

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144214 B

- (21) Ansøgning nr. 6449/74 (51) Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 491/107  
(22) Indleveringsdag 11. dec. 1974  
(24) Løbedag 11. dec. 1974  
(41) Alm. tilgængelig 13. jun. 1975  
(44) Fremlagt 18. jan. 1982  
(86) International ansøgning nr. -  
(86) International indleveringsdag -  
(85) Videreførelsesdag -  
(62) Stamansøgning nr. -  
(30) Prioritet 12. dec. 1973, 424117, US 3. sep. 1974, 502650, US  
  
(71) Ansøger HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, 6230 Frankfurt/Main 80, DE.  
  
(72) Opfinder Victor John Bauer, US: Raymond Walter Kosley Jr.,  
US.  
(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.
- 

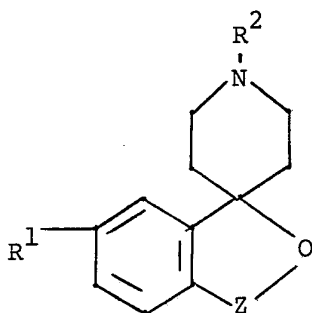
- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede 1,3-dihydrospiro(isobenzofuran)ler.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, substituerede 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran]ler og salte deraf, der er anvendelige som antidepressanter, tranquilizers og analgetika.

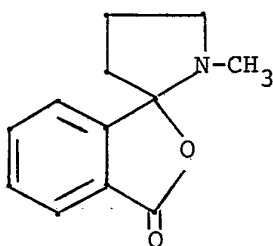
Såvidt vides er disse forbindelser ikke tidligere blevet beskrevet eller foreslået, og det skal bemærkes, at spiro[phthalan-piperidin]ler af formlen

DK 144214 B

2

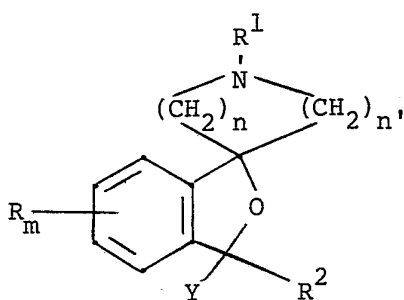


hvor  $R^1$  er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen eller trifluormethyl,  $R^2$  er hydrogen eller benzyl, og Z er  $-CH_2-$  eller  $-CO-$ , hvilke forbindelser er beskrevet i USA patentskrift nr. 3.686.186, ikke er omfattet af opfindelsen, og det samme gælder for naturproduktet af formelen



som er beskrevet af Y. Inubushi et al. i Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 12, 749 (1964).

De her omhandlede forbindelser er substituerede 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran]-er af formelen



(XII)

hvor

R er hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, trifluormethyl, halogen, hydroxy eller methylenedioxy,  $R^1$  er hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, cycloalkylalkyl med 4-8 carbonatomer, alkenyl med 3-6 carbonatomer, phenylalkyl af formelen  $(CH_2)_x-PhR$ , diphenylalkyl af formelen  $(CH_2)_m-CH(PhR)_2$ , diphenylmethoxyalkyl af formelen  $(CH_2)_m-OCHPh_2$ , alkanoyl med 2-6 carbon-

atomer, phenylalkanoyl af formelen  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_x-\text{PhR}$ , benzoyl af formelen  $-\text{COPhR}$ , benzoylalkyl af formelen  $-(\text{CH}_2)_m-\text{COPhR}$ , phenylhydroxyalkyl af formelen  $-(\text{CH}_2)_m\text{CHOHPhR}$ , alkoxy-carbonyl med 2-6 carbonatomer, phenyloxycarbonyl eller cycloalkylcarbonyl med 4-8 carbonatomer,

$\text{R}^2$  er alkyl med 1-6 carbonatomer eller phenyl af formelen  $-\text{PhR}_m$ ,

Y er hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, hydroxy eller phenyl af formelen  $\text{PhR}$ ,

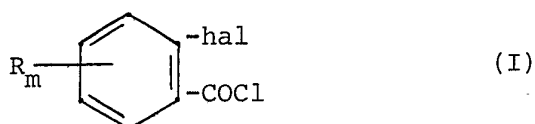
Ph er phenyl,

m, n og n' er hele tal på 1-3, og

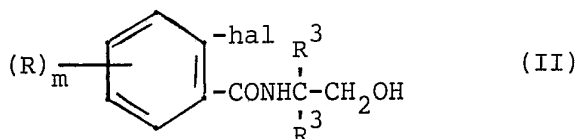
x er et helt tal på 1-4,

eller de optiske antipoder eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af disse forbindelser, og de fås ifølge opfindelsen ved en analogifremgangsmåde, der er kendetegnet ved, at den består i

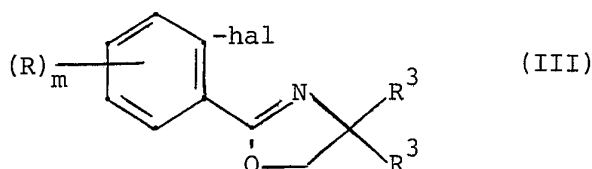
a) omsætning af et o-halogenbenzoylchlorid af formelen



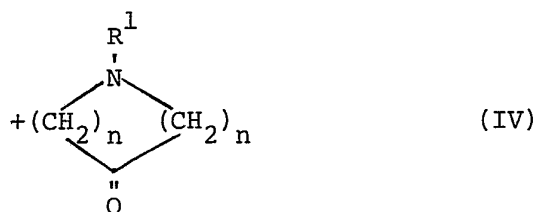
med en alkyleret eller usubstitueret 2-amino-1-ethanol af formelen  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$  til dannelselse af det tilsvarende o-halogen-N-(1-hydroxy-2-ethyl)benzamid af formelen



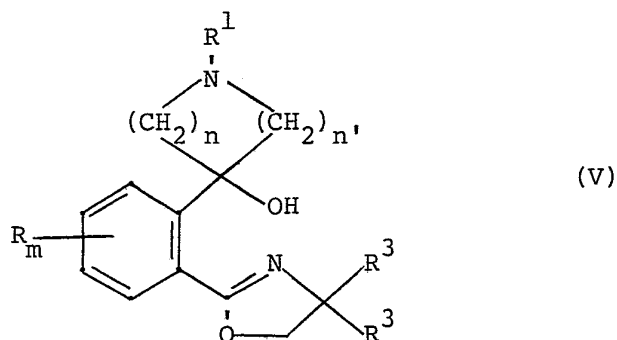
cyclisering af dette benzamid til den tilsvarende o-halogenphenyl-oxazolin af formelen



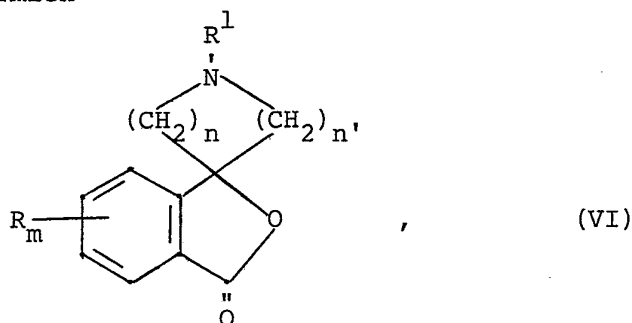
ved behandling med et dehydratiseringsmiddel, omsætning af denne oxazolin med magnesium til dannelselse af et Grignard-reagens eller med en alkyl-lithium til dannelselse af en o-lithio-forbindelse og omsætning af den derved dannede forbindelse med en cycloazalkanon med formelen



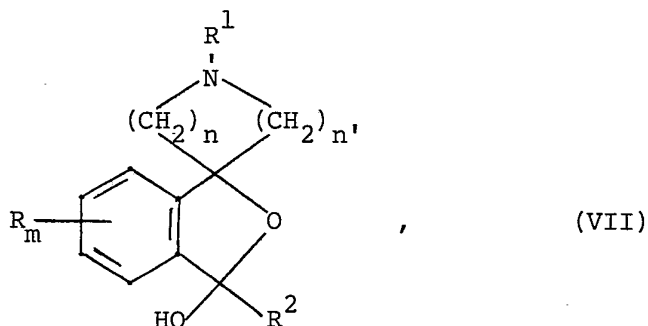
til dannelselse af den tilsvarende hydroxy-o-oxazolinylphenyl-  
-cycloazalkanol af formlen



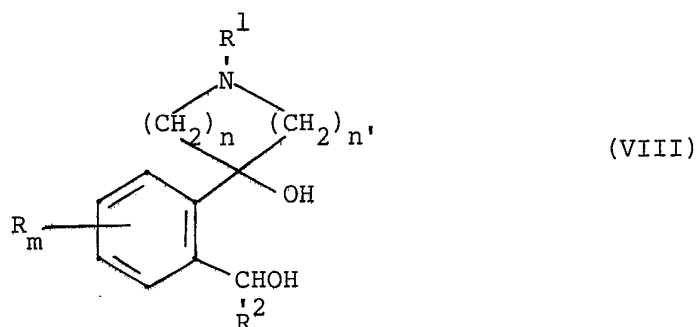
omsætning af denne azalkanol med en syre til dannelselse af den  
tilsvarende 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan]-3-  
-on af formlen



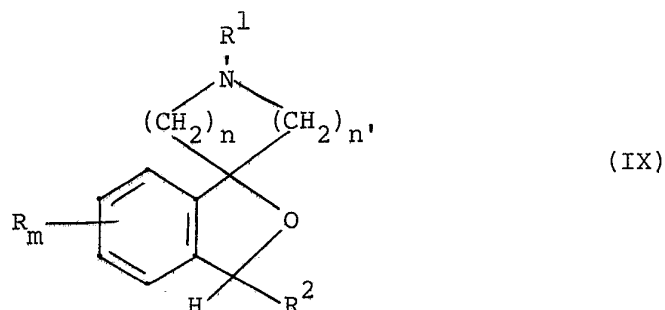
omsætning af denne azalkanon med et passende R²-gruppeholdigt  
organometal-reagens til dannelselse af en 3-substitueret 1,3-di-  
hydro-3-hydroxyspiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen



reduktion af denne hydroxyazalkan til en o-hydroxyalkylphe-  
nylcycloazalkanol af formlen



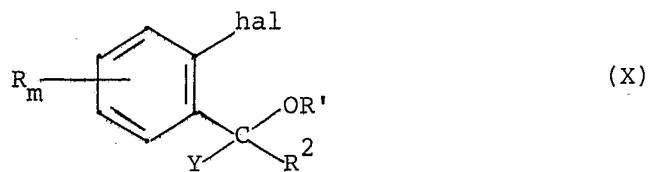
og behandling af denne azalkanol med en syre til hidføring af en cyclisering og til den tilsvarende 3-substituerede 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloalkan] af formelen



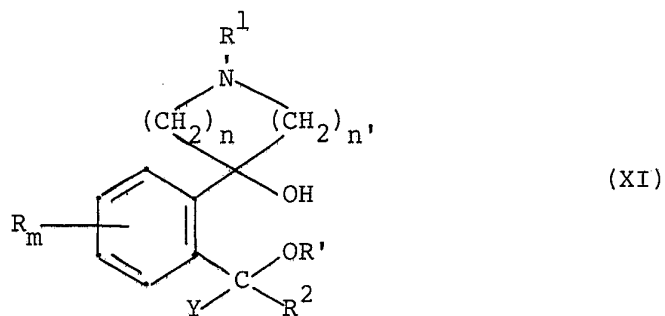
idet  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$ ,  $n$  og  $n'$  har de for formelen XII angivne betydninger,  $R^3$  er hydrogen eller lavere alkyl, og hal betegner et halogenatom,

eller

B) omsætning af en forbindelse af formelen



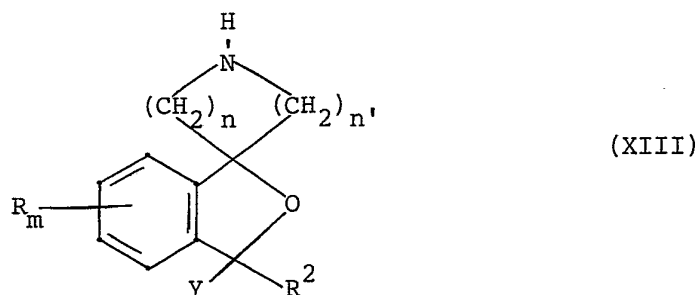
hvor  $R$ ,  $R^2$ ,  $Y$  og  $m$  har de ovenfor anførte betydninger,  $R'$  er hydrogen, alkyl eller tetrahydropyranyl, og hal betegner et halogenatom, med en alkylolithium eller, når  $R'$  ikke er hydrogen, med magnesium og derefter med en forbindelse af formelen IV til dannelsen af en forbindelse af formelen



hvor  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $n'$  og  $R'$  har de ovenfor anførte betydninger, og cyclisering af denne forbindelse til dannelselse af en forbindelse af formelen XII,

samt, om ønsket,

hydrogenering af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er en benzylgruppe, til dannelselse af en forbindelse af formelen,



eller

omsætning af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er hverken et hydrogenatom eller en substitueret oxycarbonylgruppe, med et chlorformiat til dannelselse af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er en substitueret oxycarbonylgruppe, og hydrolyse af denne forbindelse til dannelselse af en forbindelse af formelen XIII

eller

alkylering eller acylering af en forbindelse af formelen XIII til dannelselse af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er en alkyl- eller acylgruppe,

eller

reduktion af en N-acyleret forbindelse af formelen XII til dannelselse af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er en alkylgruppe,

eller

omsætning af en forbindelse af formelen XII, hvor  $Y$  er  $\text{OH}$ , med en alifatisk mono-alkohol under syre-katalyse til dannelselse af en forbindelse af formelen XII, hvori  $Y$  er gruppen  $-\text{OR}^4$ , hvor  $R^4$  er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer,

eller

behandling af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R$  er en alkoxygruppe, med et middel til ether-spaltning til dannelselse af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R$  er en hydroxygruppe,

eller

behandling af en forbindelse af formelen IX med en alkylolithium og et alkyleringsmiddel til dannelse af en forbindelse af formelen XII, hvori Y er en alkylgruppe, eller

reduktion af en forbindelse af formelen XII, hvor  $R^1$  indeholder en carbonylgruppe til dannelse af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  indeholder en hydroxygruppe, og, om ønsket, omdannelse af den opnåede slutforbindelse til et syre-additionssalt.

De foretrukne forbindelser af formelen XII er dem, hvori R er hydrogen, alkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy med 1-3 carbonatomer, fluor, chlor, trifluormethyl, hydroxy eller methyldioxy,  $R^1$  er hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, cycloalkylalkyl med 4-5 carbonatomer, alkenyl med 3-5 carbonatomer, phenylalkyl af formelen  $-(CH_2)_m-PhR$ , diphenylalkyl af formelen  $-(CH_2)_m-CH-(PhR)_2$ , alkanoyl med 2-4 carbonatomer, phenylalkanoyl af formelen  $-CO(CH_2)_m-PhR$ , benzoylalkyl af formelen  $-(CH_2)_m-COPhR$ , benzoyl af formelen  $-COPhR$ , alkoxycarbonyl med 2-3 carbonatomer eller cycloalkylcarbonyl med 4-7 carbonatomer,  $R^2$  er alkyl med 1-3 carbonatomer eller phenyl af formelen  $PhR''$ , hvor  $R''$  er hydrogen, alkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy med 1-3 carbonatomer, halogen, methyldioxy eller trifluormethyl, og Y er hydrogen, alkyl med 1-3 carbonatomer, alkoxy med 1-4 carbonatomer eller phenyl af formelen  $PhR''$ .

Syrer, der er anvendelige til fremstilling af de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, omfatter uorganiske syrer såsom saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre og perchlorsyre, samt organiske syrer såsom vinsyre, citronsyre, eddikesyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre og oxalsyre.

Fremgangsmåde A

En substitueret o-halogenbenzoesyre omdannes til det tilsvarende benzoylchlorid af formlen I, hvori R er hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, trifluormethyl eller methyldioxy, og m er 1 eller 2, omdannes til det tilsvarende benzoylchlorid ved behandling med et halogeneringsmiddel såsom thionylchlorid, phosphorpentachlorid eller oxalylchlorid ved en temperatur på 0-120°C i et tidsrum på mellem  $\frac{1}{4}$  og 24 timer i nærværelse eller fraværelse af en katalysator såsom dimethylformamid med eller uden tilstedeværelse af et opløsningsmiddel, der er indifferent over for reaktanterne, f.eks. ether, toluen eller dichlormethan. Benzoylchloridet får derefter lov til at reagere med 2-amino-ethanol, der kan være substitueret med lavere alkyl i 2-stillingen, ved en temperatur på mellem -20 og 35°C i nærværelse eller fraværelse af et syreneutraliserende middel såsom natriumbicarbonat i nærværelse af et opløsningsmiddel såsom dichlormethan eller benzen til dannelse af et o-halogen-N-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl)benzamid II. For sagkyndige vil det være klart, at den tid og den temperatur, der er nødvendig til fuldendelse af reaktionen i dette og følgende trin, er forbundet med og afhænger af strukturen og sammensætningen af reaktionskomponenterne og opløsningsmidlet.

Det opnåede o-halogen-N-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl)-benzamid II cycliseres derefter til en o-halogenphenyloxazolin III ved behandling med et dehydratiseringsmiddel såsom thionylchlorid, phosgen eller phosphoroxychlorid ved en temperatur på mellem -20 og 40°C i nærværelse eller fraværelse af et opløsningsmiddel såsom toluen, pyridin eller chloroform i et tidsrum på mellem  $\frac{1}{2}$  og 24 timer.

Den derved opnåede o-halogenphenyloxazolin III omdannes til Grignard-reagenset under de sædvanlige betingelser, dvs. ved omsætning med magnesium ved en temperatur på fortrinsvis mellem 25 og 100°C i et opløsningsmiddel såsom ether eller tetrahydrofuran i et tidsrum på fortrinsvis mellem  $\frac{1}{4}$  og 24 timer med eller uden anvendelse af en initiator såsom iod eller 1,2-dibromethan. Omsætning af Grignard-reagenset med en cycloazalkanon IV ved en temperatur på mellem -60 og 100°C i et tidsrum på mellem  $\frac{1}{4}$  og 24 timer giver en oxazolinylphenylcycloazalkanol af formlen V.

Denne oxazolinylphenylcycloazalkanol V behandles derefter med en syre såsom vandig saltsyre eller svovlsyre ved en temperatur på mellem 25 og 125°C i et tidsrum på mellem 10 minutter og 24 timer i nærværelse eller fraværelse af et opløsningsmiddel såsom vand, ethanol eller eddikesyre til dannelse af en 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan]-3-on af formlen VI.

Den opnåede 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan]-3-on VI omsættes derefter med et organometalreagens såsom alkyl- eller arylmagnesiumhalogenid eller alkyl- eller aryllithium under normale betingelser, f.eks. ved en temperatur på mellem -60 og 100°C, i nærværelse af et opløsningsmiddel såsom hexan, toluen, ether eller tetrahydrofuran i et tidsrum på mellem 10 minutter og 24 timer til dannelse af en 1,3-dihydro-3-hydroxyspiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen VII.

1,3-Dihydro-3-hydroxyspiro[isobenzofuran-cycloazalkanen] VII omdannes med et reduktionsmiddel såsom lithiumaluminiumhydrid eller natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid ved en temperatur på mellem 0 og 110°C i et opløsningsmiddel såsom toluen, ether eller tetrahydrofuran i et tidsrum på mellem 10 minutter og 24 timer til en o-hydroxyalkylphenylcycloazalkanol af formlen VIII.

Denne o-hydroxyalkylphenylcycloazalkanol VIII behandles derefter med en syre såsom saltsyre, myresyre eller p-toluensulfonsyre i nærværelse eller fraværelse af et opløsningsmiddel såsom toluen eller eddikesyre ved en temperatur på mellem 25 og 150°C, fortrinsvis mellem 25 og 110°C, i et tidsrum på mellem 5 minutter og 24 timer, fortrinsvis mellem 5 minutter og 3 timer, til dannelse af en 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen IX.

#### Fremgangsmåde B

En o-halogenbenzylalkohol af formlen X, hvor R og m er som angivet for fremgangsmåden A, Y er hydrogen eller alkyl, og R' er hydrogen, alkyl eller tetrahydropranyl, omdannes til lithiumderivatet ved behandling med en alkylolithium, fortrinsvis indeholdende 1-6 carbonatomer, ved en temperatur mellem -30 og 100°C i et tidsrum på mellem 10 minutter og 12 timer i et opløsningsmiddel såsom ether, hexan eller tetrahydrofuran. Alternativt kan en o-halogenbenzylether af formlen X omdannes til lithiumderivatet eller Grignard-reagenset på sædvanlig måde. Det opnåede lithium-o-lithiobenzalkoxid, o-lithiobenzyletheren eller Grignard-reagenset får derefter lov til at reagere

med en cycloazalkanon IV i et tidsrum på mellem  $\frac{1}{4}$  og 24 timer under reaktionsbetingelser, der er almindeligt anvendte til denne type reaktioner, f.eks. ved en temperatur på mellem  $-80$  og  $100^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis mellem  $-80$  og  $20^{\circ}\text{C}$ , i et opløsningsmiddel såsom ether, tetrahydrofuran eller hexan til dannelselse af en o-hydroxyalkylphenylcycloazalkanol eller en ether deraf af formlen XI.

Denne o-hydroxyalkylphenylcycloazalkanol eller dens ether XI cycliseres derefter til en 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen XIII ved syrebehandling som beskrevet for fremgangsmåden A.

De for fremgangsmåderne A og B angivne trin kan som angivet suppleres med en række yderligere trin, der nedenfor er betegnet som trin C-J.

#### Trin C

En N-benzyl-1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen XII, hvori  $R^1$  er  $\text{CH}_2\text{PhR}$ , hydrogeneres ved et tryk på 1-15 atm med en katalysator såsom palladium på kul i et opløsningsmiddel såsom ethanol, eddikesyre eller vand i nærværelse af en syre såsom saltsyre eller perchlorsyre ved en temperatur på mellem 25 og  $100^{\circ}\text{C}$ , indtil hydrogen-optagelsen er ophørt, hvorved der fås den tilsvarende 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] XIII.

#### Trin D

En 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen XIII kan fremstilles ved behandling af en N-substitueret 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] XII med et chlorformiat, f.eks. et alkyl- eller phenylchlorformiat, ved en temperatur på  $25-125^{\circ}\text{C}$  i et tidsrum på mellem  $\frac{1}{4}$  og 24 timer i et opløsningsmiddel såsom toluen eller benzen til dannelselse af den tilsvarende N-alkoxycarbonyl- eller N-phenyloxycarbonyl-1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan], som derefter behandles med en base såsom natrium- eller kaliumhydroxid i et opløsningsmiddel såsom vand eller ethanol eller med en syre såsom hydrogenbromid i eddikesyre i mellem  $\frac{1}{4}$  og 24 timer ved en temperatur på mellem 25 og  $125^{\circ}\text{C}$ .

#### Trin E

En N-usubstitueret 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] XIII, opnået som trin C og D, kan omsættes med et alkanoylchlorid eller -anhydrid, aroylchlorid eller -anhydrid, aralkanoylchlorid, alkylhalogenid, alkenylhalogenid, cycloalkanoylhalogenid, aral-

kylhalogenid eller aroylalkylhalogenid til dannelse af det tilsvarende N-alkanoyl-, N-aroyl-, N-aralkanoyl-, N-alkyl-, N-alkenyl-, N-cycloalkanoyl-, N-aralkyl- eller N-aroylalkyl-derivat.

#### Trin F

De i trinene D og E opnåede N-alkoxycarbonyl-, N-aryloxycarbonyl-, N-alkanoyl-, N-cycloalkylcarbonyl-, N-aroyl- eller N-aralkanoyl-1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan]'er kan reduceres med et reagens som f.eks. lithiualuminiumhydrid til de tilsvarende N-alkyl-, N-cycloalkylalkyl- eller N-aralkanyl-1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan]'er.

#### Trin G

En N-substitueret-1,3-dihydro-3-hydroxyspiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen VII opvarmes med en alifatisk monoalkohol under syrekatalyse, f.eks. i nærværelse af saltsyre under de normale betingelser for en reaktion af denne type til tilvejebringelse af den tilsvarende ether af formlen XII.

#### Trin H

En N-substitueret 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen XII, hvori R er alkoxy, opvarmes med en syre, f.eks. hydrogenbromid eller aluminiumtribromid, under de normale betingelser for hydrolysereaktioner til dannelse af den tilsvarende hydroxyforbindelse.

#### Trin I

En 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen XII, hvori R er methoxy, kan spaltes til den tilsvarende forbindelse af formlen XII, hvori R er hydroxy, ved opvarmning med natriumthioethoxid i nærværelse af et opløsningsmiddel.

#### Trin J

En N-substitueret 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen XII, hvori Y er hydrogen, behandles med alkyllithium indeholdende 1-6 carbonatomer i et opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran ved en temperatur på mellem  $-50$  og  $50^{\circ}\text{C}$  i et tidsrum fra nogle få minutter til flere timer til dannelse af det tilsvarende lithiumberi-

vat, som derefter alkyleres in situ ved temperaturer mellem -25 og 50°C i et tidsrum på mellem nogle minutter og 24 timer til dannelse af den tilsvarende forbindelse, hvori Y er alkyl.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnåede forbindelser er anvendelige til behandling af depressioner hos pattedyr, således som det er påvist gennem deres evne til at hæmme tetrabenzazin-induceret depression hos mus (International Journal of Neuropharmacology, 8, 73, 1969), hvilket er en standardprøve for anvendelige antidepressant-egenskaber. Således er f.eks. de mindste effektive doser (MED), ved hvilken de nedenfor anførte forbindelser hæmmer ptosis af tetrabenzazin-induceret depression hos mus, som følger:

	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'-ethyl-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-fluorphenylspiro[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-fluor-3-p-fluorphenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	0,8
1,3-dihydro-6-methoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	0,3
1,3-dihydro-3-p-fluorphenyl-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	1,4
1,3-dihydro-3-p-methoxyphenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	2,0

1,3-dihydro-1',3-dimethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-  
-piperidin]-hydrobromid 9,5

Forbindelserne af formlen XII og deres salte er endvidere anvendelige som tranquilizers på grund af deres depressive virkning på pattedyrs centralnervesystem. Denne aktivitet er konstateret ved museiagttagelsesprøven, der er en standard-prøve for CNS-depressive midler (Psychopharmacologia, 9, 259, 1966). Således er f.eks. den mindste effektive dosis (MED), ved hvilken 1,3-dihydro-1'-(2-phenylethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] viser signifikante virkninger på opførsel og refleks-undertrykkelse sammen med muskel-afslapning, 20 mg/kg, og målt på lignende måde, er MED-værdierne for andre forbindelser følgende:

	<u>MED,</u> <u>mg/kg</u>
1,3-dihydro-1'-[3-(4-fluorbenzoyl)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-fluorphenyl)spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]	25,0

Anvendeligheden af forbindelserne som tranquilizers er også påvist gennem deres evne til hos mus at hæmme raseri frembragt ved elektrisk stød i fodderne (Arch. Int. Pharmacodynam. et de Therap., 142, 30, 1963) og til at antagonisere toksiciteten af amfetamin i aggressionssituationer (J. Pharmacol. Exp. Therap., 87, 214, 1946). Således vil ved doser på 3 og 10 mg/kg af henholdsvis 1,3-dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] og 1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] 50% af musene blive beskyttet mod med stød i fødderne frembragt raseri, og doser på 27, 0,9 og 1,0 mg/kg af henholdsvis 1,3-dihydro-

-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-dihydro-1'-[3-(4-fluorbenzoyl)propyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] og 1,3-dihydro-1'-(2-phenethyl)-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] vil antagonisere amfetamin-toksiciteten hos 50% af musene. Disse data viser, at de her omhandlede 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran]'er er anvendelige som tranquilizers til pattedyr, når de indgives i mængder på mellem 0,1 og 50 mg pr. kg legemsvægt pr. dag.

Forbindelserne af formlen XII og deres salte er også anvendelige som analgetika på grund af deres evne til at lindre smerter hos pattedyr. Anvendeligheden som analgetika er påvist ved museforsøg med phenyl-o-quinon-inducerede smertevridninger, der er en standard-prøve for analgetika, (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729, 1957). Således fås der f.eks. en hæmning af smertevridningen på ca. 50% med en dosis på 8,4 mg/kg af 1,3-dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], og samme effektivitet fås med doser på 14,5 mg/kg og 10,5 mg/kg af 1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] og 1,3-dihydro-1'-[3-(4-fluorbenzoyl)propyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]. Doser på 50 mg/kg af 1,3-dihydro-1'-ethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-dihydro-1',3-dimethyl-3-hydroxyspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin], 1,3-dihydro-3-hydroxy-1'-(phenylethyl)-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] og 1,3-dihydro-1'-ethoxycarbonyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] giver vridningshæmninger på henholdsvis 79%, 51%, 56%, 57%, 47% og 52%. Til sammenligning kan anføres, at de kendte analgetika aspirin og propoxyphen-hydrochlorid giver hæmninger på henholdsvis 34% og 50% med doser på 60 mg/kg og 28 mg/kg. Disse data viser, at de her omhandlede 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran]'er er anvendelige til lindring af smerter hos pattedyr, når de indgives i mængder fra 1 til ca. 50 mg pr. kg legemsvægt pr. dag.

Forbindelserne af formlen XII og deres salte kan indgives ad en hvilken som helst hensigtsmæssig vej, f.eks. oralt, intramuskulært, intravenøst, subkutant eller intreperitonealt. Den foretrukne indgivningsmåde er oral, f.eks. sammen med et indifferent fortyndingsmiddel eller en spiselig bærer eller i gelatinekapsler eller tabletter.

Til oral terapeutisk anvendelse kan forbindelserne inkorporeres sammen med hjælpestoffer og anvendes i form af tabletter, pastiller, kapsler, eliksirer, suspensioner, sirupper, oblater eller tyggegummi. Disse præparater bør indeholde mindst 0,5% aktiv forbindelse, men indholdet kan variere afhængende af den specielle form og kan hensigtsmæssigt ligge mellem 7 og ca. 70 vægtprocent af enheden. Mængden af aktiv forbindelse i sådanne præparater skal selvfølgelig være således, at der fås en passende dosis. Foretrukne præparater fremstilles således, at en oral dosisenhed indeholder mellem 10 og 200 mg aktiv forbindelse.

Tabletterne, pillerne, kapslerne, oblaterne og de andre præparater kan også indeholde et bindemiddel såsom tragcanth-gummi eller gelatine, et hjælpestof såsom stivelse eller lactose, et disintegreringsmiddel såsom alginsyre eller kartoffelstivelse og et smøremiddel såsom magnesiumstearat, og desuden kan der tilsættes et sødemiddel såsom saccharose eller saccharin eller et aromastof såsom pebermynte, methylsalicylat eller orange-aroma. Når formen for enhedsdosen er en kapsel, kan den foruden de nævnte stoffer indeholde en flydende bærer såsom en olie. Andre former for enhedsdoser kan indeholde forskellige andre materialer, der modificerer enhedsdosens fysiske form, f.eks. forskellige overtræk. Således kan tabletter eller piller være overtrukket med sukker eller shellak eller begge dele. En sirup kan foruden de aktive forbindelser indeholde saccharose som sødemiddel og visse konserveringsmidler, farvestoffer og aromastoffer. De stoffer, der anvendes til fremstilling af disse forskellige præparater, må selvfølgelig være farmaceutisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mængder.

De følgende eksempler skal tjene til nærmere illustrering af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 11,3-Dihydro-3-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4']-  
-piperidin]

a) En blanding af 400 g o-brombenzoesyre, 230 g thionylchlorid og 1 ml dimethylformamid opvarmes langsomt til tilbagesvalings-temperatur og holdes derefter i 1 time under tilbagesvaling. Derefter afdestilleres overskud af thionylchlorid under formindsket tryk, og remanensen opløses i 1 liter dichlormethan. Den herved fremkomne opløsning sættes dråbevis under omrøring til en opløsning af 520 g 2-amino-2-methylpropanol i 1 liter dichlormethan afkølet til 0°C, og blandingen omrøres i 2 timer ved 0°C, hvorefter den filtreres. Det faste stof lufttørres, omrøres i 1 time i 2 liter varmt vand, filtreres igen, vaskes med rigeligt vand og lufttørres, hvorved der fås 2-brom-N-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl)benzamid som et gråligvidt fast stof med smp. 142-145°C.

b) Til 200 ml kold (0°C) omrørt thionylchlorid sættes i løbet af 15 minutter 254 g 2-brom-N-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl)benzamid, og opløsningen omrøres ved 0°C i 1/2 time og ved stuetemperatur i 12 timer, hvorefter den hældes ud i 1,5 liter ether. Det herved udskilte faste stof samles, vaskes med ether, tørres og sættes derefter ved 0°C til 1 liter 20%'s vandig natriumhydroxid-opløsning. Blandingen ekstraheres med ether, og ether-opløsningen tørres over kaliumcarbonat og inddampes til en olie. Omkrystallisation fra hexan giver farveløse krystaller af 2-(2-bromphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin med smp. 39-40°C.

c) Der fremstillet et Grignard-reagens ved dråbevis tilsætning af en opløsning af 53,3 g 2-(2-bromphenyl)-4,4-dimethyl-2-oxazolin i 500 ml vandfri tetrahydrofuran til en tilbagesvalet og omrørt blanding af 6,2 g magnesiumspåner og 100 ml tetrahydrofuran. Undertiden er en initiering med iodkrystaller nødvendig. Efter tilsætningen opvarmes blandingen under tilbagesvaling i 2 timer, hvorefter der dråbevis tilsættes 25 ml 1-methyl-4-piperidon i 25 ml tetrahydrofuran, og opløsningen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer, hvorpå den får lov at køle til stuetemperatur. Derefter tilsættes ca. 25 ml mættet vandig ammoniumchlorid-opløsning, blandingen filtreres og det faste stof vaskes med benzen. Den samlede organiske opløsning vaskes med vand og mættet vandig natriumchlorid-opløsning, tørres over kaliumcarbonat og inddampes til en olie. Krystallisation fra ethanol giver

farveløse krystaller af 4-[2-(4,4-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)phenyl]-4-hydroxy-1-methylpiperidin med smp 162-163°C.

d) En opløsning af 6,0 g 4-[2-(4,4-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)phenyl]-4-hydroxy-1-methylpiperidin i 70 ml 3N saltsyre opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer, hvorpå den køles til 0°C og gøres basisk med natriumhydroxid. Blandingen ekstraheres derefter med chloroform, og chloroform-opløsningen tørres over kaliumcarbonat og inddampes til et fast stof. Omkrystallisation fra benzen giver farveløse krystaller af 1,3-dihydro-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on med smp 147-148°C.

e) En opløsning af 2,20 g 1,3-dihydro-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on i 60 ml tør tetrahydrofuran sættes dråbevis i løbet 15 minutter til 12 ml kold omrørt 2M phenyllithium i benzen/ether. Opløsningen omrøres ved 0°C i 1 time og derefter ved stuetemperatur i 1 time, hvorpå den fortyndes med vand og ekstraheres med benzen. Benzen-opløsningen tørres over vandfrit kaliumcarbonat og inddampes til en olie. Triturering med ether efterfulgt af en omkrystallisation fra ethanol giver farveløse krystaller med smp 182-183°C.

Analyse

ber.f.  $C_{19}H_{21}NO_2$ : C = 77,62%, H = 7,17%, N = 4,74%  
 fundet : C = 77,45%, H = 7,34%, N = 4,84%.

#### Eksempel 2

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

En opløsning af 8,5 g 1,3-dihydro-3-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 1) i 150 ml tetrahydrofuran sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til en omrørt suspension af 2,0 g lithialuminiumhydrid i 150 ml vandfri tetrahydrofuran. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter og derefter ved 50°C i 1 time, hvorpå den køles, fortyndes forsigtigt med vand og ekstraheres med chloroform. Chloroform-opløsningen tørres over kaliumcarbonat og inddampes til et fast stof. Omkrystallisation fra benzen giver farveløse krystaller af 4-hydroxy-4-( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenyl-2-tolyl)-1-methylpiperidin med smp 190-191°C.

En opløsning af 4,4 g 4-hydroxy-( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenyl-2-tolyl)-1-methylpiperidin, 30 ml iseddike og 7,5 ml koncentreret saltsyre opvarmes under tilbagesvaling i 10 minutter, hvorpå den køles til 0°C, fortyndes med vand, gøres basisk med natriumhydroxid og ekstraheres med chloroform. Chloroform-opløsningen tørres over kaliumcarbonat og

inddampes til et fast stof. Omkrystallisation fra hexan giver farveløse krystaller af 1,3-dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4-piperidin] med smp 123-124°C. Hydrochlorid-saltet smelter ved 255°C.

Analyse

ber.f.  $C_{19}H_{21}NO$ : C = 81,68%, H = 7,58%, N = 5,01%  
fundet : C = 81,73%, H = 7,65%, N = 5,02%.

Eksempel 3-20

I de følgende lige og ulige nummererede eksempler er fremgangsmåden den samme som i henholdsvis eksempel 1 og eksempel 2. Sammensætningen og strukturen af udgangsforbindelserne I og IV, mellemprodukterne II, III, V, VI og VIII og slutprodukterne VII (ulige nummererede eksempler) og IX (lige nummererede eksempler) er angivet i tabel I og gengivet ved formlerne I-IX i det efterfølgende reaktionsskema.

Tabel I

<u>Ex</u>	<u>R</u>	<u>m</u>	<u>X</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>n</u>	<u>n'</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>Y</u>	<u>Smp. °C</u>
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	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pOCH <sub>3</sub>	OH	123-124
10	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pOCH <sub>3</sub>	H	127-128
11	H	-	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	OH	60; ·HCl, 178
12	H	-	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	H	olie; ·HCl, 235-237
13	5-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	OH	70
14	5-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	Ph-pF	H	olie
15	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	CH <sub>3</sub>	OH	157-158
16	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	CH <sub>3</sub>	H	·oxalate 165-166
17	H	-	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	CH <sub>3</sub>	OH	126-127
18	H	-	Br	CH <sub>2</sub> Ph	2	2	CH <sub>3</sub>	H	74-76
19	H	-	Br	CH <sub>2</sub> Ph	3	1	Ph	OH	olie
20	H	-	Br	CH <sub>2</sub> Ph	3	1	Ph	H	82-84

Eksempel 211,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin

Til en kold ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) omrørt opløsning af 30 g o-brombenzhydrol, 85 ml vandfri tetrahydrofuran og 21 ml hexan sættes i løbet af  $1\frac{1}{4}$  time 131 ml 2,0 M n-butyllithium i hexan. Efter 3 timers forløb tilsættes en opløsning af 14,8 g 1-methyl-4-piperidon i 50 ml tetrahydrofuran i løbet af 10 minutter ved  $-15^{\circ}\text{C}$ . Blandingen omrøres ved  $-15^{\circ}\text{C}$  i 2 timer og ved stuetemperatur i 15 timer, hvorefter den behandles med mættet vandig ammoniumchlorid-opløsning. Lagene adskilles, og det faste stof, der udskilles i den organiske fase, samles. Omkrystallisation fra toluen giver farveløse krystaller af 4-hydroxy-4-( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenyl-2-tolyl)-1-methylpiperidin med smp  $190-191^{\circ}\text{C}$ .

En opløsning af 89 g 4-hydroxy-4-( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenyl-2-tolyl)-1-methylpiperidin og 400 ml 88%`s myresyre opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer, hvorpå den køles og fortyndes med vand, gøres basisk med natriumhydroxid og ekstraheres med chloroform. Chloroform-opløsningen tørres over magnesiumsulfat og inddampes til et fast stof. Omkrystallisation fra hexan giver farveløse krystaller af 1,3-dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] med smp  $123-124^{\circ}\text{C}$ .

Eksempel 22-33

Sammensætningen og strukturen af forbindelsen XII fra eksempel 21 og for forbindelserne XII fra eksemplerne 22-33 der fremstilles på samme måde, samt sammensætningen og strukturen af udgangsforbindelserne X og af mellemprodukterne XI er angivet i tabel II og vist i det efterfølgende reaktionsskema.

Tabel II

<u>Eks.</u>	<u>R</u>	<u>m</u>	<u>X</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>n</u>	<u>n<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>Y</u>	<u>Smp. °C</u>
21	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	123-124
22	5-CH <sub>3</sub> O	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	78-80
23	6-CH <sub>3</sub> O	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	82-85
24	5,6-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	2	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph	H	165-168
25	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pOCH <sub>3</sub>	H	127-128
26	6-F	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pF	H	134-135
27	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pF	H	126-127
28	H	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	1	Ph	H	112-113
29	H	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	.HCl 250-258, dec.
30	H	1	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-m,p(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	H	67-71
31	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-pCH <sub>3</sub>	H	135-136
32	H	-	Br	CH <sub>2</sub> Ph	3	1	Ph	H	82-84
33	H	-	Br	CH <sub>3</sub>	2	2	Ph-mF	H	81-84

Tabel II - Udgangsforbindelser

Friedel-Crafts-acylering af m-bromanisol med benzoylchlorid og p-fluorbenzoylchlorid giver henholdsvis 2-brom-4-methoxybenzophenon med smp 83-84°C og 2-brom-4'-fluor-methoxybenzophenon med smp 79-81°C, og disse forbindelser reduceres med natriumborhydrid til 2-brom-4-methoxybenzhydrol med kgp 160°C (0,05 mm Hg) og 2-brom-4'-fluor-4-methoxybenzhydrol, der er en væske. Acylering af benzen med 2-brom-5-chlorbenzoylchlorid, 2-brom-4,5-methylenedioxybenzoylchlorid og 2-brom-4,5-dimethoxybenzoylchlorid giver 2-brom-5-chlorbenzophenon, 2-brom-4,5-methylen-dioxybenzophenon og 2-brom-4,5-dimethoxybenzophenon (smp. 76-77°C), der reduceres med natriumborhydrid til 2-brom-5-chlorbenzhydrol, 2-brom-4,5-methylenedioxybenzhydrol og 2-brom-4,5-dimethoxybenzhydrol (smp 83-85°C). Acylering af anisol med 2-brombenzoylchlorid giver 2-brom-4'-methoxybenzophenon (smp 93-95°C), der reduceres til 2-brom-4'-methoxybenzhydrol med smp 64-65°C. Omsætning af 2-brom-4-methylbenzaldehyd med phenylmagnesiumbromid giver 2-brom-4-methylbenzhydrol.

Tilsætning af o-tolylmagnesiumbromid, p-chlorphenyl-magnesiumbromid, p-trifluormethylphenylmagnesiumbromid, 3,4-methylenedioxyphenyllithium, 3,4-dimethoxyphenyllithium, p-tolylmagnesiumbromid, m-fluorphenylmagnesiumbromid og p-fluorphenylmagnesiumbromid til 2-brombenzaldehyd giver henholdsvis 2-brom-2'-methylbenzhydrol, 2-brom-4'-chlorbenzhydrol, 2-brom-4'-trifluormethylbenzhydrol (kgp 125°C, 0,2 mm Hg), 2-brom-3',4'-methylenedioxybenzhydrol, 2-brom-3',4'-dimethoxybenzhydrol, 2-brom-4'-methylbenzhydrol, (kgp 145°C, 0,25 mm Hg), 2-brom-3'-fluorbenzhydrol og 2-brom-4'-fluorbenzhydrol (smp 77-79°C). Desuden giver tilsætning af p-fluorphenylmagnesiumbromid til 2-brom-4-fluorbenzaldehyd 2-brom-4,4'-difluorbenzhydrol med smp 78-80°C, og 2-brom-4-fluorbenzaldehydet fremstilles ved chromtrioxid-oxidation af 2-brom-4-fluortoluen efterfulgt af en hydrolyse af det som mellemprodukt dannede acetal-diacetat.

Friedel-Crafts-acylering af 3-bromfluorbenzen med benzoylchlorid og p-fluorbenzoylchlorid giver henholdsvis 2-brom-4-fluorbenzophenon (kgp 111-114°C, 0,05 mm Hg) og 2-brom-4,4'-difluorbenzophenon, og disse forbindelser reduceres til 2-brom-4-fluorbenzhydrol og 2-brom-4,4'-difluorbenzhydrol (smp 78-80°C).

Tilsætning af methyllithium til 2-brombenzophenon giver 2-bromphenylmethylphenylcarbinol, og tilsætning af methylmagnesiumiodid til methyl-o-brombenzoat giver 2-bromphenyldimethylcarbinol.

Eksempel 341,3-Dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

En opløsning af 152 g 2-brombenzhydrol, 1 liter methanol og 45 ml koncentreret saltsyre opvarmes under tilbagesvaling i 24 timer, hvorpå den køles, omrøres med 100 g kaliumcarbonat, filteres og destilleres, hvorved der fås 2-brombenzhydrylmethylether med kgp 126-128°C ved 0,7 mm Hg.

Til en kold (-60°C) omrørt opløsning af 2-brombenzhydrylmethylether i 38 ml tetrahydrofuran og 14 ml hexan sættes langsomt 53 ml 2,1 M n-butyllithium i hexan. Efter 2 timers forløb tilsættes dråbevis en opløsning af 10,7 g 1-methyl-4-piperidon i 15 ml tetrahydrofuran, og suspensionen omrøres ved -60°C i 3 timer og ved stuetemperatur i 15 timer. Derpå tilsættes is og vand, og blandingen ekstraheres med chloroform. Chloroform-opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes, hvorved der fås en blanding af 4-hydroxy-4-( $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -phenyl-2-tolyl)-1-methylpiperidin og benzhydrolmethylether. Denne olie opvarmes under tilbagesvaling i 30 minutter i 240 ml eddikesyre indeholdende 60 ml saltsyre. Fortynding med vand og tilsætning af natriumhydroxid i overskud bevirker udfældning af et fast stof. Omkrystallisation fra hexan giver 1,3-dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] med smp 123-124°C.

Eksempel 351'-Benzyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin]

På den i eksempel 34 beskrevne måde, men ved anvendelse af N-benzyl-3-pyrrolidon i stedet for 1-methyl-4-piperidon fås en bleg gul olie, der krystalliserer ved henstand under dannelse af rhombiske krystaller af den i overskriften nævnte forbindelse, der efter omkrystallisation fra lavt kogende petroleumsether smelter ved 85-87°C.

Analyse

ber.f.  $C_{24}H_{23}NO$ : C = 84,41%, H = 6,78%, N = 4,10%  
fundet : C = 84,15%, H = 6,91%, N = 4,13%.

Eksempel 361'-Benzyl-1,3-dihydro-3-p-tolylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

A. Ved behandling af 2-brom-4'-methylbenzhydrol på samme måde som i eksempel 34 fås 2-brom-4'-methylbenzhydrylmethylether med kgp 125°C (0,25 mm Hg).

B. På samme måde som i eksempel 35 omsættes 2-brom-4'-methylbenzhydryl-methylether med 1-benzyl-4-piperidon, hvorved der fås et hvidt pulver af den i overskriften nævnte forbindelse, som omkrystalliseret fra isopropanol smelter ved 98-99°C.

Analyse

ber.f.  $C_{26}H_{27}NO$ : C = 84,51%, H = 7,37%, N = 3,79%  
 fundet : C = 84,72%, H = 7,50%, N = 3,79%.

Eksempel 37

1'-Benzyl-1,3-dihydro-3-p-fluorphenyl-6-methoxyspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

A. Ved behandling af 2-brom-4'-fluor-4-methoxybenzhydrol på samme måde som i eksempel 34 fås 2-brom-4'-fluor-4-methoxybenzhydryl-methylether som en olie.

B. Ved omsætning af 2-brom-4'-fluor-4-methoxybenzhydryl-methylether med 1-benzyl-4-piperidon på den i eksempel 35 beskrevne måde fås den i overskriften nævnte forbindelse som et hvidt fast stof, der efter omkrystallisation fra heptan smelter ved 86-88°C.

Analyse

ber.f.  $C_{26}H_{26}FNO_2$ : C = 77,39%, H = 6,50%, N = 3,47%  
 fundet : C = 76,84%, H = 6,54%, N = 3,46%.

Eksempel 38

1'-Benzyl-1,3-dihydro-6-fluor-3-p-fluorphenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

A. Ved behandling af 2-brom-4,4'-difluorbenzhydrol som i eksempel 34 fås 2-brom-4,4'-difluorbenzhydryl-methylether med kgp 105°C (0,50 mm Hg).

B. Ved omsætning af 2-brom-4,4'-difluorbenzhydryl-methylether med 1-benzyl-4-piperidon som i eksempel 35 fås den i overskriften nævnte forbindelse som en olie.

Eksempel 39

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

En opløsning af 7,7 g 1'-benzyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 4), 40 ml benzen og 2,5 ml

ethylchlorformiat opvarmes under tilbagesvaling i 18 timer og inddampes derefter til et fast stof. Omkrystallisation fra cyclohexan giver farveløse krystaller af den i overskriften nævnte forbindelse med smp 115-119°C.

## Analyse

ber.f.  $C_{21}H_{23}NO_3$ : C = 74,75%, H = 6,87%, N = 4,15%  
fundet : C = 74,55%, H = 7,00%, N = 4,06%.

Sammensætningen og strukturen for forbindelserne IX fra eksemplerne 40-53, der fremstilles på analog måde, er anført i nedenstående tabel.

TABEL III

Eksempel	$R_m$	$R^2$	$R^1$	$n, n'$	Udg.- forb.	Smp., °C
40	H	CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 18	68-70
41	H	Ph-pF	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 12	104-106
42	H	Ph	COOPh	2,2	Eks. 2	179-183
43	H	Ph	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,1	Eks. 28	olie
44	H	Ph	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,1	Eks. 20	115-118
45	H	Ph-pCH <sub>3</sub> O	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 25	113-115
46	H	Ph	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,2		
47	6-CH <sub>3</sub> O	Ph	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 23	178-180
48	5-CH <sub>3</sub> O	Ph	COOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 22	181-185
49	5-CH <sub>3</sub> O	Ph-pF	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 14	olie
50	H	Ph-pCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 36	106-108
51	6-CH <sub>3</sub> O	Ph-pF	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 37	168-170
52	6-F	Ph-pF	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2	Eks. 38	123-126
53	H	Ph-m,p (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	COOPh	2,2	Eks. 30	170-172

Eksempel 541,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

A. En opløsning af 6,3 g 1,3-dihydro-1'-ethoxycarbonyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 39), 300 ml ethanol og 240 ml 20% vandig kaliumhydroxid-opløsning opvarmes under tilbagesvaling i 9 timer, hvorpå den køles, koncentrerer til 250 ml, fortyndes med vand og ekstraheres med chloroform. Chloroform-opløsningen tørres over kaliumcarbonat og inddampes, og remanensen omkrystalliseres fra cyclohexan, hvorved der fås farveløse krystaller med smp 119-123°C.

## Analyse

ber.f.  $C_{18}H_{19}NO$ : C = 81,48%, H = 7,22%, N = 5,28%

fundet : C = 81,55%, H = 7,56%, N = 5,12%.

Hydrochlorid-saltet smelter ved 262°C.

B. En blanding af 2,9 g 1'-benzyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 4), 0,4 g 10% palladium på kul, 20 ml 95% ethanol og 2 ml koncentreret saltsyre hydrogeneres ved 3,5 kg/cm<sup>2</sup> og 50°C. Efter at hydrogen-optagelsen er ophørt, filtreres blandingen, og filtratet inddampes. Omkrystallisation af remanensen fra cyclohexan giver farveløse krystaller med smp 119-123°C.

Sammensætningen og strukturen af forbindelserne XIII fra eksemplerne 55-67, der fremstilles på samme måde, er anført i tabel IV.

Tabel IV

Eksempel	$R_m$	$R^2$	Y	n, n'	Udg.- forb.	Smp. °C
55	H	CH <sub>3</sub>	H	2,2	Eks. 40	·HCl, 183-184
56	H	Ph-pF	H	2,2	Eks. 41	98-100
57	H	Ph	H	2,1	Eks. 43	90-95
58	H	Ph	H	3,1	Eks. 44	106-110
59	H	Ph-pCH <sub>3</sub> O	H	2,2	Eks. 45	101-103
60	H	Ph	H	3,2	Eks. 46	·HCl > 250
61	6-CH <sub>3</sub> O	Ph	H	2,2	Eks. 47	·HCl, 204-212
62	5-CH <sub>3</sub> O	Ph	H	2,2	Eks. 48	·HCl, 265-268
63	5-CH <sub>3</sub> O	Ph-pF	H	2,2	Eks. 49	·HCl, 275
64	H	Ph-pCH <sub>3</sub>	H	2,2	Eks. 50	116-117
65	6-F	Ph-pF	H	2,2	Eks. 52	111-112
66	H	Ph	OH	2,2	Eks. 3	183-184 ·HCl,
67	H	Ph-m,p (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	H	2,2	Eks. 53	212-218

Eksempel 681'-Acetyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Til en kold, omrørt opløsning af 6,0 g 1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 54), 2,4 g triethylamin og 50 ml chloroform sættes dråbevis en opløsning af 2,0 g acetylchlorid og 50 ml chloroform, og blandingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, hvorefter den vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes. Ved omkrystallisation af remanensen fra chloroform fås farveløse krystaller med smp 128-130°C.

## Analyse

ber.f.  $C_{20}H_{21}NO_2$ : C = 77,89%, H = 6,90%, N = 4,55%  
 fundet : C = 78,06%, H = 6,99%, N = 4,43%.

Sammensætningen og strukturen af forbindelserne IX fra eksemplerne 69-75, der fremstilles på samme måde, er anført nedenfor.

TABEL V

Eksempel	$R_m$	$R^2$	$R^1$	$n, n'$	Udg.- forb.	Smp. °C
69	H	Ph	$CO_2H_5$	2,2	Eks. 54	116-119
70	H	Ph	$CO_3H_7$	2,2	Eks. 54	110-112
71	H	Ph	$COCH_2Ph$	2,2	Eks. 54	174-176
72	H	Ph	$COPhCH_3$	2,2	Eks. 54	172-175
73	H	Ph	$CO-\triangleleft$	2,2	Eks. 54	133-135
74	H	Ph-pF	$CO-\triangleleft$	2,2	Eks. 56	149-152
75	H	Ph	$CO-\diamond$	2,2	Eks. 54	127-130
76	H	Ph	$CO-\triangleleft$	3,2	Eks. 60	olie

Eksempel 771,3-Dihydro-1'-ethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Til en omrørt suspension af 0,53 g lithiumaluminiumhydrid i 50 ml tetrahydrofuran sættes dråbevis en opløsning af 2,20 g 1'-acetyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 68) i 50 ml tetrahydrofuran. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer, hvorefter den køles, bratkøles forsigtigt

med vand og ekstraheres med ether. Ether-opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes til et fast stof. Omkrystallisation fra chloroform giver farveløse krystaller med smp. 113-115°C.

Analyse

ber.f.  $C_{20}H_{23}NO$ : C = 81,87%, H = 7,91%, N = 4,77%  
fundet : C = 81,76%, H = 8,10%, N = 4,62%.

Sammensætningen og strukturen af forbindelserne IX fra eksemplerne 78-86 der fremstilles på samme måde, er anført nedenfor.

Tabel IV

Eksempel	$R_m$	$R^2$	$R^1$	$n, n'$	udg.- forb.	Smp. °C
78	H	Ph	$C_3H_7$	2,2	Eks. 69	98-100
79	H	Ph	$C_4H_9$	2,2	Eks. 70	102-103
80	H	Ph	$CH_2$ ◁	2,2	Eks. 73	97-99
81	H	Ph-pF	$CH_2$ ◁	2,2	Eks. 74	·HBr, 233-235
82	H	Ph	$CH_2$ ◊	2,2	Eks. 77	119-121
83	H	Ph	$CH_2$ ◁	3,2	Eks. 76	·HCl, 203-206
84	H	Ph-pCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,2	Eks. 50	135-136
85	H	Ph	CH <sub>3</sub>	3,2	Eks. 46	88-89
86	6-CH <sub>3</sub> O	Ph-pF	CH <sub>3</sub>	2,2	Eks. 51	·HBr, 235 dec.

Eksempel 87

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

En omrørt blanding af 4,9 g 1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 54), 4,9 g  $\omega$ -chlor-p-fluorbutyrophe-non-ethylenketal, 10 g kaliumcarbonat og 50 ml butanol opvarmes under tilbagesvaling i 46 timer, hvorpå den filtreres. Filtratet inddampes til en olie, der omrøres med 50 ml 3N saltsyre og 50 ml ethanol, hvorefter blandingen gøres basisk med natriumhydroxid og ekstraheres med benzen. Benzen-opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes, og remanensen omkrystalliseres fra ether, hvorved der fås farveløse krystaller med smp 137-138°C.

## Analyse

ber.f.  $C_{28}H_{28}FNO_2$ : C = 78,30%, H = 6,57%, N = 3,26%

fundet : C = 78,28%, H = 6,59%, N = 3,12%

Sammensætningen og strukturen af forbindelserne IX fra eksemplerne 88-96, der fås på samme måde, er anført i tabel VII, hvortil skal bemærkes, at hydrolysetrinnet i eksempel 87 udelades, når alkyleringsmidlet ikke indeholder nogen ketalgruppe.

TABEL VII

<u>Eks.</u>	<u>R<sub>m</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>n, n'</u>	<u>Smp., °C</u>	<u>Udg.- forb. eks.</u>	<u>Alkylerings- middel</u>
88	H	Ph	$-(CH_2)_3CH-(PhF)_2$	2,2	HCl, 185-190	54	$Cl(CH_2)_3CH-(PhF)_2$
89	H	CH <sub>3</sub>	$-(CH_2)_3CH-(PhF)_2$	2,2	167-170	55	$Cl(CH_2)_3CH-(PhF)_2$
90	H	Ph	$-CH_2CH=C(CH_3)_2$	2,2	119-121	54	$BrCH_2CH=C(CH_3)_2$
91	H	Ph	$-CH_2CH=CH_2$	2,2	129-131	54	$BrCH_2CH=CH_2$
92	H	Ph	$-CH_2CH_2O-CH-Ph_2$	2,2	olie	54	$ClCH_2CH_2OCH-Ph_2$
93	H	Ph	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,2	121-124	54	CH <sub>3</sub> CHICH <sub>3</sub>
94	H	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph	2,2	89-92	54	Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph
95	H	Ph	CH <sub>2</sub> CH=CHPh	2,2	142-144	54	BrCH <sub>2</sub> CH=CHPh
96	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> ◁	2,2	196-199	55	BrCH <sub>2</sub> ◁

Eksempel 971'-Benzyl-1,3-dihydro-3,5-dimethoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

En opløsning af 1'-benzyl-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-methoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (fremstillet som beskrevet i eksempel 1) i methanol og indeholdende en katalytisk mængde methanolisk hydrogenchlorid opvarmes under tilbagesvaling, hvorefter den køles, gøres basisk med natriumhydroxid og fortyndes med vand. Blandingen ekstraheres med ethylacetat, og ethylacetat-opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes til et fast stof. Omkrystallisation fra acetone/vand giver farveløse krystaller med smp. 129-133°C.

Analyse

ber.f.  $C_{27}H_{29}NO_3$ : C = 78,03%, H = 7,05%, N = 3,37%  
fundet : C = 78,15%, H = 7,12%, N = 3,23%.

Eksempel 981,3-Dihydro-3-(4-hydroxyphenyl)-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

En opløsning af 3,5 g 1,3-dihydro-3-(4-methoxyphenyl)-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 10) i 20 ml 48%<sup>s</sup> hydrogenbromid opvarmes under tilbagesvaling, hvorefter den køles, fortyndes med vand, neutraliseres med natriumbicarbonat og ekstraheres med chloroform. Chloroform-opløsningen tørres over magnesiumsulfat og inddampes til en olie. Triturering med ether giver krystaller, der smelter ved 132°C under sønderdeling. Omkrystallisation hæver smeltepunktet til 273°C (dec.)

Eksempel 991,3-Dihydro-6-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

På den i eksempel 98 beskrevne måde giver 1,3-dihydro-6-methoxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 23) et svagt lyserødt fast stof med smp 207-212°C.

Analyse

ber.f.  $C_{19}H_{21}NO_2$ : C = 77,25%, H = 7,18%, N = 4,74%  
fundet : C = 77,05%, H = 7,23%, N = 4,74%.

Eksempel 1001,3-Dihydro-5-hydroxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

På den i eksempel 98 beskrevne måde giver 1,3-dihydro-5-methoxy-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 24) et creamfarvet fast stof med smp 193-200°C.

## Analyse

ber.f.  $C_{19}H_{21}NO_2$ : C = 77,25%, H = 7,18%, N = 4,74%  
 fundet : C = 77,00%, H = 7,40%, N = 4,66%.

Eksempel 1011,3-Dihydro-6-hydroxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

En suspension af 2,0 g 1,3-dihydro-6-methoxy-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 61) og 32 ml 48%<sup>s</sup> hydrogenbromid-opløsning opvarmes til tilbagesvalingstemperatur, hvorved der udskilles et hydrogenbromid-salt som et krystallinsk stof. Blandingen hældes ud i is/vand under omrøring, bundfaldet samles ved filtrering, og filterkagen vaskes med vand og tørres. Omkrystallisation fra ethanol giver farveløse krystaller, der smelster ved 274-276°C under sønderdeling.

## Analyse

ber.f.  $C_{18}H_{19}NO_2, HBr$ : C = 59,67%, H = 5,58%, N = 3,87%, Br = 22,06%  
 fundet : C = 59,83%, H = 5,64%, N = 3,95%, Br = 21,86%.

Eksempel 1021,3-Dihydro-1'-[4-p-fluorphenyl]-3-hydroxybutyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Ved behandling med natriumborhydrid i methanol giver 1,3-dihydro-1'-[3-(p-fluorbenzoyl)-propyl]-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 87) en gul olie. Ved triturering af denne olie med en blanding af ether og petroleumsether fås hvide krystal-

ler, der ved omkrystallisation fra ethanol giver et hvidt krystallinsk stof med smp. 151-154°C.

Analyse

ber.f.  $C_{28}H_{30}FNO_2$ : C = 77,93%, H = 7,01%, N = 3,25%  
fundet : C = 77,78%, H = 7,07%, N = 3,19%.

#### Eksempel 103

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

En blanding af 1,0 g 1,3-dihydro-3-p-methoxyphenyl-1'-methylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 10), 1,0 g af en 57%<sup>s</sup> natriumhydrid-dispersion og dimethylformamid omrøres under nitrogen, og til den omrørte blanding sættes hurtigt 2,0 ml ethanthiol. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling under nitrogen i 4 timer, hvorpå den afkøles, hældes ud i is/vand og syrnes med 1N saltsyre. Produktet samles, tørres og opløses i kogende dimethylsulfoxid, og opløsningen filtreres. Ved køling udskilles små farveløse krystaller, der smelter ved 273°C under sønderdeling.

Analyse

ber.f.  $C_{19}H_{21}NO_2$ : C = 77,26%, H = 7,17%, N = 4,74%  
fundet : C = 76,28%, H = 7,33%, N = 4,71%.

#### Eksempel 104

#### 1'-Benzyl-1,3-dihydro-3,3-diphenylspiro[isobenzofuran-1,3'-piperidin]

Omsætning af 1'-benzyl-1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-on med et stort overskud af phenyllithium på den i eksempel 1 beskrevne måde giver gråligthvide krystaller med smp 144-146°C.

Analyse

ber.f.  $C_{31}H_{29}NO$ : C = 86,27%, H = 6,77%, N = 3,25%  
fundet : C = 86,22%, H = 7,09%, N = 3,21%.

Eksempel 105(-)-1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Til en omrørt opløsning af en blanding af 0,80 g 1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 54) og 3 ml methanol sættes en opløsning af 1,16 g di-(p-toluoyl)-d-vinsyre i 6 ml methanol. Opløsningen inddampes til tørhed, og remanensen omkrystalliseres tre gange fra methanol/vand, hvorved der fremkommer farveløse krystaller. Disse krystaller opløses i methanol og behandles med overskud af vandig natriumhydroxid-opløsning, hvorefter blandingen ekstraheres med ether, og ether-opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes til en olieagtig remanens. Omkrystallisation fra cyclohexan giver gråligthvide krystaller med smp 99-107°C og  $[\alpha]_D^{25} = 126,0^\circ$  (c = 1,35, MeOH).

Eksempel 106(+)-1,3-Dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

Denne forbindelse, der har smp 104-112°C og  $[\alpha]_D^{25} = +134,4^\circ$  (c = 1,35, MeOH), fremstilles ud fra 1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 54) og di-(p-toluoyl)-l-vinsyre på den i eksempel 105 beskrevne måde eller udvindes fra de vandig/methanoliske moderlunde i eksempel 105.

Eksempel 1071,3-Dihydro-1',3-dimethyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]

En opløsning af 1,4 g 1,3-dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 2) i 20 ml tetrahydrofuran køles til -50°C og behandles dråbevis med 4 ml butyllithium i hexan. Omrøringen fortsættes i 30 minutter under nitrogen, og derefter sættes der til opløsningen langsomt 900 mg dimethylsulfat i 10 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrøres ved -10°C i 1 time og natten over ved stuetemperatur. Derpå tilsættes is, blandingen ekstraheres med ether, og den organiske opløsning inddampes til en olie. Denne olie omdannes til hydrobromid-saltet, der ved omkrystallisation fra ethylacetat giver krystaller med smp 122-125°C.

Analyse

ber.f.  $C_{20}H_{23}NO \cdot HBr$ : C = 64,17%, H = 6,46%, N = 3,74%, Br = 21,35%  
fundet : C = 64,27%, H = 6,68%, N = 3,42%, Br = 20,98%

Sammensætningen og strukturen af forbindelser XII fra eksemplerne 108-110 der fås på samme måde ud fra 1,3-dihydro-1'-methyl-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin] (eksempel 2), er anført i tabel IX.

TABEL IX

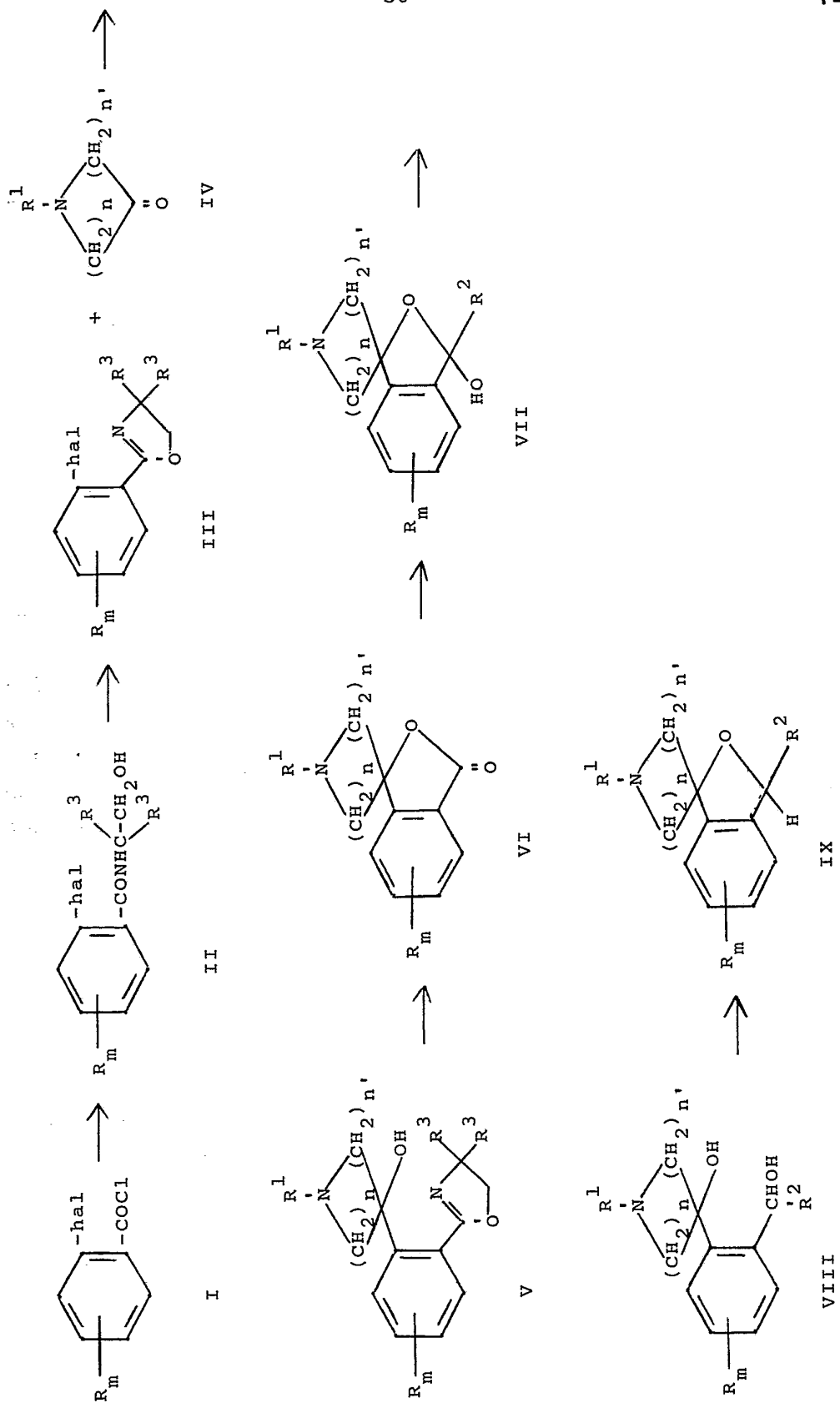
<u>Eks.</u>	<u>R<sub>m</sub></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>Y</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>n, n'</u>	<u>Smp., °C</u>	<u>Alkylerings- middel</u>
108	H	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2,2	107-108	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
109	H	Ph	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2,2	205-206, dec.	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
110	H	Ph	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	2,2	203-204, dec.	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

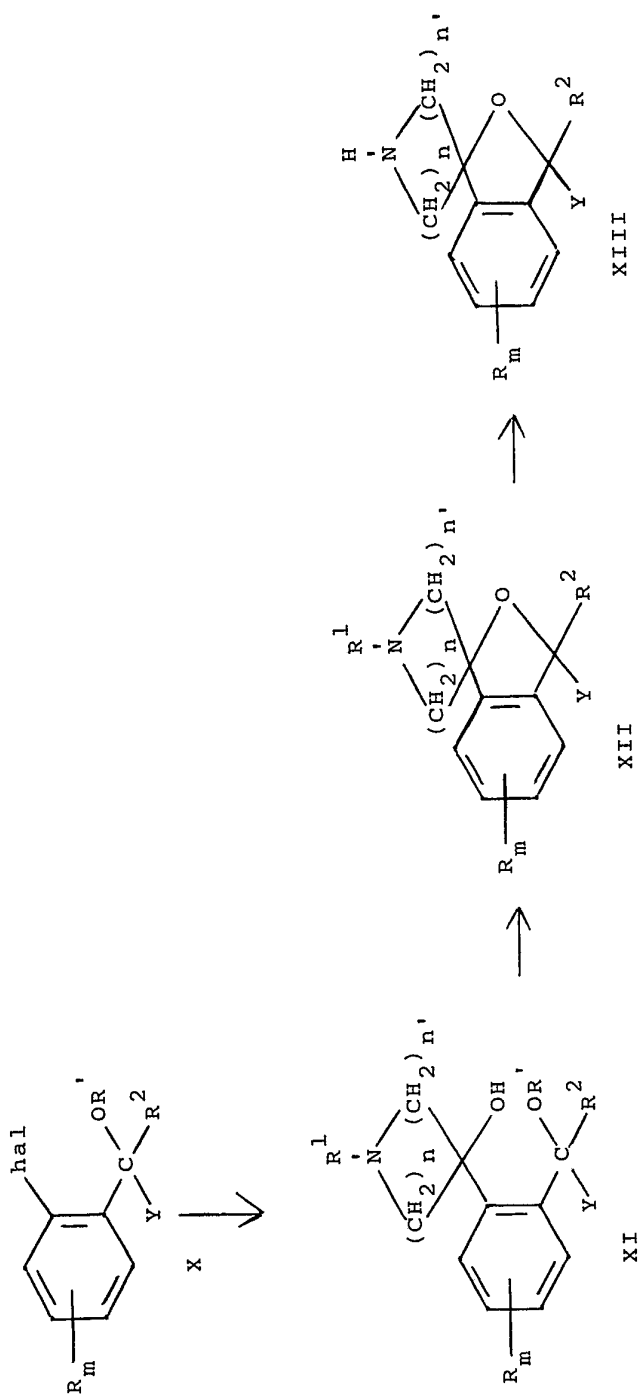
Eksempel 1111'-Cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin]

Omsætning af 1,3-dihydro-3-phenylspiro[isobenzofuran-1,3'-pyrrolidin] med cyclopropylcarbonylchlorid på den i eksempel 68 beskrevne måde, efterfulgt af en reduktion med lithiumaluminiumhydrid som beskrevet i eksempel 77 giver en amin, som omdannes til hydrobromid-saltet. Efter omkrystallisation fra acetone/ethylacetat smelter dette ved 187-190°C.

## Analyse

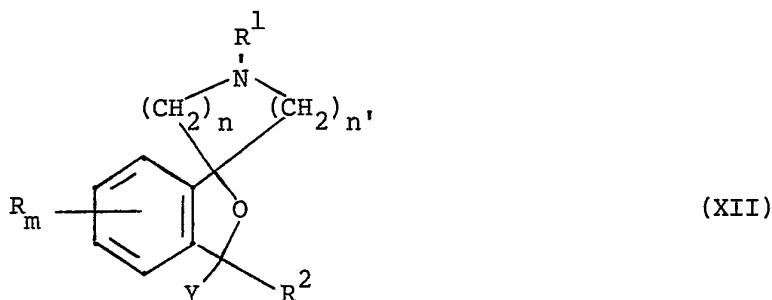
ber.f. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO, HBr: C = 65,28%, H = 6,26%, N = 3,62%  
fundet : C = 65,08%, H = 6,36%, N = 3,45%.





P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran]'er af formelen



hvor

R er hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, trifluormethyl, halogen, hydroxy eller methylenedioxy,

R<sup>1</sup> er hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, cycloalkylalkyl med 4-8 carbonatomer, alkenyl med 3-6 carbonatomer, phenylalkyl af formelen (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, diphenylalkyl af formelen (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(PhR)<sub>2</sub>, diphenylmethoxyalkyl af formelen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OCHPh<sub>2</sub>, alkanoyl med 2-6 carbonatomer, phenylalkanoyl af formelen -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-PhR, benzoyl af formelen -COPhR, benzoylalkyl af formelen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COPhR, phenylhydroxyalkyl af formelen -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOHPhR, alkoxy-carbonyl med 2-6 carbonatomer, phenyl-oxycarbonyl eller cycloalkylcarbonyl med 4-8 carbonatomer,

R<sup>2</sup> er alkyl med 1-6 carbonatomer eller phenyl af formelen PhR<sub>m</sub>,

Y er hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, hydroxy eller phenyl af formelen PhR,

Ph er phenyl,

m, n og n' er hele tal på 1-3, og

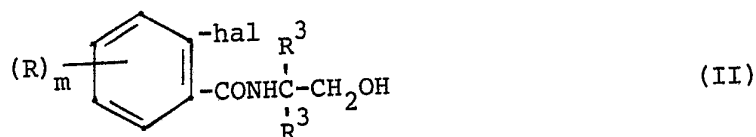
x er et helt tal på 1-4,

eller de optiske antipoder eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af disse forbindelser, kendt ved, at den består i

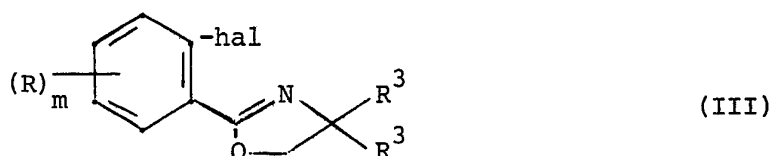
A) omsætning af et o-halogenbenzoylchlorid af formlen



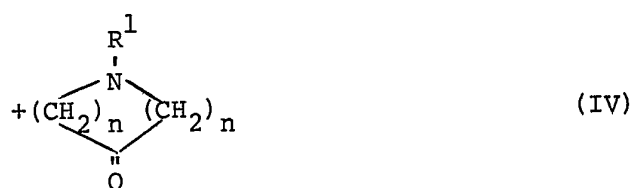
med en alkyleret eller usubstitueret 2-amino-1-ethanol af formlen  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$  til dannelselse af det tilsvarende o-halogen-N-(1-hydroxy-2-ethyl)benzamid af formlen



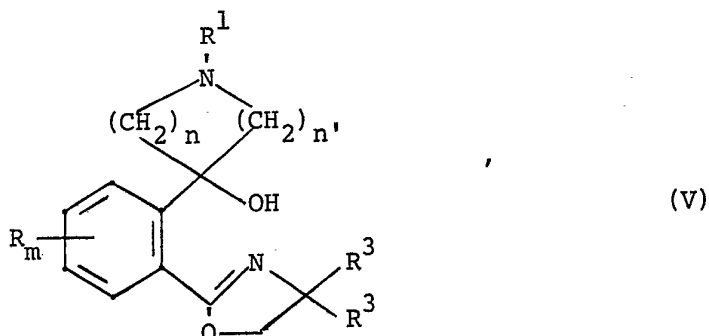
cyclisering af dette benzamid til den tilsvarende o-halogenphenyl-oxazolin af formlen



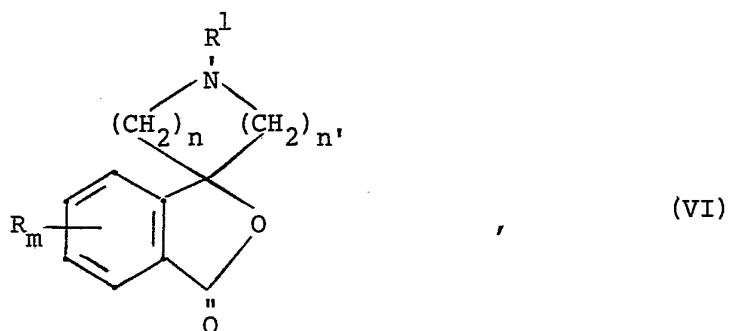
ved behandling med et dehydratiseringsmiddel, omsætning af denne oxazolin med magnesium til dannelselse af et Grignard-reagens eller med en alkylolithium til dannelselse af en o-lithio-forbindelse og omsætning af den derved dannede forbindelse med en cycloazalkanon med formlen



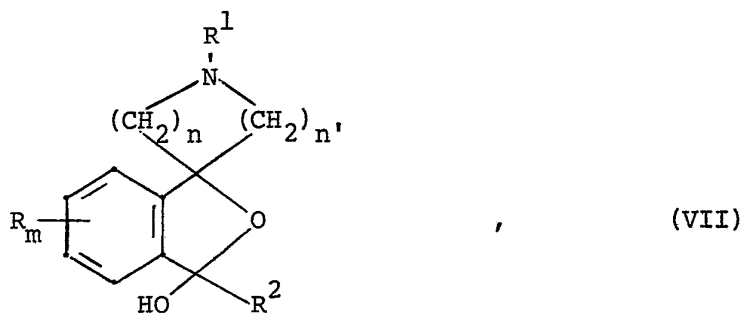
til dannelselse af den tilsvarende hydroxy-o-oxazolinylphenyl-cycloazalkanol af formlen



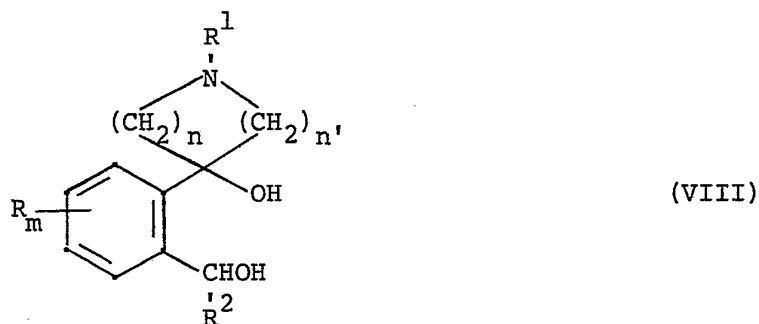
omsætning af denne azalkanol med en syre til dannelsen af den tilsvarende 1,3-dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan]-3-on af formelen



omsætning af denne azalkanon med et passende R²-gruppeholdigt organometal-reagens til dannelsen af en 3-substitueret 1,3-dihydro-3-hydroxyspiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formelen

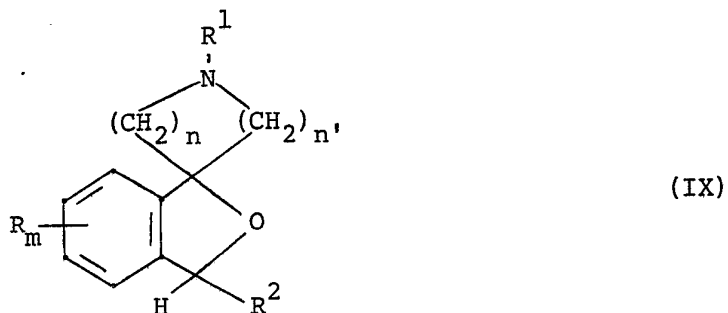


reduktion af denne hydroxyazalkan til en o-hydroxyalkylphenylcycloazalkanol af formelen



og behandling af denne azalkanol med en syre til hidføring af en cyclisering til den tilsvarende 3-substituerede 1,3-

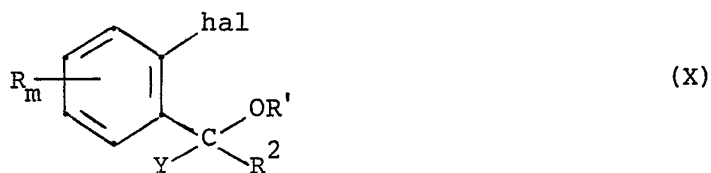
dihydrospiro[isobenzofuran-cycloazalkan] af formlen



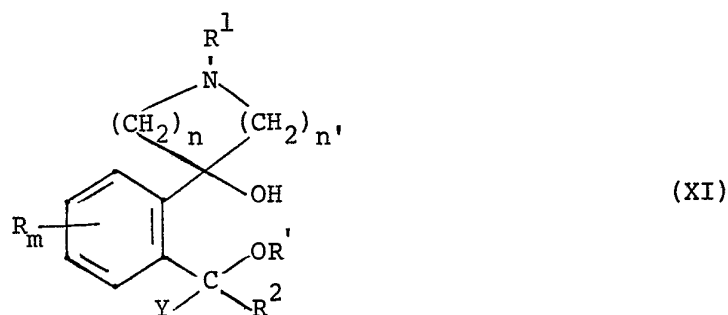
idet  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$ ,  $n$  og  $n'$  har de for formlen XII angivne betydninger,  $R^3$  er hydrogen eller lavere alkyl, og hal betegner et halogenatom,

eller

B) omsætning af en forbindelse af formlen

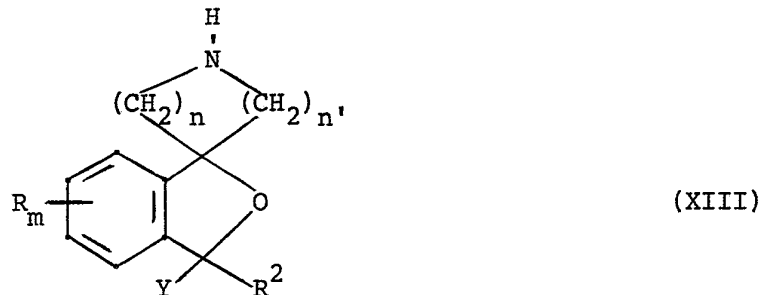


hvor  $R$ ,  $R^2$ ,  $Y$  og  $m$  har de ovenfor anførte betydninger,  $R'$  er hydrogen, alkyl eller tetrahydropyranyl, og hal betegner et halogenatom, med en alkylolithium eller, når  $R'$  ikke er hydrogen, med magnesium og derefter med en forbindelse af formlen IV til dannelse af en forbindelse af formlen



hvor  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $n'$  og  $R'$  har de ovenfor anførte betydninger, og cyclisering af denne forbindelse til dannelse af en

forbindelse af formelen XII,  
 samt, om ønsket,  
 hydrogenering af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er  
 en benzylgruppe, til dannelse af en forbindelse af formelen,



eller

omsætning af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er hverken  
 et hydrogenatom eller en substitueret oxycarbonylgruppe, med et  
 chlorformiat til dannelse af en forbindelse af formelen XII, hvori  
 $R^1$  er en substitueret oxycarbonylgruppe, og hydrolyse af denne  
 forbindelse til dannelse af en forbindelse af formelen XIII

eller

alkylering eller acylering af en forbindelse af formelen XIII til  
 dannelse af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er en alkyl-  
 eller acylgruppe,

eller

reduktion af en N-acyleret forbindelse af formelen XII til dannelse  
 af en forbindelse af formelen XII, hvori  $R^1$  er en alkylgruppe,

eller

omsætning af en forbindelse af formelen XII, hvor Y er OH, med en alifatisk  
 mono-alkohol under syre-katalyse til dannelse af en forbindelse  
 af formelen XII, hvori Y er gruppen  $-OR^4$ , hvor  $R^4$  er en alkylgruppe  
 med 1-6 carbonatomer,

eller

behandling af en forbindelse af formelen XII, hvori R er en  
 alkoxygruppe, med et middel til ether-spaltning til dannelse af  
 en forbindelse af formelen XII, hvori R er en hydroxygruppe,

eller

behandling af en forbindelse af formelen IX med en alkylolithium  
 og et alkyleringsmiddel til dannelse af en forbindelse af form-  
 len XII, hvori Y er en alkylgruppe,

eller

reduktion af en forbindelse af formlen XII, hvor  $R^1$  indeholder en carbonylgruppe, til dannelse af en forbindelse af formlen XII, hvori  $R^1$  indeholder en hydroxygruppe, og, om ønsket, omdannelse af den opnåede slutforbindelse til et syreadditionssalt.

Fremdragne publikationer:

---