarbonaattia, suodatetaan ja tislataan, jolloin saadaan 2-bromibentshydroylimetyylieetteriä, kp. 126-128° (0,7 mm).

Kylmään (-60°) sekoitettuun liuokseen, jossa on 2-bromibentshydroylimetyylieetteriä 38 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 14 ml heksaania, lisätään hitaasti 53 ml 2,1-molaarista n-butyylilitiumin heksaaniliuosta. 2 tunnin kuluttua lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 10,7 g 1-metyyli-4-piperidonia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja suspensiota sekoitetaan -60°:ssa 3 tuntia ja huoneen lämpötilassa 15 tuntia. Lisätään jäitä ja vettä ja seos uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuos kuivataan natriumsulfaatilla ja konsentroidaan seokseksi, jossa on 4-hydrok-

si-4-(~~4~~-metoksi-~~4~~-fenyyli-2-tolyyli)-1-metyylipiperidiiniä ja bentshydrolimetyylieetteriä. Tätä öljyä keitetään palautusjäähdyttäen 30 minuuttia 240 ml:ssa etikkahappoa, jossa on 60 ml suolahappoa. Kiinteätä ainetta saadaan saostumaan laimentamalla vedellä ja lisäämällä ylimäärin natriumhydroksidia. Kiteyttämällä uudelleen heksaanista saadaan 1,3-dihydro-1'-metyyli-3-fenyyლისpiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]7, sp. 123-124°.

Esimerkki 3

1'-bentsyyli-1,3-dihydro-3-fenyyლისpiro[isobentsofuraani-1,3'-pyrrolidiini]7

Noudattamalla edellä esimerkissä 2 selostettua menettelytapaa ja korvaamalla 1-metyyli-4-piperidoni N-bentsyyli-3-pyrrolidonilla saadaan vaaleankeltaista öljyä, joka seisotettaessa kiteytyy rombisina kiteinä, joiden sulamispiste alhaalla kiehuvaasta petrolieetteristä kiteytettynä on 85-87°.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{23}NO$:

C 84,41 %; H 6,78 %; N 4,10 %;

saatu: C 84,15 %; H 6,91 %; N 4,13 %.

Esimerkki 4

1'-bentsyyli-1,3-dihydro-3-p-tolyyლისpiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]7

A. 2-bromi-4'-metyyllibentshydrolia käsitellään edellä esimerkissä 2 selostetun menettelytavan mukaisesti, jolloin saadaan 2-bromi-4'-metyyllibentshydryyli-metyylieetteriä, kp. 125° (0,25 mm).

B. Noudattamalla esimerkissä 3 selostettua käsittelymenetelmää 2-bromi-4'-metyyllibentshydryyli-metyylieetterin ja 1-bentsyyli-4-piperidonin annetaan reagoida, jolloin saadaan valkeata jauhetta, sp. isopropanolista kiteytettynä 98-99°.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{27}NO$:

C 84,51 %; H 7,37 %; N 3,79 %;

saatu: C 84,72 %; H 7,50 %; N 3,79 %.

Esimerkki 5

1'-bentsyyli-1,3-dihydro-3-p-fluorifenyyლისpiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]7

A. 2-bromi-4'-fluori-4-metoksibentshydrolia käsitellään edellä olevassa esimerkissä 2 selostetulla menettelytavalla, jolloin saadaan öljynä 2-bromi-4'-fluori-4-metoksi-bentshydryyli-metyylieetteriä.

B. Noudattamalla edellä esimerkissä 3 selostettua menettelytapaa 2-bromi-4'-fluori-4-metoksi-bentshydryyli-metyylieetterin ja 1-bentsyyli-4-piperidonin annetaan reagoida, jolloin saadaan valkeata kiinteätä ainetta, jonka sulamispiste heptaanista kiteytettynä on 86-88°.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{26}FNO_2$:

C 77,39 %; H 6,50 %; N 3,47 %;

saatu: C 76,84 %; H 6,54 %; N 3,46 %.

Esimerkki 6

1'-bentsyyli-1,3-dihydro-6-fluori-3-p-fluorifenyyli-1,4'-piperidiini

A. 2-bromi-4,4'-difluoribentshydrolia käsitellään edellä esimerkissä 2 selostetun menettelytavan mukaisesti, jolloin saadaan 2-bromi-4,4'-difluoribentshydroyli-metyylieetteriä, kp. 105° (0,50 mm).

B. Noudattamalla edellä esimerkissä 3 selostettua menettelytapaa 2-bromi-4,4'-difluoribentshydroyli-metyylieetterin ja 1-bentsyyli-4-piperidonin annetaan reagoida, jolloin saadaan öljyä.

Esimerkki 7

1,3-dihydro-1'-etoksikarbonyyli-3-fenyyli-1,4'-piperidiini

Liuosta, jossa on 7,7 g 1'-bentsyyli-1,3-dihydro-3-fenyyli-1,4'-piperidiiniä, 40 ml bentseeniä ja 2,5 ml etyyliklooriformiaattia lämmitetään kiehua 18 tuntia ja konsentroidaan kiinteäksi aineeksi. Kiteyttämällä uudelleen sykloheksaanista saadaan värittömiä kiteitä, sp. $115-119^{\circ}$.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{23}NO_3$:

C 74,75 %; H 6,87 %; N 4,15 %;

saatu: C 74,55 %; H 7,00 %; N 4,06 %.

Samalla tavalla valmistetaan taulukossa II luetellut yhdisteet:

Taulukko II

R_m	R_2	R_1	n, n'	Sp. $^{\circ}C$
H	CH_3	$COOC_2H_5$	2,2	68-70
H	Ph-pF	$COOC_2H_5$	2,2	104-106
H	Ph	COOPh	2,2	179-183
H	Ph	$COOC_2H_5$	2,1	öljy
H	Ph	$COOC_2H_5$	3,1	115-118
H	Ph-p CH_3O	$COOC_2H_5$	2,2	113-115
6-F	Ph	$COOC_2H_5$	2,2	
6- CH_3O	Ph	$COOC_2H_5$	2,2	178-180
5- CH_3O	Ph	$COOC_6H_5$	2,2	181-185
H	Ph-p CH_3	$COOC_2H_5$	2,2	106-108
6- CH_3O	Ph-pF	$COOC_2H_5$	2,2	168-170
6-F	Ph-pF	$COOC_2H_5$	2,2	123-126
H	Ph-m,p (CH_3O) ₂	COOPh	2,2	170-172

Otsikon yhdisteestä valmistetaan 1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä] seuraavasti:

A. Liuosta, jossa on 6,3 g 1,3-dihydro-1'-etoksikarbonyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä], 300 ml etanolia ja 240 ml 20 %:sta kaliumhydroksidin vesiliuosta lämmitetään kiehattaen 9 tuntia, jäähdytetään, konsentroidaan 250 ml:ksi, laimennetaan vedellä ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuos kuivataan kaliumkarbonaatilla ja konsentroidaan. Jäännös kiteytetään uudelleen sykloheksaanista, jolloin saadaan värittömiä kiteitä, sp. 119-123°.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{19}NO$: C 81,48 %; H 7,22 %; N 5,28 %;

saatu: C 81,55 %; H 7,56 %; N 5,12 %.

Hydrokloridi-suolan sp. 262°.

1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä] voidaan valmistaa myös seuraavasti:

B. Seosta, jossa on 2,9 g 1'-bentsyyli-1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä], 0,4 g 10 %:sta palladiumhiiltä, 20 ml 95 %:sta etanolia ja 2 ml väkevää suolahappoa hydrataan 50 ml:n paineessa ja 50°:n lämpötilassa. Vedyn sitoutumisen päätyttyä seos suodatetaan ja suodos konsentroidaan. Kiteytettäessä jäännös uudelleen sykloheksaanista saadaan värittömiä kiteitä, sp. 119-123°.

Samalla tavalla valmistetaan taulukossa III luetellut yhdisteet.

Taulukko III

R_m	R_2	Y	n, n'	Sp. °C
H	CH ₃	H	2,2	HCl-suola 183-184
H	Ph-pF	H	2,2	98-100
H	Ph	H	2,1	90-95
H	Ph	H	3,1	106-110
H	Ph-pCH ₃ O	H	2,2	101-103
H	Ph	H	3,2	HCl > 250
6-CH ₃ O	Ph	H	2,2	HCl-suola 204-212
5-CH ₃ O	Ph	H	2,2	HCl-suola 265-268
5-CH ₃ O	Ph-pF	H	2,2	HCl, 275
H	Ph-pCH ₃	H	2,2	116-117
6-F	Ph-pF	H	2,2	111-112
H	Ph-m,p (CH ₃ O) ₂	H	2,2	HCl-suola 212-218

Esimerkki 81'-asetyyli-1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]

Kylmään, sekoitettuun liuokseen, jossa on 6,0 g 1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä], 2,4 g trietyyliamiinia ja 50 ml kloroformia lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 2,0 g asetyylikloridia 50 ml:ssa kloroformia. Seosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja konsentroidaan. Jäännös kiteytetään uudelleen kloroformista, jolloin saadaan värittömiä kiteitä, sp. 128-130°.

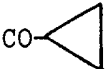
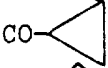
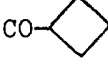
Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{21}NO_2$:

C 77,89 %; H 6,90 %; N 4,55 %;

saatu: C 78,06 %; H 6,99 %; N 4,43 %.

Samalla tavalla valmistetaan taulukossa IV luetellut yhdisteet.

Taulukko IV

R_m	R_2	R_1	n, n'	Sp. °C
H	Ph	COC_2H_5	2,2	116-119
H	Ph	COC_3H_7	2,2	110-112
H	Ph	$COCH_2Ph$	2,2	174-176
H	Ph	$COPhCH_3$	2,2	172-175
H	Ph		2,2	133-135
H	Ph-pF		2,2	149-152
H	Ph		2,2	127-130

Otsikon yhdisteestä valmistetaan 1,3'-dihydro-1'-etyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä] seuraavasti:

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 0,53 g litiumaluminiumhydridiä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 2,20 g 1'-asetyyli-1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä] 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta lämmitetään kiehua 2 tuntia, jäähdytetään, lisätään varovaisesti vettä ja uutetaan eetterillä. Eetteriliuos kuivataan natriumsulfaatilla ja konsentroidaan kiinteäksi aineeksi. Kiteyttämällä uudelleen kloroformista saadaan värittömiä kiteitä, sp. 113-115°.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{23}NO$:

C 81,87 %; H 7,91 %; N 4,77 %;

saatu: C 81,76 %; H 8,10 %; N 4,62 %.

Samalla tavalla valmistetaan taulukossa V luetellut yhdisteet.

Taulukko V

$\underline{R_m}$	$\underline{R_2}$	$\underline{R_1}$	$\underline{n, n'}$	$\underline{Sp. ^\circ C}$
H	Ph	C_3H_7	2,2	98-100
H	Ph	C_4H_9	2,2	102-103
H	Ph	CH_2 	2,2	97-99
H	Ph-pF	CH_2 	2,2	HBr-suola 233-235
H	Ph	CH_2 	2,2	119-121
H	Ph	CH_2 	3,2	HCl-suola 203-206
H	Ph-pCH ₃	CH ₃	2,2	135-136
H	Ph	CH ₃	3,2	88-89
6-CH ₃ O	Ph-pF	CH ₃	2,2	HBr-suola 235 (haj.)

Esimerkki 9

(-)-1,3-dihydro-3-fenyyliSpiro/isobentsofuraani-1,4'-piperidiini

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 0,80 g 1,3-dihydro-3-fenyyliSpiro/isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä ja 3 ml metanolia lisätään liuos, jossa on 1,16 g di-(p-toluolyyli)-d-viinihappoa 6 ml:ssa metanolia. Liuos konsentroidaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen kolme kertaa metanoli-vesi-seoksesta, jolloin saadaan värittömiä kiteitä. Kiteet liuotetaan metanoliin ja liuosta käsitellään ylimäärin käytettävän natriumhydroksidin vesiliuoksen kanssa. Seos uuteetaan eetterillä ja eetteriliuos kuivataan natriumsulfaatilla ja konsentroidaan öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi. Kiteyttämällä uudelleen sykloheksaanista saadaan lähes valkeita kiteitä, sp. 99-107°, $[\alpha]_D^{25} = 126,0^\circ$ (c=1,35, MeOH).

Esimerkki 10

(+)-1,3-dihydro-3-fenyyliSpiro/isobentsofuraani-1,4'-piperidiini

Yhdistettä, värittömiä kiteitä, sp. 104-112°, $[\alpha]_D^{25} = +134,4^\circ$ (c=1,35, MeOH), valmistetaan 1,3-dihydro-3-fenyyliSpiro/isobentsofuraani-1,4'-piperidiinistä ja di-(p-toluoyyli)-l-viinihaposta esimerkissä 9 selostetulla tavalla, tai vaihtoehtoisesti otetaan talteen esimerkin 9 vesi/metanoliemänesteestä.

Esimerkki 11

1'-syklopropyyli-1,3-dihydro-3-fenyylispiro/isobentsofuraani-1,3'-pyrrolidiini

Antamalla 1,3-dihydro-3-fenyylispiro/isobentsofuraani-1,3'-pyrrolidiinin reagoita syklopropyylikarbonyylikloridin kanssa esimerkin 8 mukaista menettelyä käyttäen, ja suorittamalla sen jälkeen pelkistys litiumaluminiumhydridillä esimerkin 8 jälkimmäisen osan menetelmällä, saadaan amiinia. Amiini muutetaan hydrobromidisuolakseen, sp. asetoni-etyyliasetatiseoksesta kiteytettynä 187-190°.

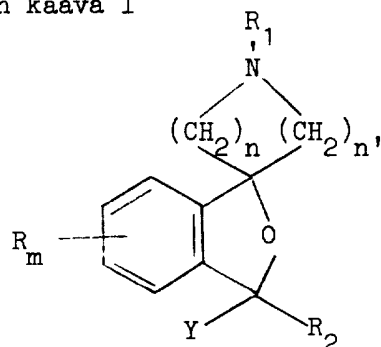
Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{23}NO.HBr$:

C 65,28 %; H 6,26 %; N 3,62 %;

saatu: C 65,08 %; H 6,36 %; N 3,45 %.

Patenttivaatimus:

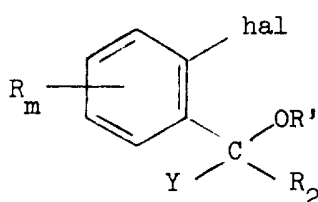
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen 1,3-dihydro-spiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]en ja -1,3'-pyrrolidiini]en valmistamiseksi, joilla on kaava I



I

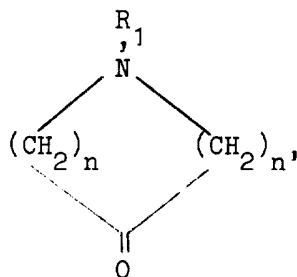
jossa R on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-6 hiiliatomia, trifluorimetyyli tai halogeeni, R_1 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, sykloalkyylialkyyli, jossa on 4-8 hiiliatomia, fenyylialkyyli, jolla on kaava $(CH_2)_x-PhR''$, jossa R'' on halogeeni; R_2 on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai fenyylialkyyli, jolla on kaava PhR''' , jossa R''' on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halogeeni; Y on vety tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia; Ph on fenyylialkyyli; m on kokonaisluku 1-3; n on kokonaisluku 1 tai 2; n' on kokonaisluku 2; x on kokonaisluku 1-4, t u n n e t t u siitä, että

a) o-halogeenibentsyylialkoholi tai o-halogeenibentsyylietteri, jolla on kaava X



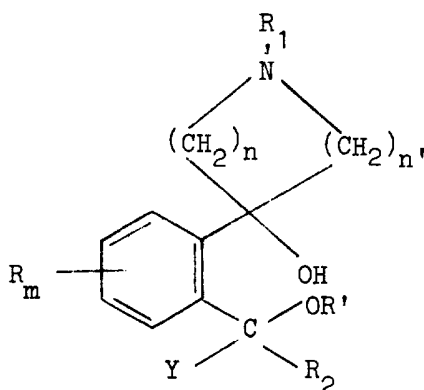
X

jossa R, R_2 , Y ja m merkitsevät samaa kuin edellä, ja R' on vety, alempi alkyyli tai tetrahydropyranyyli, saatetaan reagoimaan alkyylilitiumin kanssa vastaavan litium-o-litiobentsyylioksidin tai -litiobentsyylialkyylietterin muodostamiseksi, saatu litium-o-litiobentsyylioksidi tai -litiobentsyylialkyylietteri saatetaan reagoimaan sykloatsa-alkanonin kanssa, jolla on kaava IV



IV

jossa R_1 , n ja n' merkitsevät samaa kuin edellä, ja näin saatua vastaavaa (α -hydroksialkyyllifenyyli)sykloatsa-alkanolia tai (α -hydroksialkyyllifenyyli)sykloatsa-alkyylialkyylietteriä, jolla on kaava XI



XI

jossa R , R_1 , R_2 , R' , Y , m , n ja n' merkitsevät samaa kuin edellä, käsitellään hapolla, jolloin se syklisoituu vastaavaksi kaavan I mukaiseksi 1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani)ksi,

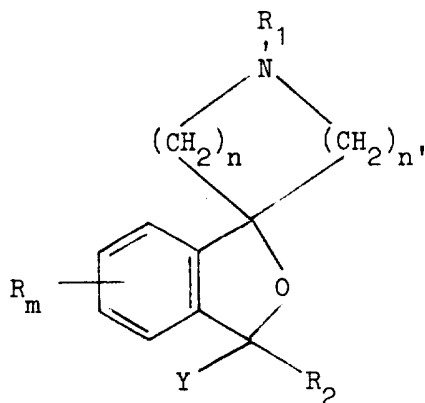
b) haluttaessa hydrataan sellainen kaavan I mukainen 3-substituoitu N-bent-syyli-1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani), jossa R_1 on $\text{CH}_2\text{Ph}''$, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on vety, ja

c) haluttaessa saatetaan kaavan I mukainen N- ja 3-disubstituoitu-1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani) reagoimaan klooriformiaatin kanssa substituoidun N-oksikarbonyyli-1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani)n valmistamiseksi, jota sitten käsitellään emäksellä tai hapolla vastaavan N-substituoimattoman 1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani)n saamiseksi, ja

d) haluttaessa alkyloidaan tai asyloidaan kaavan I mukainen 3-substituoitu 1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani) vastaavaksi N-alkyloiduksi tai N-asyloiduksi johdannaiseksi, ja pelkistetään kaavan I mukainen N-asyloitu 1,3-dihydrospiro(isobentsofuraanisykloatsa-alkaani) vastaavaksi N-alkyloiduksi johdannaiseksi.

Patentkrav:

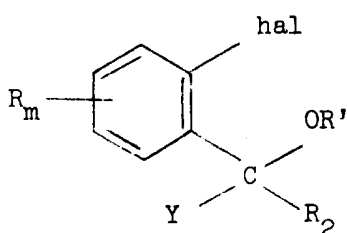
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade 1,3-dihydrospiro(isobensofuran-1,4'-piperidin)er och -1,3'-pyrrolidin)er med formeln I



I

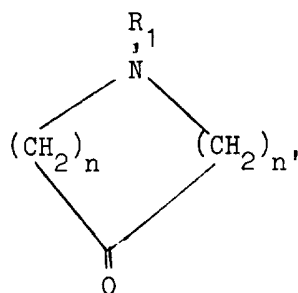
vari R är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, alkoxi med 1-6 kolatomer, trifluormetyl eller halogen, R_1 är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, cykloalkylalkyl med 4-8 kolatomer, fenylalkyl med formeln $(CH_2)_x-PhR''$, där R'' är halogen; R_2 är alkyl med 1-6 kolatomer eller fenyl med formeln PhR''' , där R''' är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi eller halogen; Y är väte eller alkyl med 1-6 kolatomer; Ph är fenyl; m är ett helt tal 1-3; n är ett helt tal 1 eller 2; n' är ett helt tal 2; x är ett helt tal 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter en o-halogenbensylalkohol eller en o-halogenbensyleter med formeln X



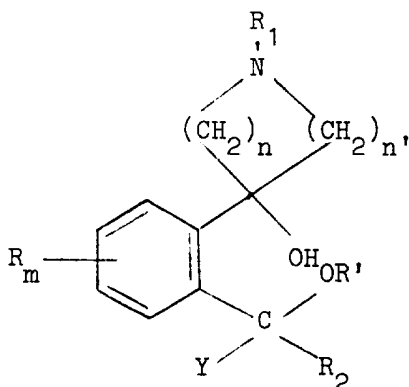
X

vari R, R_2 , Y och m har ovan nämnda betydelse och R' är väte, lägre alkyl eller tetrahydropyranyl, med alkylitium till bildande av motsvarande litium-o-litio-bensyloxid eller -litiobensylalkyleter, omsätter den erhållna litium-o-litio-bensyloxiden eller -litiobensylalkyletern med en cykloazaalkanon med formeln IV



IV

vari R_1 , n och n' har ovan nämnda betydelse, och behandlar den erhållna motsvarande (α -hydroxialkylfenyl)cykloazaalkanolen eller (α -hydroxialkylfenyl)cykloazaetern med formeln XI



XI

vari R , R_1 , R_2 , R' , Y , m , n och n' har ovan nämnda betydelse, med en syra, varvid den cykliseras till motsvarande 1,3-dihydrospiro(isobensofurancykloazaalkan)en med formeln I, och

b) hydrerar, om man så önskar, en 3-substituerad-N-bensyl-1,3-dihydrospiro-(isobensofurancykloazaalkan) med formeln I, där R_1 är $\text{CH}_2\text{PhR}''$ till en förening med formeln I, där R_1 är väte, och

c) omsätter, om man så önskar, en N- och 3-substituerad 1,3-dihydrospiro-(isobensofurancykloazaalkan) med formeln I med ett kloroformiat för framställning av en substituerad N-oxikarbonyl-1,3-dihydrospiro(isobensofurancykloazaalkan), som man sedan behandlar med en bas eller en syra för erhållande av den motsvarande N-osubstituerade 1,3-dihydrospiro(isobensofurancykloazaalkanen), och

d) alkylerar eller acylerar, om man så önskar, en 3-substituerad 1,3-dihydrospiro(isobensofurancykloazaalkan) med formeln I till motsvarande N-alkylerad eller N-acylerat derivat, och reducerar den N-acylerade 1,3-dihydrospiro(isobensofurancykloalkan) med formeln I till det motsvarande N-alkylerade derivatet.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 187 009 (C 07 d 49/34). USA(US) 3 686 186 (C 07 d 99/04).