

432 652

16 DIC 1976

P.- 58.855

Hoe 73/F402K

Int. Cl.: C07D 307/59, 491/02 // P. B. K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80,
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
1,3-DIHIIDROESPIRO/ISOBENZOFURANOS/ SUSTITUIDOS"
(Clase Internacional C07d)

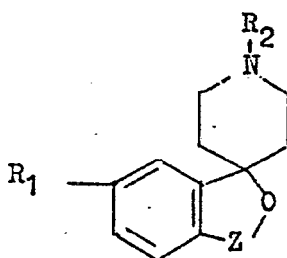
CONCEDIDA

- 1 -

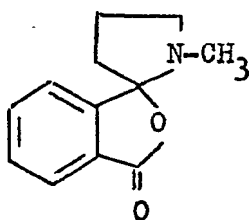
14 JUN. 1976

Este invento se refiere a nuevos 1,3-dihidro
espiro[isobenzofuranos] sustituidos que son útiles como
agentes antidepresivos, tranquilizantes, analgésicos y
como compuestos intermedios para los mismos, a métodos
5 para prepararlos, a métodos de tratamiento con cantida-
des farmacéuticamente eficaces de los mismos, y a com-
posiciones farmacéuticas que contienen dichos compues-
tos como ingredientes activos esenciales.

Por lo que se sabe, los compuestos de este in-
10 vento no han sido descritos ni sugeridos hasta el momen-
to. Las espiro[italan-piperidinas] de la fórmula



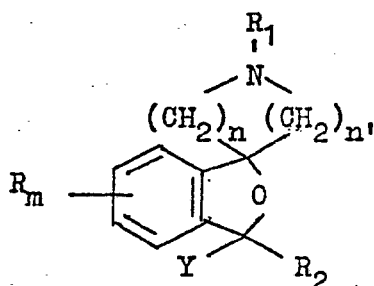
15
20 en que R₁ es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe-
rior, halógeno o trifluorometilo; R₂ es hidrógeno o ben-
cilo; y Z es -CH₂- o -CO-, descritas por W. J. Houlihan
y otros en la patente de los Estados Unidos 3.686.186 es
25 el producto natural de la fórmula



5 descrito por Y. Inubushi y otros [Chem. and Pharm.
Bull. (Japón), 12, 749 (1964)].

Este invento se refiere a nuevos 1,3-dihidro
espiro[isobenzofuranos] sustituidos de la fórmula:

10



15

en que

20

R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de
carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluoro
metilo, halógeno, hidroxilo o metilendioxi;

25

R₁ es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de
carbono, cicloalcoholalcoholo de 4 a 8 átomos de carbono,
alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, fenilalcoholo de

la fórmula $(\text{CH}_2)_x\text{-PhR}$, difenilalcohilo de la fórmula $(\text{CH}_2)_m\text{-CH(PhR)}_2$, difenilmetoxialcohilo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{-CCHPh}_2$, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, fenilalcanóilo de la fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_x\text{-PhR}$, benzoílo de la fórmula $-\text{COPhR}$, benzoilalcohilo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{-COPhR}$, fenilhidroxialcohilo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{-CHOHPhR}$, alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, feniloxicarbonilo o cicloalcoholcarbonilo de 4 a 8 átomos de carbono;

10 R_2 es alcoholilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo de la fórmula $-\text{PhR}$;

Y es hidrógeno, alcoholilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo o fenilo de la fórmula PhR ;

15 Ph es fenilo;

m, n y n' son números enteros de 1 a 3; y

x es un número entero de 1 a 4;

así como los antipodas ópticos y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos que son preferidos son aquellos en que R es hidrógeno, alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluorometilo, hidroxilo o metilendioxo; R_1 es hidrógeno, 25 alcoholilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholalcoholilo

de 4 a 5 átomos de carbono, alqueniilo de 3 a 5 átomos de carbono, fenilalcohilo de la fórmula $-(CH_2)_m-PhR$, difenilalcohilo de la fórmula $-(CH_2)_m-CH-(PhR)_2$, alcanoiilo de 2 a 4 átomos de carbono, fenilalcanoiilo de la fórmula $-CO(CH_2)_m-PhR$, benzoilalcohilo de la fórmula $-(CH_2)_m-COPhR$, benzoilo de la fórmula $-COPhR$, alcoxi carbonilo de 2 ó 3 átomos de carbono o cicloalcoholcarbonilo de 4 a 7 átomos de carbono; R_2 es alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono o fenilo de la fórmula PhR'' , siendo R'' hidrógeno, alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, metilendioxi o trifluorometilo; Y es hidrógeno, alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo de la fórmula PhR'' .

Acidos útiles para preparar las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del invento incluyen ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y perclórico, así como ácidos orgánicos tales como los ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumarico y oxálico.

Algunos de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de este invento tienen mayor actividad farmacéutica que otros. Los últimos de éstos, tales como aquellos en que Y es hidroxilo o R_1 es alcanoiilo, fe

nilalcanoilo, benzoilo, alcoxicarbonilo, benciloxicar
bonilo, fenoxicarbonilo, bencilo o bencilo sustituido
son, no obstante, deseables como compuestos intermedios
para la preparaci3n de los compuestos m3s activos, tal
5 como resultará evidente de la descripci3n que sigue de
varios métodos de preparaci3n, que se hace con referen
cia a los dibujos anejos, en los que, con las excepcio
nes indicadas, R, R₁, R₂, Y, m, n y n' son tal como se
han definido anteriormente y X es hal3geno, preferible
10 mente cloro o bromo.

Método A.

Un ácido orto-halobenzoico I, en que R es hi
dr3geno, alcoholo, alcoxi, hal3geno, trifluorometilo o
metilendioxi y m es 1 ó 2, es convertido en el corres
15 pondiente cloruro de benzoilo por tratamiento con un
agente de halogenaci3n tal como cloruro de tionilo, pen
tacloruro de f3sforo, o cloruro de oxalilo a una tempe
ratura de 0 a 120°C durante un tiempo de 0,25 a 24 ho
ras en presencia o en ausencia de un catalizador tal co
20 mo dimetilformamida con o sin un disolvente inerte para
los reaccionantes, tal como éter, tolueno, o diclorome
tano. Luego el cloruro de benzoilo es hecho reaccionar
con 2-aminoetanol que puede estar sustituido en la posi
ci3n 2 por alcoholo inferior a una temperatura de desde
-20 a 35°C con o sin un agente neutralizador de ácidos
25 tal como bicarbonato de sodio en la presencia de un

disolvente tal como diclorometano o benceno para proporcionar una orto-halo-N-(1-hidroxi-2-metil-2-propil)-benzamida II. Los técnicos en la materia apreciarán con facilidad que el tiempo y la temperatura que son necesarios para completar la reacción en esta y en subsiguientes etapas están relacionados entre sí y dependen de las estructuras y composiciones de los componentes de reacción y del disolvente.

La orto-halo-N-(1-hidroxi-2-metil-2-propil)-benzamida II es ciclizada para formar una orto-halofeniloxazolina III por tratamiento con un agente deshidratante tal como cloruro de tionilo, fósgeno u oxiclo-
ruro de fósforo a una temperatura de -20 a 40°C en presencia o en ausencia de un disolvente tal como tolueno, piridina o cloroformo durante un período de tiempo de 0,5 a 24 horas.

La orto-halofeniloxazolina III es convertida en el reactivo de Grignard en las condiciones usuales, es decir por reacción con magnesio a una temperatura, preferiblemente, de 25 a 100°C en un disolvente tal como éter o tetrahidrofurano durante un período de tiempo, preferiblemente, de 0,25 a 24 horas con o sin la ayuda de un agente iniciador tal como yodo o 1,2-dibrometano. La reacción del reactivo de Grignard con una cicloazalcanona IV a una temperatura de -60 a 100°C du

rante un período de tiempo de 0,25 a 24 horas, proporciona un oxazolinilfenilcicloazalcanol V.

5 El oxazolinilfenilcicloazalcanol V es tratado con un ácido tal como ácido clorhídrico o sulfúrico acuoso a una temperatura de 25 a 125°C durante un tiempo de 10 minutos a 24 horas con o sin un disolvente tal como agua, etanol, o ácido acético, para proporcionar una 1,3-dihidroespiro[isobenzofuran-cicloazalcanol]-3-ona VI.

10 La 1,3-dihidroespiro[isobenzofuran-cicloazalcanol]-3-ona VI es hecha reaccionar con un reactivo orgánico no metálico tal como un halogenuro de alquil- o aril- magnesio o un alquil- o aril-litio en las condiciones normales, por ejemplo a una temperatura de -60 a 100°C con un disolvente, tal como hexano, tolueno, éter, o tetrahidrofurano durante un período de tiempo de 10 minutos a 24 horas, para proporcionar un 1,3-dihidro-3-hidroxi-espiro [isobenzofuran-cicloazalcanol] VII.

15 El 1,3-dihidro-3-hidroxi-espiro[isobenzofuran-cicloazalcanol] VII es convertido por medio de un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio o bis(2-metoxietoxi)-hidruro de sodio y aluminio, a una temperatura de 0 a 110°C en un disolvente tal como éter, tolueno o tetrahidrofurano durante un período de tiempo de 10 minutos a 24 horas para formar un orto-

hidroxialcoholifenil-cicloazalcanol VIII.

El orto-hidroxialcoholifenilcicloazalcanol VIII es tratado con un ácido, tal como ácido clorhídrico, fórmico o para-toluensulfónico con o sin un disolvente, tal como ácido acético o tolueno a una temperatura de 25 a 150°C, preferiblemente de 25 a 110°C durante un período de tiempo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 5 minutos a 3 horas, para proporcionar un 1,3-dihidroespiro isobenzofuran-cicloazalcano IX.

Método B.

Un alcohol orto-halobencílico X en que R y m son tal como se definen en la descripción del Método A, Y es hidrógeno o alcoholilo, y R' es hidrógeno, alcoholilo o tetrahidropiraniilo, es convertido en el derivado dilítico por tratamiento con un alcohol-litio preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, a una temperatura de -30 a 100°C, durante un período de tiempo de 10 minutos a 12 horas en un disolvente tal como éter, hexano, o tetrahidrofurano. Alternativamente, un orto-halobenciléter X es convertido en el derivado lítico o reactivo de Grignard de la manera usual. El orto-litio-benzalcóxido de litio, orto-litio-bencil-éter o reactivo de Grignard es hecho reaccionar con una cicloazalcanona IV durante un período de tiempo de 0,25 a 24 horas en condiciones de reacción que se utilizan comúnmente para este tipo de reacciones, por ejemplo a una temperatura de -80 a 100°C, preferiblemente de -80 a 20°C, en un disolvente tal como éter, te-

trahidrofurano, o hexano para proporcionar un orto-
hidroxi-alcoholifenilcicloazalcanol o su éter XI.

El orto-hidroxi-alcoholifenilcicloazalcanol o
su éter XI es luego ciclizado para formar un 1,3-dihidro
5 espiro[isobenzofuran-cicloazalcano]XII por tratamiento
con un ácido, como en el Método A anterior.

Método C

Un N-bencil-1,3-dihidroespiro[isobenzofuran-
10 cicloazalcano]XII en que R₁ es CH₂PhR, es hidrogenado a
una presión de 1 a 15 atmósferas con un catalizador tal
como paladio sobre carbón en un disolvente tal como eta-
nol, ácido acético, o agua en la presencia de un ácido
tal como ácido clorhídrico o perclórico a una temperatu-
15 ra de 25 a 100°C hasta que cesa la absorción de hidróge-
no, para formar el correspondiente 1,3-dihidro-espiro
[isobenzofuran-cicloazalcano]XIII.

Método D.

Un 1,3-dihidroespiro[isobenzofuran-cicloazal-
20 cano]XIII puede ser preparado tratando un 1,3-dihidroes-
piro[isobenzofuran-ciclo-azalcano]XII sustituido en N
con un cloroformiato, tal como por ejemplo un cloroform-
miato de alcoholilo o de fenilo, a una temperatura de 25
a 125°C durante 0,25 a 24 horas en un disolvente tal
25 como tolueno o benceno para proporcionar el correspon-
diente N-alcoxicarbonil- o N-feniloxicarbonil-1,3-dihidro

espiro/[isobenzofuran-cicloazalcano], que luego es tratado con una base tal como hidróxido de sodio o de potasio en un disolvente tal como agua o etanol, o con un ácido tal como bromuro de hidrógeno en ácido acético durante 0,25 a 24 horas a una temperatura de 25 a 125°C.

Método E.

Un 1,3-dihidroespiro/[isobenzofuran-cicloazalcano] no sustituido en N XIII preparado por los métodos C y D, puede ser hecho reaccionar de manera conocida con un cloruro o anhídrido de alcanóilo, cloruro o anhídrido de aroilo, cloruro de aralcanóilo, halogenuro de alcoholilo, halogenuro de alquenoilo, halogenuro de cicloalcanóilo, halogenuro de aralcoholilo o halogenuro de aroilalcoholilo, para proporcionar el correspondiente derivado N-alcanóilico, N-aróilico, N-aralcanóilico, N-alcoholilico, N-alquenoilico, N-cicloalcanóilico, N-aralcoholilico o N-aroilalcoholilico.

Método F

Los N-alcoxycarbonil-, N-ariloxycarbonil-, N-alcanóil-, N-ciclo-alcoholilcarbonil-, N-aróil-, N-aralcanóil-1,3-dihidroespiro/[isobenzofurancicloazalcanos] preparados por los métodos D y E pueden ser reducidos de una manera conocida con un reactivo tal como hidruro de litio y aluminio para formar los correspondientes N-alcoholil-, N-cicloalcoholilalcoholil-, o N-aralcanil-1,3-dihidroespiro

[isobenzofuran-cicloazalcanos].

Método G.

5 Un 1,3-dihidro-3-hidroxiestero [isobenzofuran-cicloazalcano] sustituido en N VII es calentado con un monoalcohol alifático efectuando catálisis ácida, por ejemplo en la presencia de ácido clorhídrico en las condiciones normales de este tipo de reacción, para proporcionar el correspondiente éter XII.

Método H

10 Un 1,3-dihidroestero [isobenzofuran-cicloazalcano] sustituido en N XII en que R es alcoxi es calentado con un ácido, por ejemplo ácido bromhídrico o tribromuro de aluminio, en las condiciones normales de reacciones de hidrólisis, para proporcionar el correspondiente compuesto hidroxílico.

Método I.

20 Un 1,3-dihidroestero [isobenzofuran-cicloazalcano] XII en que R es metoxi puede ser desdoblado para formar el correspondiente compuesto XII en que R es hidroxilo, por calentamiento con tioetóxido de sodio en la presencia de un disolvente.

Método J.

25 Un 1,3-dihidroestero [isobenzofuran-cicloazalca-

no/ sustituido en N XII en que Y es hidrógeno es tratado con un alcohol-litio de 1 a 6 átomos de carbono, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de -50 a 50°C durante un período de tiempo de desde unos pocos minutos hasta varias horas, para producir el correspondiente derivado de litio. El derivado de litio es alcoholado "in situ" a una temperatura de -25 a + 50°C durante un período de tiempo de desde varios minutos hasta de 24 horas para dar el correspondiente compuesto en que Y es alcoholo.

Los compuestos del presente invento son útiles para el tratamiento de la depresión en mamíferos, tal como se demuestra por su aptitud para inhibir la depresión inducida por tetrabenzazina en ratones [International Journal of Neuropharmacology, 8, 73 (1969)], un ensayo normalizado en cuanto a propiedades antidepresivas útiles. Así, por ejemplo, las dosis eficaces mínimas (DEM) con las que los siguientes compuestos inhiben la ptosis de depresión inducida por tetrabenzazina en ratones son:

| | <u>DEM</u> <u>mg/kg</u> |
|---|----------------------------|
| 1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] | 0,5 |
| 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] | 1,0 |

| | | |
|----|---|------|
| | 1,3-dihidro-1'-etil-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 5,0 |
| | 1,3-dihidro-1'-metil-3-(4-metoxifenil)-espiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 2,5 |
| 5 | 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,3'-pirrolidina</u> | 1,6 |
| | 1,3-dihidro-1'-butil-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 10,0 |
| | 1,3-dihidro-3-para-fluorofenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 0,5 |
| | 1,3-dihidro-1'-ciclopropilmetil-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 2,5 |
| 10 | 1,3-dihidro-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,3'-pirrolidina</u> | 0,3 |
| | bromhidrato de 1'-ciclopropilmetil-1,3-dihidro-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,3'-pirrolidina</u> | 0,7 |
| | 1,3-dihidro-3-para-tolilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 0,8 |
| 15 | 1,3-dihidro-6-fluoro-3-para-fluorofenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 0,8 |
| | 1,3-dihidro-6-metoxi-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 0,3 |
| | 1,3-dihidro-3-para-fluorofenil-1'-metilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 1,4 |
| 20 | 1,3-dihidro-3-para-metoxifenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 2,0 |
| | bromhidrato de 1,3-dihidro-1',3-dimetil-3-fenilespiro/ <u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u> | 9,5 |

Los compuestos del presente invento son útiles además como tranquilizantes debido a su acción depresora sobre el sistema nervioso central de mamíferos. Esta ac-

5 tividad es demostrada en el método de observación de
 ratones, un análisis normalizado para agentes depre-
 sores del sistema nervioso central (SNC) [Psychophar-
 macologia, 9, 259 (1966)]7. Así, por ejemplo, la dosis
 10 efectiva mínima (DEM) con la que la 1,3-dihidro-1'-(2-
 feniletíl)-3-fenilespiro/[isobenzofuran-1,4'-piperidina]
 manifiesta efectos significativos sobre el comportamien-
 to y la depresión de reflejos juntamente con la relaja-
 ción de los músculos, es de 20 mg/kg. Similarmente, las
 15 DEM de otros compuestos son:

| | <u>DEM</u> <u>mg/kg</u> |
|--|----------------------------|
| 1,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-3- fenilespiro/[<u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u>] | 10,0 |
| 15 1,3-dihidro-1',3-dimetilespiro/[<u>isobenzofuran-</u> 1,4'-piperidina] | 25,0 |
| 1,3-dihidro-1'-bencil-3,5-dimetoxi-3-feniles- piro/[<u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u>] | 20,0 |
| 1,3-dihidro-1'-ciclopropilmetil-3-fenilespiro /[<u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u>] | 2,5 |
| 1,3-dihidro-1'-propil-3-fenilespiro/[<u>isobenzofu</u> ran-1,4'-piperidina] | 25,0 |
| 20 1,3-dihidro-1'-bencil-3-(4-fluorofenil)-espiro /[<u>isobenzofuran-1,4'-piperidina</u>] | 25,0 |

La utilidad de los compuestos del presente in-
 ventiono como tranquilizantes es demostrada también por su
 aptitud para inhibir la rabia inducida por choque en las
 patas Arch. Int. Pharmacodynam. et de Therap. 142, 30
 25

(1963)7 y para antagonizar la toxicidad de amfetamina en situaciones agregadas en ratones [J.Pharmacol.Exp. Therap. 87, 214 (1946)7. Así, en dosis de 3 y 10 mg/kg, respectivamente, de 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro [Isobenzofuran-1,4'-piperidina7 y 1,3-dihidro-3-fenil-espiro[Isobenzofuran-1,4'-piperidina7, un 50% de los ratones son protegidos de rabias inducidas por choque en las patas. Dosis de 27,0,9, y 1,0 mg/kg de 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[Isobenzofuran-1,4'-piperidina7, 1,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoil)-propil7-3-fenilespiro [Isobenzofuran-1,4'-piperidina7, y 1,3-dihidro-1'-(2-fenetil)-3-fenil-espiro[Isobenzofuran-1,4'-piperidina7 respectivamente, antagonizan la toxicidad de la amfeta mina en el 50% de los ratones. Estos datos ilustran que los 1,3-dihidroespiro[Isobenzofuranos7 de este invento son útiles como tranquilizantes en mamíferos cuando son administrados en cantidades que oscilan entre 0,1 y 50 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos del presente invento son útiles también como agentes analgésicos debido a su aptitud para aliviar el dolor en mamíferos. La utilidad analgésica de compuestos de este invento es demostrada en el ensayo de convulsiones inducidas por fenil-orto-qui nona en ratones, que es un ensayo normalizado en cuanto a analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)7. Así, por ejemplo, se efectúa una inhibición de

aproximadamente 50% de las convulsiones mediante una dosis de 8,4 mg/kg de 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]. Son similarmente eficaces dosis de 14,5 mg/kg y 10,5 mg/kg de 1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y 1,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoyl)-propil]-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]. Dosis de 50 mg/kg de 1,3-dihidro-1'-etil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], 1,3-dihidro-1',3-dimetil-3-hidroxiespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], 1,3-dihidro-3-hidroxi-1'-(2-feniletil)-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], 1,3-dihidro-1',3-dimetilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], 1,3-dihidro-3-(4-metoxifenil)-1'-metilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], y 1,3-dihidro-1'-etoxicarbonil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] exhiben respectivamente inhibiciones de 79%, 51%, 56%, 57%, 47% y 52% de las convulsiones. A título comparativo, la aspirina y el clorhidrato de propoxifeno, que son agentes analgésicos conocidos, efectúan inhibiciones de 34% y de 50% con dosis de 60 mg/kg y 28 mg/kg, respectivamente. Estos datos ilustran que los 1,3-dihidroespiro[isobenzofuranos] de este invento son útiles para aliviar el dolor en mamíferos cuando son administrados en cantidades que oscilan entre 1 y aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día.

Los compuestos del presente invento pueden ser administrados a un paciente por cualquier vía conveniente, tal como por vía oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, o intraperitoneal. La vía preferida de administración es la oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible o en cápsulas o tabletas de gelatina.

Para la finalidad de efectuar la administración terapéutica por vía oral, los compuestos activos de este invento pueden ser incorporados junto con excipientes y utilizados en la forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, goma para mascar y similares. Estos preparados deberán contener por lo menos 0,5 % de compuesto activo, pero pueden ser hechos variar dependiendo de la forma particular y pueden estar convenientemente entre 7% y aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación apropiada. Composiciones y preparados apropiados de acuerdo con el presente invento se preparan de manera tal que una forma de unidad de dosificación por vía oral contenga entre 10 y 200 miligramos de compuesto activo.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares, pueden contener también los siguientes ingredientes: un aglutinante tal como goma tragacanto o gela-

tina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de desintegración tal como ácido alginico, fécula de patata y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante tal como 5
sacarosa o sacarina o un agente saporífero tal como menta, salicilato de metilo, o aroma de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además de materiales del tipo antedicho, un vehículo líquido, tal como un aceite graso. Otras formas 10
de unidad de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como recubrimientos. Así, tabletas o píldoras pueden ser recubiertas con azúcar, goma laca, o con ambas a la vez. Un jarabe puede contener, 15
además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, y ciertos agentes de conservación, tintes y colorantes, así como sabores y aromas. Materiales utilizados para preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades 20
utilizadas.

El invento es ilustrado adicionalmente por los siguientes ejemplos. Las temperaturas están dadas en grados centígrados.

25

Ejemplo 1.

1,3-dihidro-3-hidrox-1'-metil-3-fenilspiro/iso-
benzofuran-1,4'-piperidina

- 5 a) Una mezcla de 400 g de ácido orto-bromoben-
zoico, 230 g de cloruro de tionilo, y 1 ml de dimetil
formamida es calentada lentamente a reflujo, y luego du-
rante una hora a reflujo. El cloruro de tionilo en exce-
so es destilado bajo presión reducida, y el residuo es di-
10 suelto en 1 litro de diclorometano. La solución resultan-
te es añadida gota a gota, con agitación, a una solución
de 520 g de 2-amino-2-metil-propanol en 1 litro de diclo-
rometano enfriado a 0°C, y la mezcla es agitada durante
2 horas a 0°C y filtrada. El sólido es secado en aire,
15 agitado durante 1 hora en 2 litros de agua moderadamente
caliente, filtrado, lavado abundantemente con agua, y se-
cado en aire para formar un sólido blancuzco, 2-bromo-
-N-(1-hidrox-2-metil-2-propil)-benzamida, punto de fu-
sión 142-145°C.
- 20 b) 254 g de 2-bromo-N-(1-hidrox-2-metil-2-
-propil)-benzamida son añadidos a 200 ml de cloruro de
tionilo agitado, frío (a 0°C), en el curso de 15 minutos.
La solución es agitada a 0°C durante 1/2 hora y a la tem-
peratura ambiente durante 12 horas, y luego es vertida
25 en 1,5 litros de éter. El sólido que se separa es reco-

gido, lavado con éter, secado, y luego añadido a 0°C a 1 litro de solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio. La mezcla es extraída con éter, y la solución en éter es secada sobre carbonato de potasio y concentrada para formar un aceite. La cristalización en hexano proporciona cristales incoloros, punto de fusión 39-40°C, de 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina.

c) Un reactivo de Grignard es preparado por adición gota a gota de una solución de 53,3 g de 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina y 500 ml de tetrahidrofurano anhidro a una mezcla agitada a reflujo de 6,2 g de virutas de magnesio y 100 ml de tetrahidrofurano. Algunas veces se requiere efectuar iniciación con cristales de yodo. Después de la adición, la mezcla es calentada a reflujo durante 2 horas. Luego se añade gota a gota una solución de 25 ml de 1-metil-4-piperidona en 25 ml de tetrahidrofurano, y la solución es calentada a reflujo durante 2 horas y dejada enfriar a la temperatura ambiente. Se añaden aproximadamente 25 ml de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla es filtrada, y el sólido es lavado con benceno. La solución orgánica combinada es lavada con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado, es secada sobre carbonato de potasio, y concentrada para formar un aceite. La cristalización en etanol proporciona cristales incoloros, punto de fusión

162-163°C, de 4-2-(4,4-dimetil-2-oxazolin-2-il)-fenil7-
-4-hidroxi-1-metilpiperidina.

d) Una solución de 6,0 g de 4-2-(4,4-dimetil-
-2-oxazolin-2-il)-fenil7-4-hidroxi-1-metilpiperidina y
5 70 ml de ácido clorhídrico 3 N es calentada a reflujo du-
rante 3 horas, enfriada a 0°C y alcalinizada con hidróxi-
do de sodio. La mezcla es extraída con cloroformo, y la
solución en cloroformo es secada sobre carbonato de po-
tasio y concentrada para formar un sólido. La recrista-
lización en benceno proporciona cristales incoloros, pun-
10 to de fusión 147-148°C, de 1,3-dihidro-1'-metilespiro/iso
benzofuran-1,4'-piperidin7-3-ona.

e) Una solución de 2,20 g de 1,3-dihidro-1'-
-metilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidin7-3-ona en 60
15 ml de tetrahidrofurano anhidro es añadida gota a gota en
el curso de 15 minutos a 12 ml de fenil-litio 2 M agita-
do y frío, en benceno-éter. La solución es agitada a 0°C
durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante 1 ho-
ra, es diluida con agua, y extraída con benceno. La so-
20 lución en benceno es secada sobre carbonato de potasio
anhidro y concentrada para formar un aceite. La tritura-
ción con éter seguida por recristalización en etanol pro-
porciona cristales incoloros, punto de fusión 182-183°C.

25

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{21}NO_2$: C 77,62%; H 7,17%;
N 4,74%

Encontrado : C 77,45%; H 7,34%;
N 4,84%

5

Ejemplo 2.

1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

10

Una solución de 8,5 g de 1,3-dihidro-3-hidroxi-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], Ejemplo 1, en 150 ml de tetrahidrofurano es añadida gota a gota en 30 minutos a una suspensión agitada de 2,0 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50°C durante una hora, es enfriada, diluida cuidadosamente con agua, y extraída con cloroformo. La solución en cloroformo es secada sobre carbonato de potasio y concentrada para formar un sólido. La recristalización en benceno proporciona cristales incoloros, punto de fusión 190-191°C, de 4-hidroxi-4-(α -hidroxi- α -fenil-2-tolil)-1-metil-piperidina.

15

20

25

Una solución de 4,4 g de 4-hidroxi-(α -hidroxi- α -fenil-2-tolil)-1-metilpiperidina, 30 ml de ácido acético glacial, y 7,5 ml de ácido clorhídrico concentrado

es calentada a reflujo durante 10 minutos, enfriada a 0°C, diluida con agua, alcalinizada con hidróxido de sodio, y extraida con cloroformo. La solución en cloroformo es secada sobre carbonato de potasio y concentrada para formar un sólido. La recristalización en hexano proporciona cristales incoloros, punto de fusión 123-124°C, de 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], (sal de clorhidrato, punto de fusión 255°C).

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{21}NO$: C 81,68%; H 7,58%;
N 5,01%
Encontrado : C 81,73%; H 7,65%;
N 5,02%

Ejemplos 3-22.

En los siguientes ejemplos de números impares y pares, los métodos son los mismos, respectivamente, que en los Ejemplos 1 y 2. Las composiciones y estructuras de los materiales de partida I y IV, de los compuestos intermedios II, III, V, VI y VIII, y de los productos finales VII (ejemplos numerados con números impares) y IX (ejemplos numerados con números pares) se indican en la Tabla I y se muestran en las fórmulas I-IX de los dibujos anejos.

TABLA I

| <u>Ej.</u> | <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>p. de f. °C</u> |
|------------|---------------------|----------|----------|------------------------------------|----------|-----------|----------------------|----------|------------------------|
| 1 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | OH | 182-3 |
| 2 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | 123-4 |
| 3 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph | OH | 87-90 |
| 4 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph | H | 135-7 |
| 5 | H | - | Br | CH ₂ CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph | OH | 146-150 |
| 6 | H | - | Br | CH ₂ CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph | H | 257-61 |
| 7 | 5-CH ₃ O | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | OH | 208-10 |
| 8 | 5-CH ₃ O | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | 78-80 |
| 9 | 6-CF ₃ | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | OH | |
| 10 | 6-CF ₃ | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | |
| 11 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pOCH ₃ | OH | 123-4 |
| 12 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pOCH ₃ | H | 127-8 |
| 13 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph-pF | OH | 60; •HCl, 178 |
| 14 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph-pF | H | aceite; .HCl, 235-7 |
| 15 | 5-CH ₃ O | 1 | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph-pF | OH | 70 |
| 16 | 5-CH ₃ O | 1 | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | Ph-pF | H | aceite |
| 17 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | CH ₃ | OH | 157-8 |
| 18 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | CH ₃ | H | .oxalato 165-6 |

./.. continuación

| | | | | | | | | | |
|----|---|---|----|--------------------|---|---|-----------------|----|--------|
| 19 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | CH ₃ | OH | 126-27 |
| 20 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 2 | 2 | CH ₃ | H | 74-6 |
| 21 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 3 | 1 | Ph | OH | aceite |
| 22 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 3 | 1 | Ph | H | 82-4 |

Ejemplo 23.

10 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

15 A una solución agitada, fría (a -20°C), de 30 g de ortobromobenzhidrol, 85 ml de tetrahidrofurano anhidro, y 21 ml de hexano se añaden durante 1,25 horas 131 ml de n-butil-litio 2,0 M en hexano. Después de 3 horas, se añade una solución de
20 14,8 g de 1-metil-4-piperidona en 50 ml de tetrahidrofurano en el curso de 10 minutos a -15°C. La mezcla es agitada a -15°C durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante 15 horas, y luego es tratada con cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas son separadas, y el sólido que precipita en la fase orgánica es recogido. La recristalización en tolueno proporciona cristales incoloros, punto de fusión 190-191°C, de 4-hidroxi-4-(α -hidroxi- α -fenil-2-tolil)-1-metilpiperidina.

25 Una solución de 89 g de 4-hidroxi-4-(α -hidroxi- α -fenil-2-tolil)-1-metilpiperidina y 400 ml de ácido fórmico al 88% es calentada a reflujo durante 2 horas, enfriada, diluida

5 con agua, alcalinizada con hidróxido de sodio, y extraída con cloroformo. La solución en cloroformo es se-
cada sobre sulfato de magnesio, y concentrada para formar un sólido. La recristalización en hexano proporciona
cristales incoloros, punto de fusión 123-124°C, de
1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilspiro[Isobenzofuran-1,4'-
-piperidina]7.

Ejemplos 24 a 43.

10 Las composiciones y estructuras de los compuestos XII del Ejemplo 23 y de los compuestos XII de los Ejemplos 24 a 43 preparados de la misma manera, así como las composiciones y estructuras de los materiales de partida X y de los compuestos intermedios XI, se indican en la Tabla II y se muestran en los dibujos ane-
15 jos.

20

25

19.19.77

TABLA II

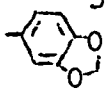
| <u>Ej.</u> | <u>R</u> | <u>m</u> | <u>X</u> | <u>R₁</u> | <u>n</u> | <u>n'</u> | <u>R₂</u> | <u>Y</u> | <u>p. de f. °C</u> |
|------------|--------------------------------------|----------|----------|----------------------|----------|-----------|---|-----------------|------------------------|
| 23 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | 123-4 |
| 24 | 5-CH ₃ O | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | 78-80 |
| 25 | 6-CH ₃ O | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | 82-5 |
| 26 | 5-Cl | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | |
| 27 | 6-CH ₃ | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | |
| 28 | 5,6-OCH ₂ O | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | |
| 29 | 5,6-(CH ₃ O) ₂ | 2 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | 165-168 |
| 30 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pOCH ₃ | H | 127-8 |
| 31 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pCl | H | |
| 32 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pCF ₃ | H | |
| 33 | 6-F | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph | H | |
| 34 | 6-F | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pF | H | 134-135 |
| 35 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pF | H | 126-7 |
| 36 | H | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 1 | Ph | H | 112-13 |
| 37 | H | 1 | Br | CH ₂ Ph | 3 | 2 | Ph | H | |
| 38 | H | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | CH ₃ | CH ₃ | .HCl 250-258, desc. |
| 39 | H | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 |  | H | |
| 40 | H | 1 | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-m, p(CH ₃ O) ₂ | H | 67-71 |
| 41 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-pCH ₃ | H | 135-136 |
| 42 | H | - | Br | CH ₂ Ph | 3 | 1 | Ph | H | 82-84 |
| 43 | H | - | Br | CH ₃ | 2 | 2 | Ph-mF | H | 81-84 |

TABLA II - Materiales de partida

La acilación según Friedel-Crafts de meta-
-bromoanisol con cloruro de benzoilo y cloruro de para-
-fluorobenzoilo proporciona respectivamente 2-bromo-4-
5 -metoxibenzofenona, punto de fusión 83-84°C, y 2-bromo-
-4'-fluoro-4-metoxibenzofenona, punto de fusión 79-81°C,
respectivamente, que son reducidos con borohidruro de
sodio para formar 2-bromo-4-metoxi-benzhidrol, punto de
ebullición 160°C (0,05 mm), y 2-bromo-4'-fluoro-4-metoxi
10 benzhidrol, que es un líquido. La acilación de benceno
con cloruro de 2-bromo-5-clorobenzoilo, con cloruro de
2-bromo-4,5-metilendioxibenzoilo y con cloruro de 2-bro
mo-4,5-dimetoxibenzoilo proporciona respectivamente 2-
-bromo-5-clorobenzofenona, 2-bromo-4,5-metilendioxabenzo
15 fenona, y 2-bromo-4,5-dimetoxibenzofenona, punto de fu
sión 76-77°C, que son reducidas con borohidruro de so-
dio para formar 2-bromo-5-cloro-benzhidrol, 2-bromo-4,5-
-metilendioxibenzhidrol, y 2-bromo-4,5-dimetoxibenzhidrol,
punto de fusión 83-85°C. La acilación de anisol con clo-
20 ruro de 2-bromobenzoilo proporciona 2-bromo-4'-metoxiben
zofenona, punto de fusión 93-95°C, que es reducida para
formar 2-bromo-4'-metoxibenzhidrol, punto de fusión
64-65°C. La reacción de 2-bromo-4-metilbenzaldehido y de
bromuro de fenilmagnesio proporciona 2-bromo-4-metilbenz
25 hidrol.

Las reacciones por adición de bromuro de orto-
-tolilmagnesio, bromuro de para-clorofenil-magnesio, bro-
muro de para-trifluorometilfenilmagnesio, 3,4-metilendioxi
fenil-litio, 3,4-dimetoxifenil-litio, bromuro de para-to
5 lilmagnesio, bromuro de meta-fluorofenilmagnesio, y bro
muro de para-fluorofenilmagnesio a 2-bromobenzaldehido
proporcionan, respectivamente, 2-bromo-2'-metilbenzhdrol;
2-bromo-4'-clorobenzhdrol; 2-bromo-4'-trifluorometilbenz
hdrol, punto de ebullición 125°C (0,2 mm); 2-bromo-3',
10 4'-metilendioxibenzhdrol; 2-bromo-3',4'-dimetoxibenzhi
drol; 2-bromo-4'-metilbenzhdrol, punto de ebullición
145°C (0,25 mm); 2-bromo-3'-fluorobenzhdrol; 2-bromo-
-4'-fluorobenzhdrol, punto de fusión 77-79°C. Asimismo,
la reacción por adición de bromuro de para-fluorofenil
15 magnesio con 2-bromo-4-fluorobenzaldehido proporciona
2-bromo-4,4'-difluorobenzhdrol, punto de fusión 73-80°C.
El 2-bromo-4-fluoro-benzaldehido es preparado mediante
oxidación con trióxido de cromo de 2-bromo-4-fluorotolueno
seguida por hidrólisis del acetal-diacetato intermedio.

20 Las acilaciones según Friedel-Crafts de 3-bro
mofluorobenceno, con cloruro de benzoilo o con cloruro
de para-fluorobenzoilo proporcionan, respectivamente, 2-
-bromo-4-fluorobenzofenona, punto de ebullición 111-114°C
(0,05 mm), y 2-bromo-4,4'-difluorobenzofenona. Estas son
25 reducidas para formar 2-bromo-4-fluorobenzhdrol y 2-bro

mo-4,4'-difluorobenzhidrol, punto de fusión 78-80°C.

La reacción por adición de metil-litio con 2-bromobenzofenona proporciona 2-bromofenil-metil-fenil-carbinol. La reacción por adición de yoduro de metilmagnesio con orto-bromobenzoato de metilo proporciona 2-bromofenil-dimetil-carbinol.

Ejemplo 44.

1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

Una solución de 152 g de 2-bromobenzhidrol, 1 litro de metanol, y 45 ml de ácido clorhídrico concentrado es calentada a reflujo durante 24 horas, enfriada, agitada con 100 g de carbonato de potasio, filtrada, y destilada para proporcionar 2-bromobenzhidril-metil-éter, punto de ebullición 126-128°C (0,7 mm).

A una solución agitada fría (a -60°C), de 2-bromobenzhidril-metil-éter en 38 ml de tetrahidrofurano y 14 ml de hexano se añaden lentamente 53 ml de n-butil-litio 2,1 M en hexano. Después de 2 horas, se añade gota a gota una solución de 10,7 g de 1-metil-4-piperidona en 15 ml de tetrahidrofurano, y la suspensión es agitada a -60°C durante 3 horas y a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se añaden hielo y agua y la mezcla es extraída con cloroformo. La solución en cloroformo es seca

5 da sobre sulfato de sodio y concentrada para formar una
mezcla de 4-hidroxi-4-(α -metoxi- α -fenil-2-tolil)-1-
metilpiperidina y benzhidrol-metil-éter. Este aceite es
calentado a reflujo durante 30 minutos en 240 ml de áci
do acético que contiene 60 ml de ácido clorhídrico. La
dilución con agua y la adición de hidróxido de sodio en
exceso efectúan la precipitación de un sólido. La recris
talización en hexano proporciona 1,3-dihidro-1'-metil-3-
fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], punto de fu
sión : 123-124°C.
10

Ejemplo 45.

1'-bencil-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,3'-
-pirrolidina]

15 Siguiendo el método de manipulación que se des
cribe arriba en el Ejemplo 44, sustituyendo la N-bencil-
-3-pirrolidona por 1-metil-4-piperidona, se proporciona
un aceite de color amarillo pálido que cristaliza al re
posar para dar cristales rómbicos, punto de fusión 85-
20 87°C, en éter de petróleo de bajo punto de ebullición.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{23}NO$: C 84,41%; H 6,78%;

N 4,10%

Encontrado

: C 84,15%; H 6,91%;

N 4,13%

25

arriba en el Ejemplo 44 para proporcionar 2-bromo-
-4'-fluoro-4-metoxi-benzhidril-metil-éter en forma de
un aceite.

5 B. Siguiendo el método de manipulación arriba
ba descrito en el Ejemplo 45, se hacen reaccionar 2-
-bromo-4'-fluoro-4-metoxi-benzhidril-metil-éter y 1-
-bencil-4-piperidona para producir un sólido de color
blanco, punto de fusión 86-88°C, en heptano.

10 Análisis: Calculado para $C_{26}H_{26}FNO_2$: C 77,39%; H 6,50%;
N 3,47%
Encontrado : C 76,84%; H 5,54%;
N 3,46%

Ejemplo 48.

15 1'-bencil-1,3-dihidro-6-fluoro-3-para-fluorofenilespi
ro/Isobenzofuran-1,4'-piperidina7.

20 A. 2-bromo-4,4'-difluorobenzhidrol es trata-
do de acuerdo con el método de manipulación arriba des-
crito en el Ejemplo 44, para dar 2-bromo-4,4'-difluoro
benzhidril-metiléter, punto de ebullición 105°C (C, 50 mm).

25 B. Siguiendo el método de manipulación arriba
ba descrito en el Ejemplo 45, se hacen reaccionar 2-bro
mo-4,4'-difluorobenzhidril-metil-éter y 1-bencil-4-pi
peridona para producir un aceite.

Ejemplo 49.

1,3-dihidro-1'-etoxicarbonil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

5 Una solución de 7,7 g de 1'-bencil-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (Ejemplo 4), 40 ml de benceno y 2,5 ml de cloroformiato de etilo es calentada a reflujo durante 18 horas y concentrada para formar un sólido. La recristalización en ciclohexano proporciona cristales incoloros, punto de fusión 115-119°C.

10

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{23}NO_3$: C 74,75%; H 6,87%;
N 4,15%

15

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

Las composiciones y estructuras de los compuestos de fórmula IX de los ejemplos 50 a 64, abajo tabulados, se preparan de una manera análoga.

20

25

TABLA III

| | <u>R_m</u> | <u>R₂</u> | <u>R₁</u> | <u>n, n'</u> | <u>Material de partida</u> | <u>p. de f. °C</u> |
|------------|----------------------|---|----------------------------------|--------------|----------------------------|--------------------|
| Ejemplo 50 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 20 | 68-70 |
| Ejemplo 51 | H | Ph-pF | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 14 | 104-106 |
| Ejemplo 52 | H | Ph | COOPh | 2,2 | Ejemplo 2 | 179-183 |
| Ejemplo 53 | H | Ph | COOC ₂ H ₅ | 2,1 | Ejemplo 36 | aceite |
| Ejemplo 54 | H | Ph | COOC ₂ H ₅ | 3,1 | Ejemplo 22 | 115-118 |
| Ejemplo 55 | H | Ph-pCH ₃ O | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 30 | 113-115 |
| Ejemplo 56 | H | Ph | COOC ₂ H ₅ | 3,2 | Ejemplo 37 | aceite |
| Ejemplo 57 | 6-F | Ph | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 33 | |
| Ejemplo 58 | 6-CH ₃ O | Ph | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 25 | 178-180 |
| Ejemplo 59 | 5-CH ₃ O | Ph | COOC ₆ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 24 | 181-185 |
| Ejemplo 60 | 5-CH ₃ O | Ph-pF | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 16 | aceite |
| Ejemplo 61 | H | Ph-pCH ₃ | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 46 | 106-108 |
| Ejemplo 62 | 6-CH ₃ O | Ph-pF | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 47 | 168-170 |
| Ejemplo 63 | 6-F | Ph-pF | COOC ₂ H ₅ | 2,2 | Ejemplo 48 | 123-126 |
| Ejemplo 64 | H | Ph-m, p (CH ₃ O) ₂ | COOPh | 2,2 | Ejemplo 40 | 170-172 |

Ejemplo 65.

1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

5 A. Una solución de 6,3 g de 1,3-dihidro-1'-etoxi
carbonil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina],
(Ejemplo 49), 300 ml de etanol, y 240 ml de hidróxido de
potasio acuoso al 20% es calentada a reflujo durante 9 ho
ras, enfriada, concentrada hasta 250 ml, diluida con agua
y extraída con cloroformo. La solución en cloroformo es
10 secada sobre carbonato de potasio y concentrada. El resi-
duo es recristalizado en ciclohexano para proporcionar cris-
tales incoloros, punto de fusión 119-123°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{19}NO$: C 81,48%; H 7,22%;

N 5,28%

15 Encontrado : C 81,55%; H 7,56%;

N 5,12%

Sal de clorhidrato, punto de fusión: 262°C.

20 B. Una mezcla de 2,9 g de 1'-bencil-1,3-dihidro-
-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], (Ejemplo 4),
0,4 g de paladio al 10% sobre carbón, 20 ml de etanol al
95%, y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado es hidrogena-
da a 3,5-kg/cm² manométricos y a 50°C. Después de que ce-
sa la absorción de hidrógeno, la mezcla es filtrada y el
25 producto filtrado es concentrado. La recristalización del

residuo en ciclohexano proporciona cristales incoloros, punto de fusión 119-123°C.

Las composiciones y estructuras de los compuestos de fórmula XIII de los Ejemplos 66 a 79, abajo tabulados, se preparan de manera análoga.

5

TABLA IV

| | <u>R_m</u> | <u>R₂</u> | <u>Y</u> | <u>n, n'</u> | <u>Material de partida</u> | <u>P. de f. °C</u> |
|------------|----------------------|---|----------|--------------|----------------------------|--------------------|
| Ejemplo 66 | H | CH ₃ | H | 2,2 | Ejemplo 50 | .HCl, 183-184 |
| Ejemplo 67 | H | Ph-pF | H | 2,2 | Ejemplo 51 | 98-100 |
| Ejemplo 68 | H | Ph | H | 2,1 | Ejemplo 53 | 90-95 |
| Ejemplo 69 | H | Ph | H | 3,1 | Ejemplo 54 | 106-110 |
| Ejemplo 70 | H | Ph-pCH ₃ O | H | 2,2 | Ejemplo 55 | 101-103 |
| Ejemplo 71 | H | Ph | H | 3,2 | Ejemplo 56 | .HCl > 250 |
| Ejemplo 72 | 6-F | Ph | H | 2,2 | Ejemplo 57 | |
| Ejemplo 73 | 6-CH ₃ O | Ph | H | 2,2 | Ejemplo 58 | .HCl, 204-212 |
| Ejemplo 74 | 5-CH ₃ O | Ph | H | 2,2 | Ejemplo 59 | .HCl, 265-268 |
| Ejemplo 75 | 5-CH ₃ O | Ph-pF | H | 2,2 | Ejemplo 60 | *HCl, 275 |
| Ejemplo 76 | H | Ph-pCH ₃ | H | 2,2 | Ejemplo 61 | 116-117 |
| Ejemplo 77 | 6-F | Ph-pF | H | 2,2 | Ejemplo 63 | 111-112 |
| Ejemplo 78 | H | Ph | OH | 2,2 | Ejemplo 3 | 183-184 |
| Ejemplo 79 | H | Ph-m, p (CH ₃ O) ₂ | H | 2,2 | Ejemplo 64 | *HCl, 212-218 |

Ejemplo 80.

1'-acetil-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-pi-
peridina]

5 A una solución agitada en frío de 6,0 g de 1,3-
-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]
(Ejemplo 65), 2,4 g de trietilamina, y 50 ml de cloroformo,
se añade gota a gota una solución de 2,0 g de cloruro
de acetilo y 50 ml de cloroformo. La mezcla es agitada du-
rante 2 horas a la temperatura ambiente, lavada con agua,
10 secada sobre sulfato de sodio, y concentrada. El residuo
es recristalizado en cloroformo para proporcionar cristala-
les incoloros, punto de fusión 128-130°C.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{21}NO_2$: C 77,89%; H 6,90%;

N 4,55%

15

Encontrado

: C 78,06%; H 6,99%;

N 4,43%

Las composiciones y estructuras de los compues-
tos IX de los Ejemplos 81 a 88 abajo tabulados, son pre-
paradas de la misma manera.

20

25

TABLA V

| | | R_m | R_2 | R_1 | n, n' | Material de partida | p. de f. °C |
|----|------------|-------|-------|---------------------------|---------|---------------------|-------------|
| 5 | Ejemplo 81 | H | Ph | COC_2H_5 | 2,2 | Ejemplo 65 | 116-119 |
| | Ejemplo 82 | H | Ph | COC_3H_7 | 2,2 | Ejemplo 65 | 110-112 |
| | Ejemplo 83 | H | Ph | COCH_2Ph | 2,2 | Ejemplo 65 | 174-176 |
| | Ejemplo 84 | H | Ph | COPhCH_3 | 2,2 | Ejemplo 65 | 172-175 |
| 10 | Ejemplo 85 | H | Ph | $\text{CO} \triangleleft$ | 2,2 | Ejemplo 65 | 133-135 |
| | Ejemplo 86 | H | Ph-pF | $\text{CO} \triangleleft$ | 2,2 | Ejemplo 67 | 149-152 |
| | Ejemplo 87 | H | Ph | $\text{CO} \diamond$ | 2,2 | Ejemplo 65 | 127-130 |
| | Ejemplo 88 | H | Ph | $\text{CO} \triangleleft$ | 3,2 | Ejemplo 71 | aceite |

15

Ejemplo 89.

1,3-dihidro-1'-etil-3-fenilespiro[Isobenzofuran-1,4'-piperidina]

20

A una suspensión agitada de 0,53 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota una solución de 2,20 g de 1'-acetil-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (Ejemplo 80) en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla es calentada a reflujo durante 2 horas, enfriada, enfriada rápida y cuidadosamente con agua, y extraída con éter. La solución

25





en éter es secada sobre sulfato de sodio y concentrada para formar un sólido. La recristalización en cloroformo proporciona cristales incoloros, punto de fusión 113-115°C.

5

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{23}NO$: C 81,87%; H 7,91%;
 N 4,77%
 Encontrado : C 81,76%; H 8,10%;
 N 4,62%

10

Las composiciones y estructuras de los compuestos IX de los Ejemplos 90 a 98, abajo tabulados, se preparan de manera análoga:

| | | <u>TABLA VI</u> | | | | | |
|----|------------|---------------------|---------------------|--|---------------------|-------------|--------------------|
| | R_m | R_2 | R_1 | n, n' | Material de partida | P. de f. °C | |
| 15 | Ejemplo 90 | H | Ph | C_3H_7 | 2,2 | Ejemplo 81 | 98-100 |
| | Ejemplo 91 | H | Ph | C_4H_9 | 2,2 | Ejemplo 82 | 102-103 |
| | Ejemplo 92 | H | Ph | CH_2  | 2,2 | Ejemplo 85 | 97-99 |
| | Ejemplo 93 | H | Ph-pF | CH_2  | 2,2 | Ejemplo 86 | .HBr, 233-235 |
| | Ejemplo 94 | H | Ph | CH_2  | 2,2 | Ejemplo 89 | 119-121 |
| 20 | Ejemplo 95 | H | Ph | CH_2  | 3,2 | Ejemplo 88 | .HCl, 203-206 |
| | Ejemplo 96 | H | Ph-pCH ₃ | CH ₃ | 2,2 | Ejemplo 61 | 135-136 |
| | Ejemplo 97 | H | Ph | CH ₃ | 3,2 | Ejemplo 56 | 88-89 |
| | Ejemplo 98 | 6-CH ₃ O | H-pF | CH ₃ | 2,2 | Ejemplo 62 | .HBr, 235 desc. |

25

Ejemplo 99.

1,3-dihidro-1'-[3-(para-fluorobenzoil)propil]-3-feniles
piro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]



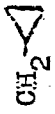
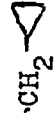
5 Una mezcla agitada de 4,9 g de 1,3-dihidro-3-
-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (Ejemplo 65),
4,9 g de ω -cloro-para-fluorobutirofenon-etilen-cetal,
10 g de carbonato de potasio, y 50 ml de butanol es ca-
lentada a reflujo durante 46 horas y filtrada. El produc-
to filtrado es concentrado para formar un aceite, que es
10 agitado con 50 ml de ácido clorhídrico 3N y 50 ml de eta-
nol. La mezcla es alcalinizada con hidróxido de sodio y
extraída con benceno. La solución en benceno es secada
sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo es re-
cristalizado en éter para proporcionar cristales incol-
15 ros, punto de fusión 137-138°C

Análisis: Calculado para $C_{28}H_{28}FNO_2$: C 78,30%; H 6,57%;
N 3,26%
Encontrado : C 78,28%; H 6,59%;
20 N 3,12%

20 Las composiciones y estructuras de compuestos
IX de los Ejemplos 100 hasta 111, abajo tabulados, se pre-
paran de manera análoga. La etapa de hidrólisis con ácido
del Ejemplo 99 se omite cuando el agente alcoholante no
25 contiene un grupo cetal.

25 20 15 10 5

TABLA VII

| Ei. | R _{II} | R ₂ | R ₁ | n,n' | p. de f. °C | Material de partida, E.j. | Agente alcoholante |
|-----|-----------------|-----------------|---|------|------------------|---------------------------|---|
| 100 | H | CH ₃ | -(CH ₂) ₃ CO-PhF | 2,2 | | 66 | Cl(CH ₂) ₃ -C-PhF  |
| 101 | H | Ph | -(CH ₂) ₃ CO-PhF | 2,1 | | 68 | Cl(CH ₂) ₃ -C-PhF  |
| 102 | H | Ph | -(CH ₂) ₃ CH-(PhF) ₂ | 2,2 | .HCl, 185-190 | 65 | Cl(CH ₂) ₃ CH-(PhF) ₂ |
| 103 | H | CH ₃ | -(CH ₂) ₃ CH-(PhF) ₂ | 2,2 | 167-170 | 66 | Cl(CH ₂) ₃ CH-(PhF) ₂ |
| 104 | H | Ph | -CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂ | 2,2 | 119-121 | 65 | BrCH ₂ CH=C(CH ₃) ₂ |
| 105 | N | Ph | -CH ₂ CH=CH ₂ | 2,2 | 129-131 | 65 | BrCH ₂ CH=CH ₂ |
| 106 | H | Ph | -CH ₂ CH ₂ O-CH-Ph ₂ | 2,2 | aceite | 65 | ClCH ₂ CH ₂ OCH-Ph ₂ |
| 107 | H | Ph | -CH ₂ CH ₂ CO-Ph | 2,2 | | 65 | (CH ₃) ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ CO-Ph |
| 108 | H | Ph | i-C ₃ H ₇ | 2,2 | 121-124 | 65 | CH ₃ CHICH ₃ |
| 109 | H | Ph | (CH ₂) ₃ -Ph | 2,2 | 89-92 | 65 | Br(CH ₂) ₃ Ph |
| 110 | H | Ph | CH ₂ CH=CHPh | 2,2 | 142-144 | 65 | BrCH ₂ CH=CHPh |
| 111 | H | CH ₃ | CH ₂  | 2,2 | 196-199 | 66 | BrCH ₂  |

Ejemplo 112.

1'-bencil-1,3-dihidro-3,5-dimetoxi-3-fenilespiro/Isobenzofuran-1,4'-piperidina

5 Una solución de 1'-bencil-1,3-dihidro-3-hidroxi-
-5-metoxi-3-fenilespiro/Isobenzofuran-1,4'-piperidina
(preparada por el método del Ejemplo 1), metanol, y una
cantidad catalítica de cloruro de hidrógeno metanólico,
es calentada a reflujo, enfriada, alcalinizada con hi-
dróxido de sodio, y diluida con agua. La mezcla es ex-
10 traída con acetato de etilo, y la solución en acetato de
etilo es secada sobre sulfato de sodio y concentrada para
formar un sólido. La recristalización en acetona-agua pro-
porciona cristales incoloros, punto de fusión 129-133°C.

15 Análisis: Calculado para $C_{27}H_{29}NO_3$: C 78,03%; H 7,05%;
N 3,37%

Encontrado : C 78,15%; H 7,12%;
N 3,23%

Ejemplo 113.

20 1,3-dihidro-3-(4-hidroxifenil)-1'-metilespiro/Isobenzofuran-1,4'-piperidina

25 Una solución de 3,5 g de 1,3-dihidro-3-(4-metoxi-
fenil)-1'-metilespiro/Isobenzofuran-1,4'-piperidina, (Ejem-
plo 12), y 20 ml de ácido bromhídrico al 48%, es calentada

a reflujo, enfriada, diluída con agua, neutralizada con bicarbonato de sodio, y extraída con cloroformo. La solución en cloroformo es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para formar un aceite. La trituración con éter proporciona cristales, punto de fusión 132°C, con descomposición. La recristalización hace subir el punto de fusión a 273°C, con descomposición.

Ejemplo 114

1,3-dihidro-6-hidroxi-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

Siguiendo el método de manipulación descrito arriba en el Ejemplo 113, la 1,3-dihidro-6-metoxi-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], (Ejemplo 25), da un sólido de color rosa pálido, punto de fusión 207-212°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{21}NO_2$: C 77,25%; H 7,18%;
N 4,74%

Encontrado : C 77,05%; H 7,23%;
N 4,74%

Ejemplo 115

1,3-dihidro-5-hidroxi-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

Siguiendo el método de manipulación descrito

arriba en el Ejemplo 113, la 1,3-dihidro-5-metoxi-1'-
-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina],
(Ejemplo 24), da un sólido de color crema, punto de
fusión 193-200°C.

5
Análisis: Calculado para $C_{13}H_{21}NO_2$: C 77,25%; H 7,18%;
N 4,74%
Encontrado : C 77,00%; H 7,40%;
N 4,66%

10 Ejemplo 116

1,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-
-piperidina]

Una suspensión de 2,0 g de 1,3-dihidro-5-me-
toxi-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina],
15 (Ejemplo 73), y 32 ml de una solución de ácido bromhí-
drico al 48% es calentada a reflujo, efectuándose la se-
paración de una sal de bromhidrato en forma de un preci-
pitado cristalino. La mezcla es vertida en hielo/agua
con agitación, el precipitado es recogido por filtración,
20 la torta de filtración es lavada con agua, y secada. La
recristalización en etanol proporciona cristales incolores,
punto de fusión 274-276°C, con descomposición.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{19}HO_2 \cdot HBr$: C 59,67%; H 5,58%;
N 3,87% Br 22,06%.

25

Encontrado

: C 59,83%; H 5,64%;

N 3,95% Br 21,86%

Ejemplo 117.

5 1,3-dihidro-1'-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-3-fenilespiro
ro/isobenzofuran-1,4'-piperidina

Una solución de 2,5 g de 1'-(2-benzoiletil)-
-1,3-dihidro-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidi
na, (Ejemplo 107), 30 ml de metanol, y 0,35 g de bo
rohidruro de sodio es agitada a la temperatura ambien
10 te durante 4 horas, es diluida con agua, y extraida con
cloroformo. La solución en cloroformo es secada sobre sul
fato de sodio y concentrada para proporcionar 1,3-dih
dro-1'-(3-hidroxi-3-fenil-propil)-3-fenilespiro/isoben
zofuran-1,4'-piperidina.

15

Ejemplo 118.

1,3-dihidro-1'-[4-(para-fluorofenil)-3-hidroxi-butil]-3-
-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina

20 Siguiendo el método de manipulación descrito
arriba en el Ejemplo 117, la 1,3-dihidro-1'-[3-(para-
-fluorobenzoil)-propil]-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-
-piperidina, (Ejemplo 99) produce un aceite de color
amarillo. El aceite es triturado con una mezcla de éter
y éter de petróleo para dar cristales blancos que son
25 recristalizados en etanol para dar un sólido cristalino

blanco; punto de fusión 151-154°C.

Análisis: Calculado para $C_{28}H_{30}FNO_2$: C 77,93%; H 7,01%;
N 3,25%

Encontrado : C 77,78%; H 7,07%;
N 3,19%

5

Ejemplo 119.

1,3-dihidro-3-para-hidroxifenil-1'-metilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

10

Una mezcla de 1,0 g de 1,3-dihidro-3-para-metoxifenil-1'-metilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (Ejemplo 12), 1,0 g de una dispersión de hidruro de sodio al 57% y dimetilformamida es agitada bajo nitrógeno. A la mezcla en agitación se añaden rápidamente 2,0 ml de etanotiol. La mezcla es calentada a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas, enfriada, vertida en hielo/agua, y acidificada con ácido clorhídrico 1 N. El producto es recogido, secado y disuelto en dimetilsulfóxido en ebullición, y la solución es filtrada. Al enfriar se separan pequeños cristales incoloros, punto de fusión 273°C con descomposición.

15

20

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{21}NO_2$: C 77,26%; H 7,17%;
N 4,74%

Encontrado : C 76,28%; H 7,33%;
N 4,71%

25

Ejemplo 120.

1'-bencil-1,3-dihidro-3,3-difenilespiro/Isobenzofu
ran-1,3'-piperidina

5 La reacción de 1'-bencil-1,3-dihidroespiro/Isobenzofu
benzofuran-1,3'-piperidin-3-ona con un gran exceso de
fenil-litio por el método descrito en el Ejemplo 1 pro
porciona cristales blancuzcos, punto de fusión 144-146°C.

Análisis: Calculado para $C_{31}H_{29}NO$: C 86,27%; H 6,77%;

N 3,25%

10 Encontrado : C 86,22%; H 7,09%;

N 3,21%

Ejemplo 121.

(-)-1,3-dihidro-3-fenilespiro/Isobenzofuran-1,4'-piperi
dina

15

A una solución agitada de 0,80 g de 1,3-dih
dro-3-fenilespiro/Isobenzofuran-1,4'-piperidina, (Ejem
plo 65), y 3 ml de metanol se añade una solución de 1,16
g de ácido di-(para-toluoil)-d-tartárico en 6 ml de me
20 tanol. La solución es concentrada hasta sequedad, y el
residuo es recristalizado tres veces en metanol-agua pa
ra proporcionar cristales incoloros. Los cristales son
disueltos en metanol y tratados con un exceso de hi-
dróxido de sodio acuoso. La mezcla es extraída con éter,
25 y la solución en éter es secada sobre sulfato de sodio

y concentrada para dar un sólido oleoso. La recristalización en ciclohexano proporciona cristales blancuzcos, punto de fusión 99-107°, $[\alpha]_D^{25} = 126,0^\circ$ (c = 1,35, MeOH).

5

Ejemplo 122.

(+)-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

10

El compuesto, cristales incoloros, punto de fusión 104-112° $[\alpha]_D^{25} = + 134,4^\circ$ (c = 1,35, MeOH) es preparado a partir de 1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], (Ejemplo 65) y ácido di-(para-toluoil)-1-tartárico por el método descrito en el Ejemplo 121, o es recuperado alternativamente a partir de las aguas madres acuoso-metanólicas del Ejemplo 121.

15

Ejemplo 123.

1,3-dihidro-1',3-dimetil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

20

Una solución de 1,4 g de 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], (Ejemplo 2), en 20 ml de tetrahydrofurano es enfriada a -50°C y tratada gota a gota con 4 ml de butil-litio en hexano. Se continúa la agitación durante 30 minutos bajo nitrógeno. A la solución se añaden lentamente 900 mg de sulfato de dimetilo en 10 ml de tetrahydrofurano. La mezcla

25

es agitada a -10°C durante 1 hora y durante la noche a la temperatura ambiente. Se añade hielo, la mezcla es extraída con éter, y la solución orgánica es concentrada para formar un aceite. El aceite es convertido en la sal de bromhidrato y recristalizado en acetato de etilo para dar cristales, de punto de fusión $122-125^{\circ}\text{C}$.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}\cdot\text{HBr}$: C 64,17%; H 6,46%; N 3,74%; Br 21,35%
 Encontrado : C 64,27%; H 6,68%; N 3,42%; Br 20,98%

Las composiciones y estructuras de los compuestos XII de los Ejemplos 124 a 126, abajo tabulados, se preparan a partir de 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], (Ejemplo 2), de una manera análoga.

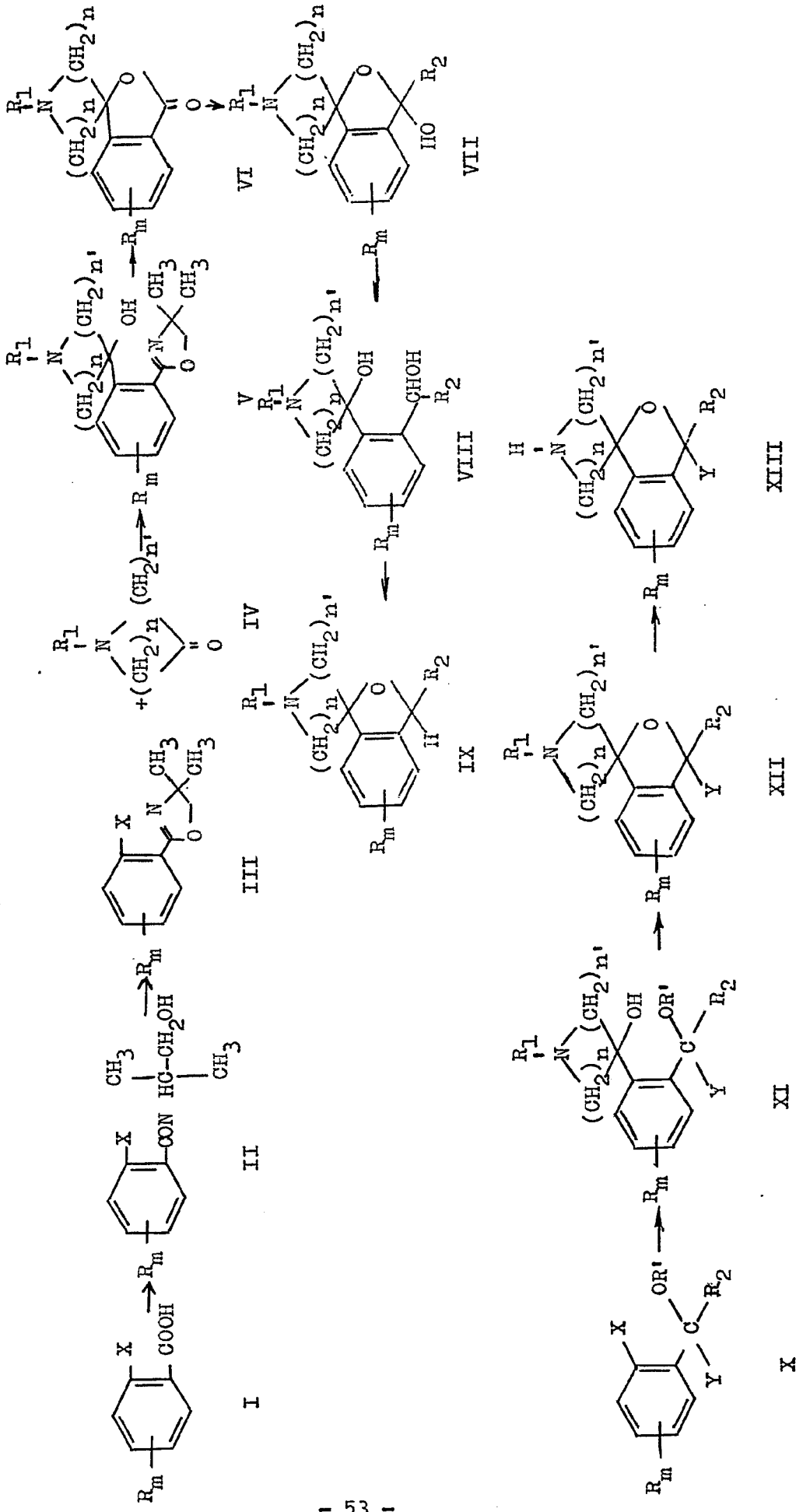
TABLA IX

| Ej. | R_m | R_2 | Y | R_1 | n, n' | P. de f. $^{\circ}\text{C}$ | Agente alcohilante |
|-----|--------------|--------------|--------------------------|---------------|---------|-----------------------------|--|
| 124 | H | Ph | C_2H_5 | CH_3 | 2,2 | 107-108 | BrCH_2CH_3 |
| 125 | H | Ph | $n\text{-C}_3\text{H}_7$ | CH_3 | 2,2 | 205-206, desc. | $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 126 | H | Ph | $n\text{-C}_4\text{H}_9$ | CH_3 | 2,2 | 203-204, desc. | $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |

Ejemplo 127.

1'-ciclopropilmetil-1,3-dihidro-3-fenilspiro[isobenzofuran-1,3'-pirrolidina]

La reacción de 1,3-dihidro-3-fenilspiro[iso



5 La presente solicitud, que correspon
de a la presentada en Estados Unidos de América, el 12
de Diciembre de 1973, bajo el nº 424.117 y el 3 de Sep-
tiembre de 1974, bajo el nº 502.650, se acoge a los be-
neficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

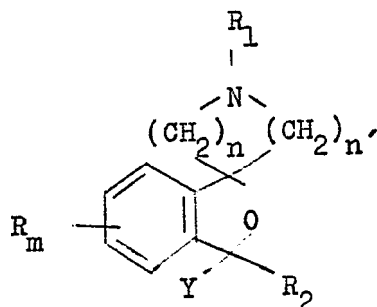
Los puntos de invención propia y nue-
va, que se presentan para que sean objeto de esta soli-
citud de Patente de Invención en España, por VEINTE
años, son los que se recogen en las reivindicaciones si-
guientes:

20

1ª.- Procedimiento para la prepara-
ción de nuevos 1,3-dihidroespiro[isobenzofuranos]susti-
tuidos de la fórmula

25

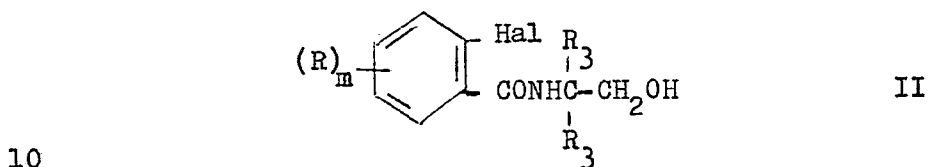
10.6.75



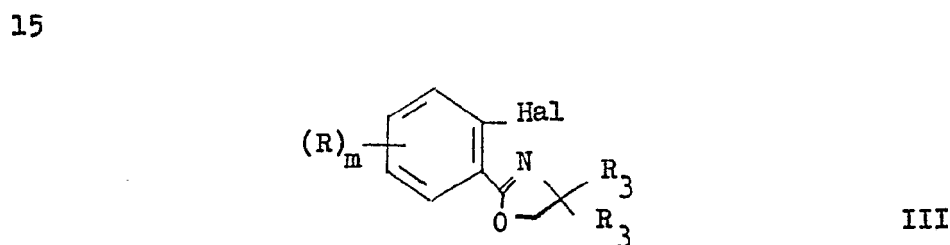
5

en que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, halógeno, hidroxilo, o metilendioxi; R_1 es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo
 10 alcoholo de 4 a 8 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, fenilalcoholo de la fórmula $(CH_2)_x-PhR$, difenilalcoholo de la fórmula $(CH_2)_m-CH(PhR)_2$, difenilmetoxialcoholo de la fórmula $-(CH_2)_m-OCHPh_2$, alcanolo de 2 a 6 átomos de carbono, fenilalcanolo de la
 15 fórmula $-CO(CH_2)_x-PhR$, benzoilo de la fórmula $-COPhR$, benzoilalcoholo de la fórmula $-(CH_2)_m-COPhR$, fenilhidroxialcoholo de la fórmula $-(CH_2)_m-CHOHPhR$, alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, feniloxycarbonilo, o cicloalcoholocarbonilo de 4 a 8 átomos de carbono; R_2
 20 es alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo de la fórmula $PhRm$; Y es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo o fenilo; Ph es fenilo; m, n y n' son números enteros de 1 a 3; y x es un número entero de 1 a 4, y de los
 25 antípodas ópticos y de las sales por adición de ácido

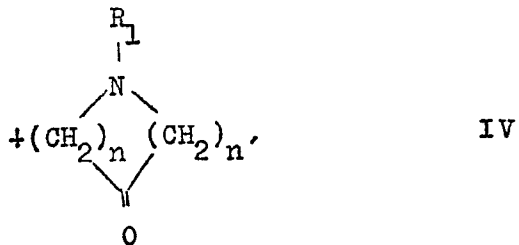
5 farmacológicamente aceptables del mismo, que comprende hacer reaccionar cloruro ortohalobencílico con un 2-amino-1-etanol no sustituido o sustituido con alcoholo para proporcionar la o-halo-N-(1-hidroxi-2-etil-benzamida correspondiente de la fórmula II



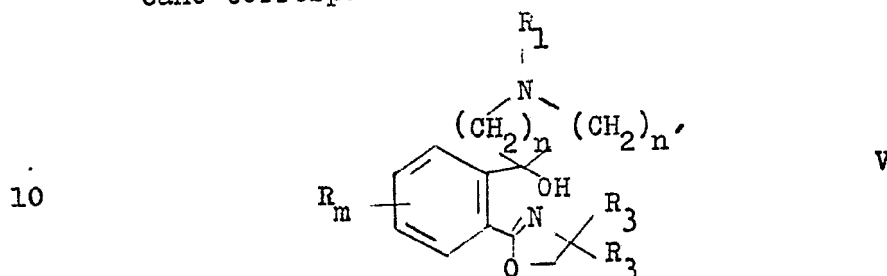
15 en donde R₃ significa hidrógeno o alcohol inferior, ciclicizar dicha benzamida para formar la o-halogeniloxazolina correspondiente de la fórmula III



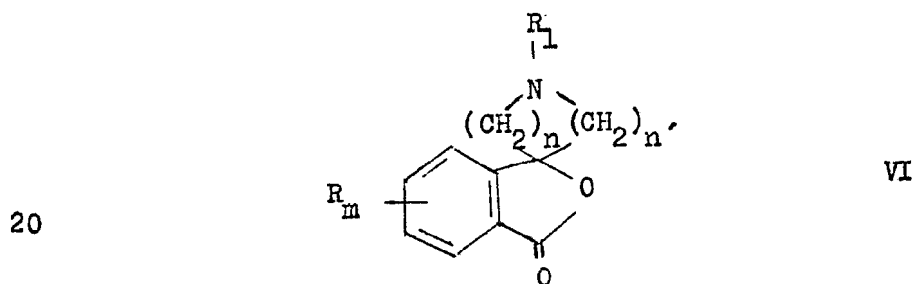
25 por tratamiento con un agente deshidratante convirtiendo dicha oxazolina en el reactivo de Grignard por reacción con magnesio, hacer reaccionar el reactivo de Grignard con una cicloazalcanona de la fórmula IV



5 para producir el hidroxio-oxazolinil-fenil-cicloazalcano correspondiente de la fórmula V



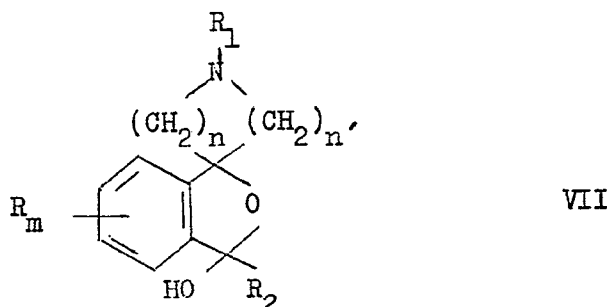
10 hacer reaccionar dicho azalcano con un ácido para formar la 1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcano)-
15 -3-ona correspondiente de la fórmula VI



20 hacer reaccionar dicho azalcano con un reactivo organo
25 metálico para proporcionar el 1,3-dihidro-3-hidroxispiro(isobenzofurano-cicloazalcano) sustituido en la po-

sición 3 de la fórmula VII

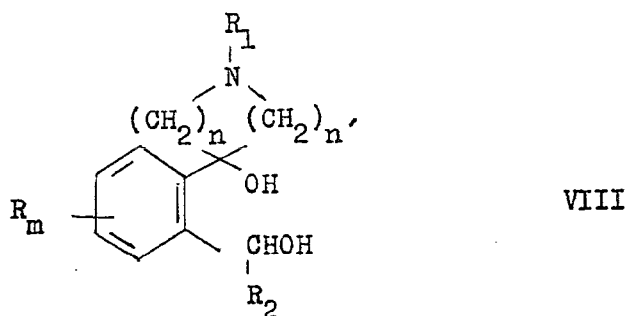
5



convirtiendo dicho hidroxí-azalcano por medio de un agente reductor para formar un o-hidroxi-alcoholifenilciclo-azalcanol de la fórmula VIII

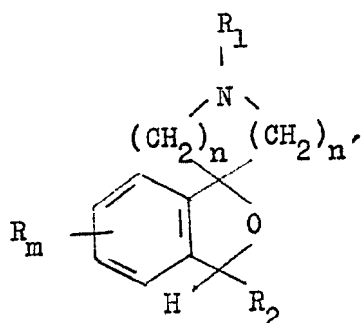
10

15



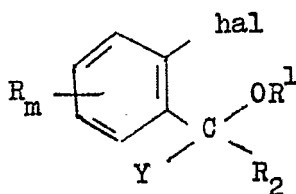
tratando dicho azalcanol con un ácido para llevar a cabo una ciclización proporcionando el 1,3-dihidro-spiro-(isobenzofurano-cicloazalcano)substituido en la posición 3 de la fórmula IX

25



IX

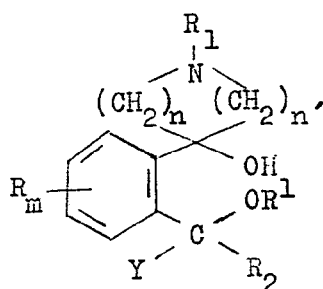
- 5 b) hacer reaccionar un alcohol orto-halobencilico o un ortohalobenciléter de la fórmula X



X

- 10 en donde R' significa hidrógeno, alcoholo o tetrahidro-
 15 piranilo con un alcohol-litio para formar el correspon-
 diente orto-litio-bencilóxido de litio u ortolitioben-
 cilalcoholéter, hacer reaccionar dicho orto-litio-bencil-
 óxido de litio u orto-litio-bencil-alcohol-éter con una
 20 cicloazalcanona de la fórmula IV y tratar el correspon-
 diente (α -hidroxi-o-tolilcicloazalcanol o (α -hidroxi-
 -orto-tolil)-cicloazalcoholalcohol-éter así obtenido
 de la fórmula XI

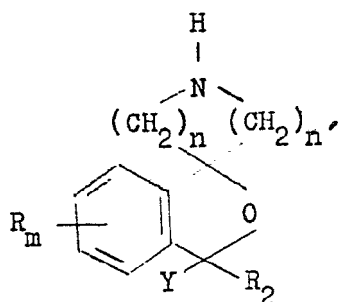
25



XI

- 5 con un ácido para efectuar ciclización para preparar el correspondiente 1,3-dihidrospiro (isobenzofuranocicloazalcano/de la fórmula XII o
- c) hidrogenar una N-bencil-1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcono) substituida en la posición 3 de
- 10 la fórmula XII en donde R_1 significa un grupo bencilo para efectuar el desdoblamiento del grupo bencilo o
- d) hacer reaccionar un 1,3-dihidrospiro-isobenzofurano-cicloazalcano)disustituido en la posición 3 y en N con
- 15 un cloroformiato para proporcionar el N-oxicarbonil-1-3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcano)substituido
- y tratar dicho cicloazalcano con una base o con un ácido para proporcionar el correspondiente 1,3-dihidrospiro (isobenzofuranocicloazalcano) no substituido en N correspondiente de la fórmula XIII

20



XIII

25

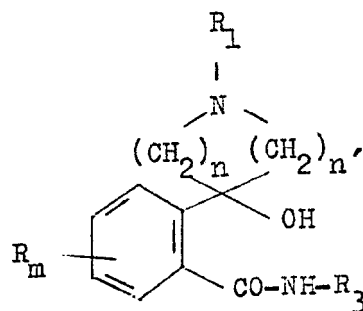
- e) o introducir en una 1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcana) substituida en la posición 3 de la fórmula XIII un resto acilo o alcoholo para proporcionar el correspondiente derivado N-alcoholado o acilado en N o
- 5 f) reducir una 1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcana) acilada en N de la fórmula XII para formar el correspondiente derivado alcoholado en N de la fórmula XII o
- 10 g) hacer reaccionar una 1,3-dihidro-3-hidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcana) substituida en N de la fórmula VII con un monoalcohol alifático efectuando catálisis ácida para proporcionar el correspondiente 1,3-dihidro-3-alcoxi-spiro(isobenzofurano-cicloazalcana) substituido en N de la fórmula XII, en donde Y significa alcoxi, o
- 15 h) tratar un 1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcana) substituido por alcoxi o benciloxi de la fórmula XII, en donde R significa alcoxi con un agente de desdoblamiento de éter para producir la 1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-ciclo-azalcana) substituida con hidroxi correspondiente en la que R significa hidroxi o
- 20 j) tratar un 1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcana) substituido en N de la fórmula XII (Y=H) con un alcoholito para producir el correspondiente 1,3-dihidro-3-litiospiro(isobenzofurano-cicloazalcana) substituido en N, hacer reaccionar dicho derivado de litio con un
- 25 agente alcoholante para producir al correspondiente

1,3-dihidro-3-alcoholspiro(isobenzofurano-cicloazalcano)
substituido en N de la fórmula XII, en que Y significa
alcohol, o

5 k) reducir el grupo carbonilo en la cadena lateral de
un 1,3-dihidrospiro(isobenzofurano-cicloazalcano) subs-
tituido en N de la fórmula XII, en donde R₁ contiene
un grupo carbonilo para formar el derivado hidroxí subs-
tituido en N correspondiente de la fórmula XII o

10 l) hacer reaccionar una o-halofeniloxazolína de la fórm-
mula III con un alcohol-litio tratando la correspon-
diente o-litio-fenil-oxazolína así obtenida con un ci-
cloazalcano de la fórmula IV, hacer reaccionar la
1,3-dihidro-spiro (isobenzofurano-cicloazalcano)-3-ona
de la fórmula V así obtenida con un ácido hacer reac-
15 cionar el hidroxí-o-oxazolinil-fenil-cicloazalcano de
la fórmula VI así obtenido con un agente organometálico,
reducir el 1,3-dihidro-3-hidroxí-spiro(isobenzofurano-
-cicloazalcano)substituido en posición 3 así obtenido
de la fórmula VII para producir un o-hidroxí-alcoholfe-
20 nil-cicloazalcanol de la fórmula VIII, tratar dicho
azalcanol VIII con un ácido para efectuar ciclización
para proporcionar el correspondiente 1,3-dihidrospiro
(isobenzofurano-ciclo-azalcano) substituido en 3 de
la fórmula IX o

25 m) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIV



XIV

5

en donde R_3 tiene el significado mencionado arriba con un ácido para formar un compuesto de la fórmula VI y tratar dicho compuesto de la fórmula VI de acuerdo con el método a) para proporcionar un compuesto de la fórmula IX en que en las fórmulas mencionadas arriba los sustituyentes R, R_1 , R_2 y Y tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y en que hal significa un átomo de halogeno y m, n y n' tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

15

2ª.- Procedimiento según se define en la reivindicación 1ª, que comprende preparar compuestos en que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, trifluorometilo, flúor, cloro, hidroxilo o metilendioxi; R_1 es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo de 4 ó 5 átomos de carbono, alqueno de 3 a 5 átomos de carbono, fenilalcoholo de la fórmula $-(CH_2)_m-PhR$, difenilalcoholo de la fórmula $-(CH_2)_m-CH(PhR)_2$, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, fenilalcanilo de la fórmula $-CO(CH_2)_m-PhR$, benzóilalco

25

hilo de la fórmula $-(CH_2)_m-COPhR$, benzoilo de la fórmula $-COPhR$, alcoxicarbonilo de 2 ó 3 átomos de carbono, o cicloalcoholcarbonilo de 4 a 7 átomos de carbono; R_2 es alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, o fenilo de la fórmula $-PhR''$, siendo R'' hidrógeno, alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, metilendioxi o trifluorometilo; Y es hidrógeno, alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo de la fórmula $-PhR''$, y Ph, m, n y n' son tal como se definen en la reivindicación 1ª.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-3-feniles piro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-1'-ciclopropilmetil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

6ª.- Procedimiento según la reivindi

cación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-1'-[3-(para-fluorobenzoil)-propil]-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-3-(para-fluorofenil)espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-6-fluoro-1'-metil-3-(para-fluorofenil)-espiro[isobenzofuran-1,4-piperidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,3'-pirrolidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,3'-pirrolidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1'-ciclopropilmetil-

-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,3'-piperidina] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-3-pa-
tolilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las sales
por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del
mismo.

10. 13ª.- Procedimiento según la reivin-
dicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-6-fluoro
-3-para-fluorofenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]
y las sales por adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables del mismo.

15 14ª.- Procedimiento según la reivin-
dicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-6-metoxi
-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las sa-
les por adición de ácido farmacéuticamente aceptables
del mismo.

20 15ª.- Procedimiento según la reivin-
dicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-3-para-
-fluorofenil-1'-metilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidi-
na] y las sales por adición de ácido farmacéuticamente
aceptables del mismo.

25 16ª.- Procedimiento según la reivin-
dicación 1ª, que comprende preparar 1,3-dihidro-3-para-
-metoxifenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y las

sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

17ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1,3-dihidroespiro[isobenzofuranos] sustituidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 JUN. 1975

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder

Alta

10.6.75

TM