

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 000 154
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 78100169.8

(51) Int. Cl.²: C 07 D 209/62, A 61 K 31/40

(22) Anmeldetag: 15.06.78

(30) Priorität: 28.06.77 CH 7916/77
28.06.77 CH 7917/77

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.01.79 Patentblatt 79/1

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB LU NL SE

(71) Anmelder: SANDOZ LTD.,
Lichtstrasse 35,
CH-4002 Basel (CH)

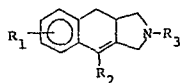
(72) Erfinder: Achini, Roland, Dr.,
Teichstrasse 104,
CH-4106 Therwil (CH)

(72) Erfinder: Oppolzer, Wolfgang, Dr.,
4B Chemin de la Cocuaz,
CH-1253 Vandoeuvres (CH)

(72) Erfinder: Pfenniger, Emil, Dr.,
Schönenbuchstrasse 92,
CH-4123 Allschwil (CH)

(54) Neue Benz(f)isoindoline, ihre Herstellung und Verwendung.

(57) Neue Verbindungen der Formel I mit aggressionshemmenden und zentraldämpfenden Eigenschaften



worin R₁ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen,
R₂ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen und
R₃ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 2 C-Atomen
stehen, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 000 154 A1

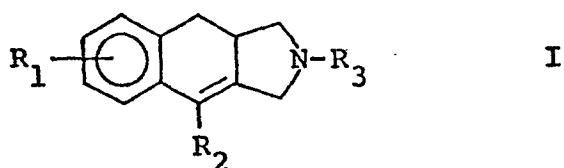
S A N D O Z A.G.

Case 100-4841

Basel

Neue Benz[f]isoindoline, ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I



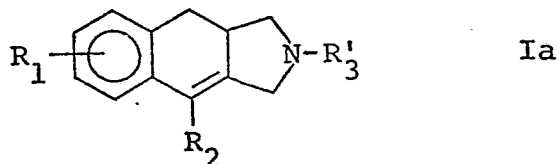
worin R_1 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit
1 - 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen,

5 R_2 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen
und

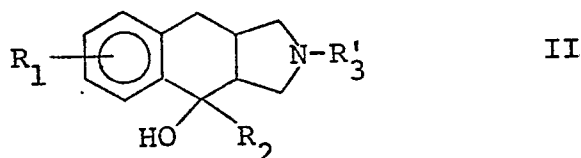
R_3 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 2 C-Atomen
stehen, und ihre Säureadditionssalze sowie Verfahren zu
ihrer Herstellung.

- 10 In der obigen Formel steht R_2 als Alkylgruppe besonders
für Aethyl oder Methyl, ganz besonders für Methyl.
Vorzugsweise bedeuten R_2 und R_3 unabhängig voneinander
Wasserstoff oder Methyl.

15 Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der
Formel Ia



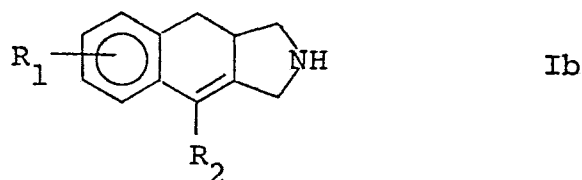
worin R'_3 für Alkyl mit 1 - 2 C-Atomen steht, und ihren Säureadditionssalzen, indem man Verbindungen der Formel II



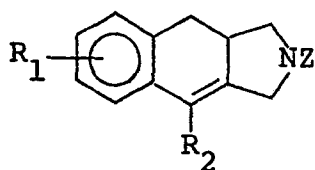
5

dehydratisiert und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel Ia in ihre Säureadditionssalze überführt. Diese Dehydratisierung kann nach an sich bekannten Methoden, z.B. in Gegenwart einer Mineralsäure wie Salzsäure oder einer starken organischen Säure wie Tri-
10 fluoressigsäure oder mit Essigsäureanhydrid, Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur, z.B. bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt werden.

15 Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel Ib



und ihren Säureadditionssalzen, indem man aus Verbindungen der Formel III



III

worin Z für eine abspaltbare Acylgruppe steht, diese Schutzgruppe entfernt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel Ib in ihre Säureadditions-
5 salze überführt.

Z bedeutet vorzugsweise eine R₄SO₂- oder R₅CO-Gruppe, worin R₄ für Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Phenyl oder p-Tolyl und

10 R₅ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, CF₃, Phenyl, Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen, Phenoxy oder Benzyloxy stehen.

Die erfindungsgemässe Abspaltung der Gruppe Z aus den Verbindungen der Formel III kann nach an sich bekannten
15 Methoden durchgeführt werden.

Die Abspaltung einer R₅CO-Gruppe erfolgt vorzugsweise durch saure oder basische Hydrolyse.

Die basische Hydrolyse kann z.B. mit Hilfe einer 1- bis etwa 5N-Lösung eines Alkalimetallhydroxids wie Natrium-
20 oder Kaliumhydroxid durchgeführt werden. Ein geeignetes Lösungsmittel ist z.B. ein niederes Alkanol; insbesondere Methanol und Aethanol sind geeignet. Steht R₅CO für eine leicht abspaltbare Acylgruppe, z.B. die Trifluoracetylgruppe oder die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann
25 die Hydrolyse bei Raumtemperatur bzw. leicht erhöhter

Temperatur erfolgen. Die Hydrolyse ist dann nach etwa 1/2 bis etwa 2 Stunden vollendet. Steht R_5CO für eine weniger leicht abspaltbare Acylgruppe, z.B. für die Aethoxycarbonylgruppe, so arbeitet man zweckmässig unter

5 Erwärmung, vorzugsweise unter Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches. Die Reaktion dauert dann etwa 10 bis 20 Stunden. Die saure Hydrolyse kann beispielsweise mit Hilfe von 2N Chlorwasserstoffsäure, zweckmässig bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur

10 des Reaktionsgemisches erfolgen. Steht Z für eine $R_4SO_2^-$ Gruppe, so kann diese Gruppe unter reduktiven Bedingungen - analog zu bekannten Methoden -, beispielsweise mit Natriumdihydro-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat, oder hydrolytisch, beispielsweise mit Phenol in 40% Bromwasserstoffsäure/Essigsäure, gespalten werden.

15

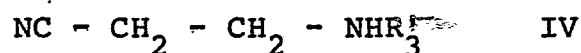
Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I können in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze vorliegen. Die freien Basen können auf an sich bekannte Weise in ihre Säureadditionssalze über-

20 führt werden und umgekehrt. So können die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I z.B. mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure oder mit organischen Säuren wie Maleinsäure Säureadditionssalze bilden.

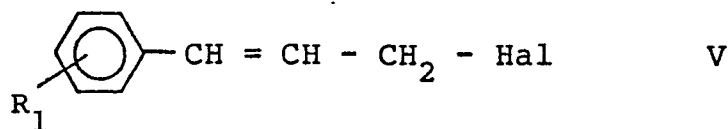
Die Ausgangsverbindungen der Formel II können beispielsweise wie folgt erhalten werden:

25

a) Alkylierung eines Amins der Formel IV

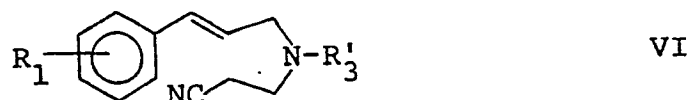


mit einem Cinnamylhalogenid der Formel V

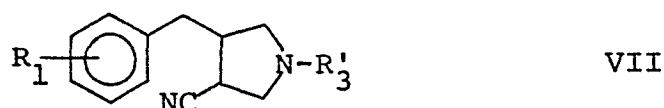


in Gegenwart einer Base, z.B. NaOH, oder in einem Ueberschuss des Amins der Formel IV. Die Alkylierung in Gegenwart von NaOH erfolgt vorzugsweise in einem Wasser-Methylenchlorid-Gemisch unter Zusatz eines Phasentransferkatalysators wie Benzyl-tri-(n-butyl)-ammoniumbromid.

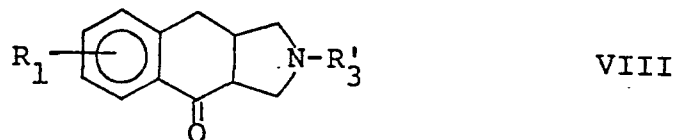
b) Cyclisierung der erhaltenen Verbindung der Formel VI



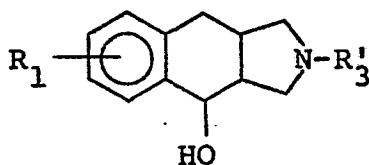
mit einer Base, z.B. NaH in Hexamethylphosphorsäure-triamid oder NaOC_2H_5 in Dimethylformamid, zu einer Verbindung der Formel VII



c) Hydrolyse und Cyclisierung der Verbindung der Formel VII in Gegenwart einer Säure wie z.B. Polyphosphorsäure zu einer Verbindung der Formel VIII



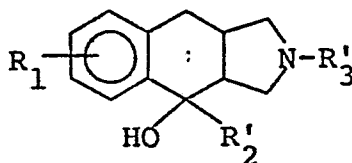
d) 1) falls R_2 für Wasserstoff steht: Reduktion des Ketons der Formel VIII zu dem Alkohol der Formel IXa



IXa

z.B. mit komplexen Metallhydriden wie LiAlH_4 oder NaBH_4 in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Aether oder Tetrahydrofuran bzw. Aethanol;

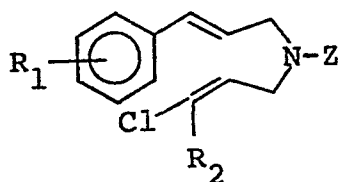
- 5 2) falls R_2 für Alkyl steht: Umsetzung mit einer metallorganischen Verbindung, z.B. $\text{R}'_2\text{MgHal}$ oder $\text{R}'_2\text{Li}$, worin R'_2 eine Alkylgruppe mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, und anschliessende Hydrolyse zu dem Alkohol der Formel IXb



IXb

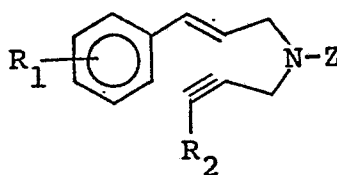
Die Verbindungen der Formeln IV und V sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III können z.B. durch thermische Cycloaddition einer Verbindung der Formel Xa



Xa

oder Xb

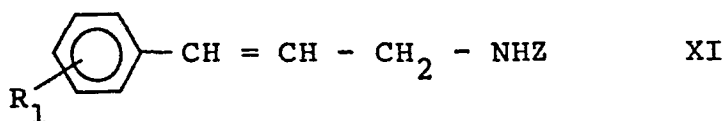


Xb

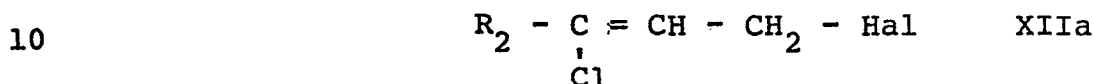
erhalten werden.

Diese thermische Cyclisierung kann in einem inerten organischen Lösungsmittel mit vorzugsweise hohem Siedepunkt, beispielsweise Dichlorbenzol, erfolgen. Man arbeitet zweckmässig unter Sauerstoffausschluss bei 160 bis 190°C.

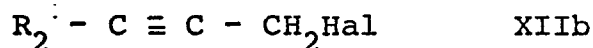
Zu den Verbindungen der Formeln Xa und Xb gelangt man z.B., indem man eine Verbindung der Formel XI



mit einer Verbindung der Formel XIIa



bzw. der Formel XIIb



alkyliert, z.B. in Gegenwart von NaH in Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Verbindungen der Formeln XI, XIIa und XIIb sind bekannt oder nach an sich bekannten Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus und können daher als Heilmittel verwendet werden. Insbesondere zeigen die Verbindungen antiaggressive Eigenschaften. Die antiaggressiven Wirkungen zeigen sich im Tier-

versuch z.B. an Mäusen in einer Dämpfung des durch Isolation bedingten aggressiven Verhaltens.

Aufgrund ihrer aggressionshemmenden Eigenschaften können die Substanzen zur Behandlung von aggressiven Erregungszuständen, beispielsweise zur Dämpfung von aggressivem Verhalten von Psychopathen und Schwachsinnigen, Verwendung finden. Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach Art der Substanz, der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer Dosis von ca. 0,015 bis 10 mg/kg Körpergewicht erhalten. Diese Dosis kann nötigenfalls in zwei bis vier Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei etwa 1 bis 30 mg. So enthalten z.B. für orale Applikationen die Teildosen etwa 0,25 bis 15 mg der Verbindungen der Formel I neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.

Ausserdem besitzen die Substanzen in höheren Dosen auch zentraldämpfende Eigenschaften. Die zentraldämpfenden Wirkungen zeigen sich im Tierversuch z.B. an Mäusen bei der Messung der motorischen Aktivität im Klettertest. Aufgrund ihrer zentraldämpfenden Wirkungen können die Substanzen in der Psychiatrie zur Behandlung von Erregungszuständen Verwendung finden. Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach Art der Substanz, der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer Dosis von ca. 0,15 bis 100 mg/kg Körpergewicht erhalten. Diese Dosis kann nötigenfalls in zwei bis vier Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei etwa 10 bis 200 mg. So enthalten z.B. für orale Applikationen

die Teildosen etwa 2,5 bis 100 mg der Verbindungen der Formel I neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.

Die Erfindung betrifft auch Heilmittel, die eine Verbindung der Formel I enthalten. Diese Heilmittel, beispielsweise eine Lösung oder eine Tablette, können nach bekannten Methoden, unter Verwendung der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe, hergestellt werden.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

10 Beispiel 1: 6-Chlor-9,9a-dihydro-2,4-dimethylbenz[f]-
isoindolin-hydrochlorid

Eine Lösung von 14 g 6-Chlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,4-dimethylbenz[f]isoindolin-4-ol in 140 ml Trifluoressigsäure wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und
15 anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird in eiskalte wässrige Natronlauge aufgenommen, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus methanolischer Salzsäure-Aether erhält man
20 die Titelverbindung; Smp. 253 - 255°.

Analog erhält man unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsverbindungen:

Beispiel 2: 9,9a-Dihydro-2-methylbenz[f]isoindolin-
hydrochlorid

25 Smp. 219 - 229° (Zers.)

Beispiel 3: 9,9a-Dihydro-2,4-dimethylbenz[f]isoindolin-
hydrogenfumarat

Smp. 205 - 206°

5 Beispiel 4: 6-Chlor-9,9a-dihydro-2-methylbenz[f]isoindolin-
hydrogenfumarat

Smp. 211 - 212°

Beispiel 5: 2-Aethyl-9,9a-dihydro-4-methylbenz[f]isoindolin-
hydrochlorid

Smp. 237 - 239° (Zers.)

10 Beispiel 6: 9,9a-Dihydro-8-methoxy-2-methylbenz[f]isoindolin-
hydrogenfumarat

Smp. 185 - 187° (Zers.)

Die im Beispiel 1 verwendete Ausgangsverbindung kann auf folgende Weise hergestellt werden:

- 15 a) Zu einem Gemisch von 42 g 3-Methylamino-propionitril und 8,9 g Benzyl-tri-(n-butyl)ammoniumbromid in 1 Liter Methylenchlorid und 500 ml 2N Natronlauge wird unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur eine Lösung von 116 g p-Chlorcinnamylbromid in 500 ml Methylenchlorid getropft und die Emulsion 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 3-[N-(p-Chlorcinnamyl)-methylamino]propionitril;
- 20
- 25 Smp. des Hydrogenoxalats 143°.

b) Zu einer Suspension von 36 g Natriumhydrid (80% in

- Mineralöl) in 2 l Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) werden bei 0 - 5° unter Rühren und in einer Stickstoffatmosphäre innert 1 1/4 Stunden 252 g 3-[N-(p-Chlorcinnamyl)-methylamino]propionitril in 1 Liter
- 5 HMPT getropft und das Gemisch bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Dann wird das Gemisch unter Eiskühlung mit Wasser versetzt, mit Aether extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 4-(p-
- 10 Chlorbenzyl)-1-methylpyrrolidin-3-carbonitril; Smp. des Hydrogenoxalats 170 - 172°.
- c) Zu 500 g Polyphosphorsäure werden bei 50° 25 ml Wasser, dann 50 g 4-(p-Chlorbenzyl)-1-methylpyrrolidin-3-carbonitril getropft und das Gemisch 1 Stunde bei
- 15 125°, dann 2 1/2 Stunden bei 160° gerührt. Das abgekühlte Gemisch wird dann mit Eis und 1 Liter 50%-iger Natronlauge versetzt und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.
- 20 Man erhält 6-Chlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-methylbenz-[f]isoindolin-4-on; Smp. des Hydrogenmaleinats 148 bis 150°.
- d) Zu 170 ml einer ca. 5%-igen Lösung von Methyllithium in Aether wird bei Raumtemperatur unter Rühren in
- 25 einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 43 g 6-Chlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-methylbenz-[f]isoindolin-4-on in 430 ml Tetrahydrofuran getropft, das Gemisch 5 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter wässriger Ammonchloridlösung und Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organi-
- 30 sche Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und ein-

gedampft. Beim Kristallisieren des Rückstandes aus Aether-Petroläther erhält man 6-Chlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,4-dimethylbenz[f]isoindolin-4-ol; Smp. 125 bis 130°.

5 Die für die Verbindung des Beispiels 4 benötigte Ausgangsverbindung kann folgendermassen hergestellt werden:

10 e) Eine Lösung von 10 g 6-Chlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-methylbenz[f]isoindolin-4-on in 100 ml Aethanol wird bei 0 - 5° mit 1,6 g Natriumborhydrid in 20 ml Aethanol versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt und dann mit Wasser versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird in 10%-iger Weinsäure aufgenommen, die wässrige Phase mit Aether extrahiert, mit 2N Natronlauge gestellt und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die Essigesterphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid-Pentan erhält man 6-Chlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-methylbenz[f]isoindolin-4-ol; Smp. 178 - 182°.

20 Beispiel 7: 9,9a-Dihydrobenz[f]isoindolin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 10 g 9,9a-Dihydrobenz[f]isoindolin-2-trifluoracetamid und 50 ml 3N Kaliumhydroxid in Methanol wird 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, die Lösung eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Aether extrahiert. Die Aetherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit methanolischer Salzsäure eingedampft und aus Methanol-Aether kristallisiert. Man erhält die Titelverbindung vom Smp. 240 - 248° (Zers.).

Analog erhält man unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsverbindungen:

Beispiel 8: 9,9a-Dihydro-4-methylbenz[f]isoindolin-hydrogenfumarat

5 Smp. 224 - 226°

Beispiel 9: 9,9a-Dihydro-6-methylbenz[f]isoindolin

Smp. 116 - 118°

Das im Beispiel 6 verwendete 9,9a-Dihydrobenz[f]isoindolin-2-trifluoracetamid kann auf folgende Art hergestellt
10 werden:

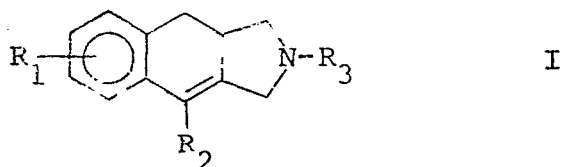
a) Zu einer Suspension von 27 g Natriumhydrid in 400 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) wird unter Eiskühlung und Rühren in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 250 g N-Cinnamyltrifluoracetamid in 1 Liter
15 HMPT getropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird eine Lösung von 130 g 1,3-Dichlorpropen und 1 g Natriumjodid in 1 Liter HMPT zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Aether
20 extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung wird eingedampft und der ölige Rückstand mit Toluol an 3,5 kg Kieselgel chromatographiert. Man erhält N-(3-Chlor-2-propenyl)-N-cinnamyltrifluoracetamid als Öl.

25 b) Eine Lösung von 267 g N-(3-Chlor-2-propenyl)-N-cinnamyltrifluoracetamid in 5,5 Liter o-Dichlorbenzol wird 30 Stunden in einer Argonatmosphäre am Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend eingedampft. Der

Rückstand wird mit Toluol an 6 kg Kieselgel chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Aether erhält man 9,9a-Dihydrobenz[f]isoindolin-2-trifluoracetamid vom Smp. 150 - 155°.

Patentansprüche:

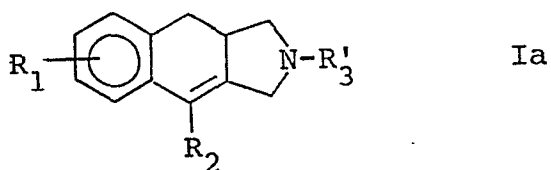
1. Neue Verbindungen der Formel I



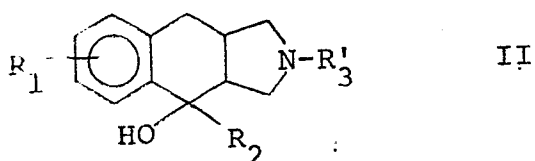
- 5 worin R_1 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl
mit 1 - 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 - 4 C-
Atomen,
 R_2 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen und
10 R_3 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 2 C-Atomen
stehen, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Säureadditionssalze gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

15 a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia

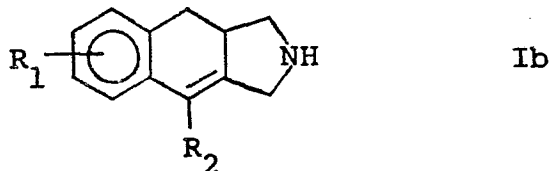


worin R_3' für Alkyl mit 1 - 2 C-Atomen steht, Verbindungen der Formel II

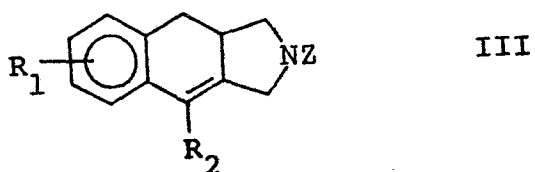


20 dehydratisiert;

b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib



aus Verbindungen der Formel III



- 5 worin Z für eine abspaltbare Acylgruppe steht,
 diese Schutzgruppe entfernt
und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der
Formel Ia bzw. Ib in ihre Säureadditionssalze über-
führt.
- 10 3. Heilmittel enthaltend mindestens eine Verbindung ge-
mäss Anspruch 1.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>US - A - 3 973 030</u> (R.M.BOWMAN) * Zusammenfassung *	1-3	C 07 D 209/62 A 61 K 31/40
	<u>FR - A - 2 201 092</u> (SANDOZ) * Seite 52, Anspruch 1; Seite 72, Ansprüche 24-29 *	1-3	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
			C 07 D 209/62
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
☒	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 21-09-1978	Prüfer MAISONNEUVE