



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 00 023 T2 2004.06.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 241 169 B1

(51) Int Cl.⁷: C07D 487/04

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 00 023.8

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 290 598.8

(96) Europäischer Anmeldetag: 11.03.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.09.2002

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 27.08.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.06.2004

(30) Unionspriorität:
0103293 12.03.2001 FR

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
Les Laboratoires Servier, Neuilly-sur-Seine, FR

(72) Erfinder:

**Wierzbicki, Michel, 78620 l'Etang la Ville, FR;
Boussard, Marie-Francoise, 78124 Mareil sur
Mauldre, FR; Rousseau, Anne, 91160 Longjumeau,
FR; Boutin, Jean-Albert, 92150 Suresnes, FR;
Delagrange, Philippe, 92130 Issy-les Moulineaux,
FR**

(74) Vertreter:
**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(54) Bezeichnung: **Isoindoloindolon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und die enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Isoindoloindolon-Derivate, ihr Herstellungsverfahren, pharmazeutische Zusammensetzungen die diese enthalten, sowie deren Verwendung in der Behandlung von Störungen des melatoninernen Systems.

[0002] Einige Isoindoloindolon-Derivate wurden in der Literatur beschrieben, insbesondere in Tetrahedron 1993, 49 (1), 151–164, ohne dass irgendeine pharmakologische Wirkung für diese Zusammensetzungen beschrieben worden wäre.

[0003] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind neuartig und weisen pharmakologische Eigenschaften auf, die sehr interessant in Bezug auf melatoninerge Rezeptoren sind.

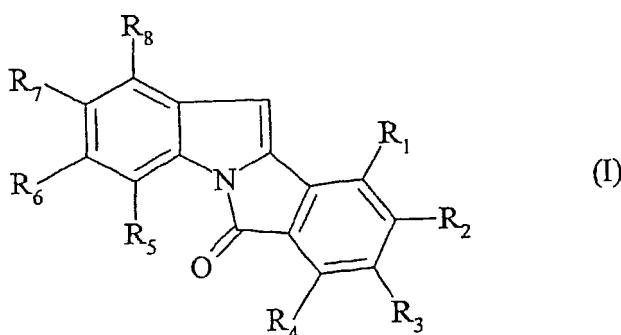
[0004] Innerhalb der letzten Jahre haben zahlreiche Studien die wichtige Rolle des Melatonins (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) bei zahlreichen physio-pathologischen Phänomenen sowie bei der Steuerung der Zirkadianrhythmik gezeigt. Jedoch besitzen sie eine ausreichend kurze Halbwertszeit aufgrund einer schnellen Metabolisierung. Es ist somit sehr interessant für die Mediziner, Analoga von Melatonin zur Verfügung zu haben, die metabolisch stabiler sind und Agonist- oder Antagonist-Eigenschaften aufweisen, da man eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit gegenüber dem Hormon selbst erreichen kann.

[0005] Neben deren günstigen Wirkungen auf Störungen der Zirkadianrhythmik (J. Neurosurg. 1985, 63, S. 321–341) und den Schlaf (Psychopharmacology, 1990, 100, S. 222–226), besitzen die Liganden des melatoninernen Systems interessante pharmakologische Eigenschaften auf das Zentralnervensystem, insbesondere antiphobische und antipsychotische (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3–4), S. 264–272), analgetische Eigenschaften (Pharmacopsychiat., 1987, 20, S. 222–223), als auch zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung (J. Neurosurg., 1985, 63, S. 321–341) und Alzheimer-Erkrankung (Brain Research, 1990, 528, S. 170–174). Gleichzeitig zeigen diese Verbindungen Wirkung auf bestimmte Krebsarten (Melatonin – Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, S. 164–165), auf den Eisprung (Science 1987, 227, S. 714–720), auf Diabetes (Clinical Endocrinology, 1986, 24, S. 359–364), und bei der Behandlung der Fettleibigkeit (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), S. 443–446).

[0006] Diese unterschiedlichen Wirkungen werden über spezifische Rezeptoren des Melatonins vermittelt. Molekularbiologische Studien haben die Existenz zahlreicher Rezeptor-Subtypen gezeigt, die dieses Hormon erkennen können (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, S. 50; WO 97/04094). Einige dieser Rezeptoren konnten für unterschiedliche Säugetierarten charakterisiert und lokalisiert werden. Damit man die physiologischen Funktionen dieser Rezeptoren besser verstehen kann, ist es von großem Interesse, spezifische Liganden zur Verfügung zu haben. Darüber hinaus können unter den Verbindungen, welche selektiv mit dem einen oder anderen dieser Rezeptoren in Wechselwirkung treten, einige für den Mediziner exzellente Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen sein, die im Zusammenhang mit dem melatoninernen System stehen, von denen einige schon kürzlich erwähnt wurden.

[0007] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen neben ihrer Neuheit eine starke Affinität für die Rezeptoren des Melatonins, und eine wichtige Selektivität für die Bindungsstellen des MT₃-Typs.

[0008] Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I):



in welcher:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₈, welche identisch oder unterschiedlich sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe (C₁–C₆), lineare oder verzweigte Arylalkylgruppe (C₁–C₆), Hydroxygruppe, lineare oder verzweigte Alkoxygruppe (C₁–C₆), lineare oder verzweigte Aryl- alkoxygruppe (C₁–C₆), lineare oder verzweigte Acyloxygruppe (C₁–C₆), Arylcarbonyloxygruppe, lineare oder verzweigte Carboxyalkylgruppe (C₁–C₆) oder Carboxygruppe bedeuten,

- R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, lineare oder verzweigte Alkoxygruppe (C₁–C₆), lineare oder verzweigte Arylalkoxygruppe (C₁–C₆), lineare oder verzweigte Acyloxygruppe (C₁–C₆) oder Arylcarbonyloxygruppe bedeutet,

- oder eine der Gruppen R₁ bis R₈ mit einer anderen benachbarten Gruppen R₁ bis R₈ eine Alkyldioxygruppe (C₁–C₆) bildet,

deren optische Isomere, falls diese existieren, sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base, unter der Bedingung:

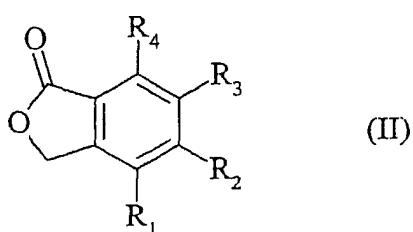
- dass mindestens eine der Gruppen R₁ bis R₈ eine Hydroxy-, lineare oder verzweigte Alkoxy-(C₁-C₆), lineare oder verzweigte Acyloxy-(C₁-C₆) oder Arylcarbonyloxygruppe ist,
- und dass die Verbindungen der Formel (I) verschieden von 1,3-Dimethoxy-6H-isoindolo[2,1-a]indol-6-on sind.

[0009] Unter Arylgruppe versteht man Phenyl, Biphenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthyl, wobei jede dieser Gruppen wahlweise durch ein oder mehrere identische oder unterschiedliche Atome oder Gruppen substituiert sein kann, ausgewählt aus Halogenatomen und den linearen oder verzweigten Alkylgruppen (C₁-C₆), linearen oder verzweigten Alkoxygruppen (C₁-C₆), linearen oder verzweigten Polyhalogen-alkylgruppen (C₁-C₆), Aminogruppen (gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere lineare oder verzweigte Alkylgruppen (C₁-C₆)), Nitrogruppen, linearen oder verzweigten Acylgruppen (C₁-C₆) oder Alkylendioxygruppen (C₁-C₂).

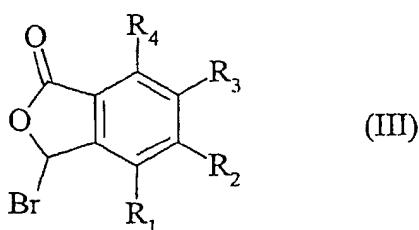
[0010] Unter den pharmazeutisch annehmbaren Säuren kann man nicht limitierend die Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Succinsäure, Glutarsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Camphersäure, Oxalsäure aufführen.

[0011] Unter den pharmazeutisch annehmbaren Basen kann man nicht limitativ Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triethylamin und tert.-Butylamin nennen.

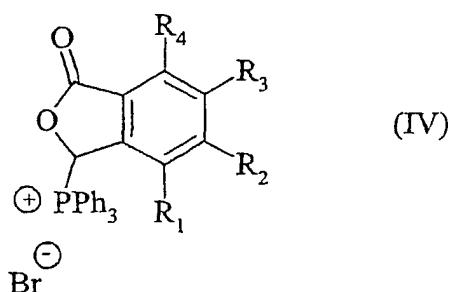
[0012] Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), gekennzeichnet dadurch, dass man eine Verbindung der Formel (II):



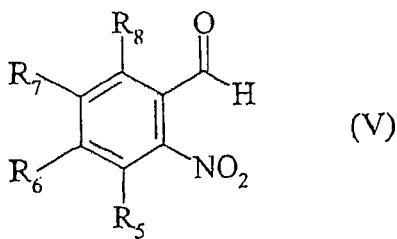
worin R₁, R₂, R₃ und R₄ dieselbe Bedeutung besitzen, wie in Formel (I), mit N-Bromsuccinimid umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (III) zu erhalten:



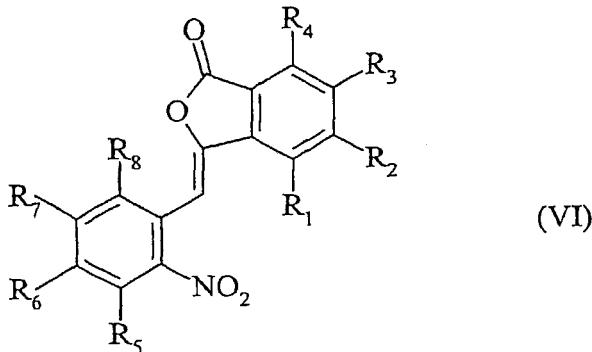
worin R₁, R₂, R₃ und R₄ dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen, dass man diese mit Triphenylphosphin umsetzt, um eine Verbindung der Formel (IV) zu erhalten:



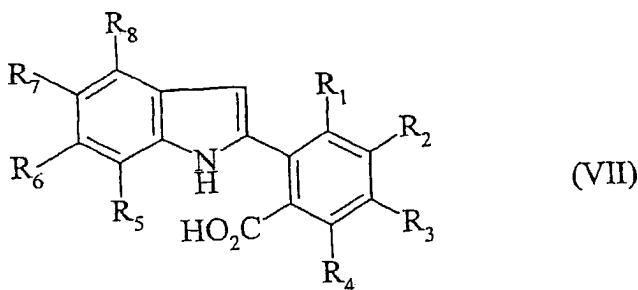
worin R₁, R₂, R₃ und R₄ dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen, dass man diese mit einer Verbindung der Formel (V):



worin R₅, R₆, R₇ und R₈ dieselbe Bedeutung besitzen, wie in Formel (I), umsetzt, um eine Verbindung der Formel (VI) zu erhalten:



worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen, dass man diese einem Reduktionsmittel unterwirft, um eine Verbindung der Formel (VII) zu erhalten:



worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen, dass man diese anschließend cyclisiert, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, diese, falls notwendig, gemäß einer klassischen Technik der Aufreinigung reinigt, die optischen Isomeren, falls gewünscht, gemäß einer klassischen Trennungstechnik trennt, und diese, falls gewünscht, in ihre Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base umwandelt.

[0013] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen, die dieselben enthalten, haben sich als geeignet für die Behandlung von Störungen des melatoninergen Systems herausgestellt.

[0014] Eine pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Derivate hat letzten Endes gezeigt, dass diese atoxisch sind, mit einer hohen selektiven Affinität für die Rezeptoren des Melatonins ausgestattet sind und wichtige Wirkungen auf das zentrale Nervensystem besitzen, und man hat insbesondere therapeutische Wirkungen auf Schlafstörungen, Angst- und Spannungszustände, antipsychotische, analgetische Eigenschaften als auch auf die Mikrozirkulation entdeckt, die es erlauben, dass die erfindungsgemäßen Produkte zur Behandlung von Stress, Schlafstörungen, Angstzuständen, saisonbedingten Depressionen, cardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, Schlaflosigkeit oder Müdigkeit bedingt durch die Zeitverschiebung, Schizophrenie, Panikattacken, Melancholie, Appetitstörungen, Fettleibigkeit, Schlaflosigkeit, psychotischen Störungen, Epilepsie, Diabetes, Parkinson-Erkrankung, senile Demenz, unterschiedlichen Störungen in Bezug auf das normale oder krankheitsbedingte Älterwerden, Migräne, Gedächtnisverlust, Alzheimer-Erkrankung, als auch bei Störungen der cerebralen Zirkulation eingesetzt werden. Auf einem anderen Wirkungsgebiet scheint es, dass die erfindungsgemäßen Produkte zur Behandlung von sexueller Dysfunktion verwendet werden können, dass sie Eisprung-Inhibitionseigenschaften besitzen, Immunomodulatoren sind, und es wird von ihnen angenommen, dass sie zur Behandlung von Krebs verwendet werden können.

[0015] Die Verbindungen werden vorzugsweise für die Behandlungen saisonbedingter Depressionen, Einschlafstörungen, cardiovaskulärer Erkrankungen, Schlaflosigkeit oder Müdigkeit bedingt durch die Zeitverschiebung, Appetitlosigkeit oder Fettleibigkeit verwendet.

[0016] Zum Beispiel werden die Zusammensetzungen für die Behandlung von saisonbedingten Depressionen und Einschlafstörungen verwendet.

[0017] Die vorliegende Erfindung hat weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen zum Ziel, welche eine Verbindung der Formel (I) in Verbindung mit einem oder mehreren pharmakologisch annehmbaren Arzneimit telträgern umfassen.

[0018] Unter den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann man insbesondere diejenigen anführen, die geeignet für die orale, parenterale, nasale Verabreichung, transcutane, rektale, perlinguale, Okulare oder respiratorische Verabreichung und insbesondere als einfache Tabletten oder Dragees, Sublingualtabletten, Beutel, Pakete, Gele, Pastillen, Lutschtabletten, Zäpfchen, Cremes, Pomaden, Hautgele, trinkbare oder injizierbare Ampullen.

[0019] Die Dosierung hängt nur vom Geschlecht, dem Alter und dem Gewicht des Patienten ab, der Verabreichungsform, der Art der therapeutischen Indikation oder möglichen begleitenden Behandlungen, und bewegt sich im Bereich von 0,01 mg und 1 g pro 24 Stunden in einer oder mehreren Abgaben.

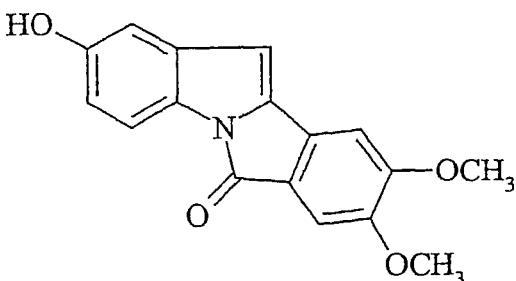
[0020] Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung und sind in keiner Art und Weise limitierend.

[0021] Die verwendeten Ausgangsmaterialien sind bekannte Produkte oder gemäß bekannter Herstellungsverfahren hergestellt.

[0022] Die Strukturen der beschriebenen Verbindungen in den Beispielen wurden mittels üblicher spektrometrischer Techniken (Infrarotspektrum, RMN, Massenspektrum) ermittelt.

BEISPIEL 1

2-Hydroxy-8,9-dimethoxy-isoindolo[2,1-m]indol-6-on



Stufe A

3-Brom-5,6-dimethoxyphthalid

[0023] Zu 10 mMol 5,6-Dimethoxyphthalid gelöst in Dichlormethan werden 12 mMol N-Bromsuccinimid zugegeben, anschließend wird die Reaktionsmischung, beleuchtet durch eine Halogenlampe, über 5 Stunden bis zum Rückfluss erwärmt. Die Mischung wird anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, anschließend wird das Filtrat eingeengt, mit Toluol verdünnt und die erhaltene Suspension filtriert und das Filtrat eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird über Silica filtriert, um das erwartete Produkt zu erhalten.

Stufe B

Bromierung von (5,6-Dimethoxy-phthalidyl)-triphenylphosphonium

[0024] Zu 10 mMol der in der vorherigen Stufe erhaltenen in Toluol gelösten Verbindung, werden 10 mMol Triphenylphosphin zugegeben, anschließend wird die Reaktionsmischung über 3 Stunden bis zum Rückfluss erwärmt. Nach Rückkehr auf Raumtemperatur wird die Mischung filtriert und anschließend der erhaltene Filterkuchen gewaschen und getrocknet, um das erwartete Produkt zu erhalten.

Schmelzpunkt: > 260°C

Stufe C

3-(5-Hydroxy-2-nitro-benzyliden)-5,6-dimethoxyphthalid

[0025] Zu 10 mMol 5-Hydroxy-2-nitro-benzaldehyd gelöst in Dimethylformamid werden 10 mMol Triethylamin, und danach portionsweise 10 mMol der in der vorherigen Stufe erhaltenen Verbindung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf 50°C über einen Zeitraum von 1 Stunde 30 Minuten erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeengt. Anschließend wird sie in Ether gelöst, und über Nacht gerührt und anschließend filtriert. Der erhaltene Filterkuchen wird anschließend gereinigt, um das gewünschte

Produkt zu erhalten.
Schmelzpunkt: 253°C

Stufe D

3-(2-Amino-5-hydroxy-benzyliden)-5,6-dimethoxyphthalid

[0026] Eine Lösung der durch die vorherige Stufe beschriebenen Verbindung (10 mMol) in Dimethylformamid wird in Anwesenheit von Raney-Nickel unter Wasserstoff gesetzt, bis zur Absorption von 34 mMol Wasserstoff. Nach Abfiltration des Katalysators wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand getrocknet, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Schmelzpunkt: 231°C

Stufe E

2-(2-Carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-5-hydroxyindol

[0027] Zu 10 mMol der in der vorhergehenden Stufe beschriebenen Verbindung gelöst in Ethanol werden 20 mMol einer wässrigen 1-N Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung über eine Dreiviertelstunde lang bis zum Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen auf 0°C wird das Milieu auf einen pH = 1, mit Hilfe 1-N Chlorwasserstoffsäure, gebracht, anschließend nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das gebildete Präzipitat filtriert, gewaschen und anschließend getrocknet, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Schmelzpunkt: 160°C

Stufe F

2-Hydroxy-8,9-dimethoxy-isoindolo(2,1-a]indol-6-on

[0028] In einen Kolben, der mit einem Dean-Stark Apparat verbunden ist, werden 10 mMol der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen in Toluol gelösten Verbindung eingeführt, anschließend 0,15 mMol para-Toluolsulfinsäure. Nach einer Nacht unter Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird anschließend gewaschen, mit Tetrahydrofuran verdünnt, die Suspension wird filtriert, das erhaltene Filtrat eingeengt und der Rückstand gewaschen und anschließend getrocknet, um das erwartete Produkt zu erhalten.

Schmelzpunkt: > 260°C

Mikroelementaranalyse

berechnet: C% 69,15; H% 4,44; N% 4,74
gefunden: C% 69,05; H% 4,18; N% 4,98

BEISPIEL 2

2-Hydroxy-10-methoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0029] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 4-Methoxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.
Schmelzpunkt: 250°C

Mikroelementaranalyse

berechnet: C% 72,45; H% 4,18; N% 5,28
gefunden: C% 72,14; H% 4,31; N% 5,28

BEISPIEL 3

2-Hydroxy-7,10-dimethoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0030] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 4,7-Dimethoxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: 260°C

Mikroelementaranalyse

berechnet: C% 69,15; H% 4,44; N% 4,74
gefunden: C% 68,80; H% 4,52; N% 4,81

BEISPIEL 4

2-Hydroxy-8-methoxy-isoindolo(2,1-a]indol-6-on

[0031] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 6-Methoxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: 217°C

Mikroelementaranalyse

berechnet: C% 72,45; H% 4,18; N% 5,28
gefunden: C% 72,10; H% 4,51; N% 5,06

BEISPIEL 5

2,9-Dihydroxy-8-methoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0032] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 5-Hydroxy-6-methoxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: > 260°C

[0033]

BEISPIEL 6

2,8-Dihydroxy-isoindolo(2,1-a]indol-6-on

[0034] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 6-Hydroxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: > 260°C

BEISPIEL 7

8-Hydroxy-2-methoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0035] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 6-Hydroxyphthalid und 5-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: 110°C

BEISPIEL 8

8-Hydroxy-2,3-methylendioxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0036] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 6-Hydroxyphthalid und 4,5-Methylendioxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: 80°C

BEISPIEL 9

2-Hydroxy-8,10-dimethoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0037] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 4,6-Dimethoxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: > 260°C

Mikroelementaranalyse

berechnet: C% 69,5; H% 4,44; N% 4,74

gefunden: C% 69,06; H% 4,42; N% 4,77

BEISPIEL 10

3-Benzyl-hydroxy-8,10-dimethoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0038] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 4,6-Dimethoxyphthalid und 4-Benzyl-5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

BEISPIEL 11

2,7-Dihydroxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0039] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 7-Hydroxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

Schmelzpunkt: 250°C

BEISPIEL 12

2,7,10-Trihydroxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0040] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 4,7-Hydroxyphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

BEISPIEL 13

2,7-Dihydroxy-10-methoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0041] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 7-Hydroxy-4-methoxy-phthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

BEISPIEL 14

1-Carboxyethyl-8,9-dimethoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0042] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 5,6-Dimethoxyphthalid und 6-Carboxyethyl-2-nitrobenzaldehyd.

BEISPIEL 15

8-Carboxy-7,9-dimethyl-2-hydroxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on

[0043] Das gewünschte Produkt wird gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 6-Carboxy-5,7-dimethylphthalid und 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd.

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen

BEISPIEL 16

Untersuchung der Bindung von Melatonin an MT₃-Bindungsstellen

[0044] Die Bindung an die MT₃-Stellen ist durch eine auffallend schnelle Bindungs- und Assoziationskinetik gekennzeichnet, sowie durch ihre Lokalisation im Gewebe (Gehirn).

[0045] Die Bindungsversuche mit den MT₃-Bindungsstellen werden an Nervenmembranen von Hamsternhirnen durchgeführt, unter Verwendung von 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin als Radioligand, folgend dem Protokoll von P. Paul und Koll. (J. Pharmacol. Expt. Ther. 1999, 290, 334). Die Membranen werden für 30 Minuten mit 2-[¹²⁵I]-Iodmelatonin bei einer Temperatur von 4°C und unterschiedlichen Konzentrationen der zu testenden

Verbindungen inkubiert. Nach Inkubation werden die Membranen schnell gefiltert, anschließend gewaschen mittels eines gefrorenen Tupfers mit Hilfe eines Filtersystems. Die fixierte Radioaktivität wird mittels eines Szintillationszählers gemessen.

[0046] Die erhaltenen IC₅₀-Werte der erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine starke Affinität für die Bindungsstellen MT₃, diese Werte liegen unterhalb 10 nM.

[0047] Zum Vergleich zeigt Melatonin einen IC₅₀ von 45 nM in diesem Test.

BEISPIEL 17

Pharmazeutische Zusammensetzung

Formulierung des Präparats für 1000 Tabletten mit Dosen à 10 mg

Verbindung nach Beispiel 1: 10 g

Hydroxypropylcellulose: 2 g

Weizenstärke: 10 g

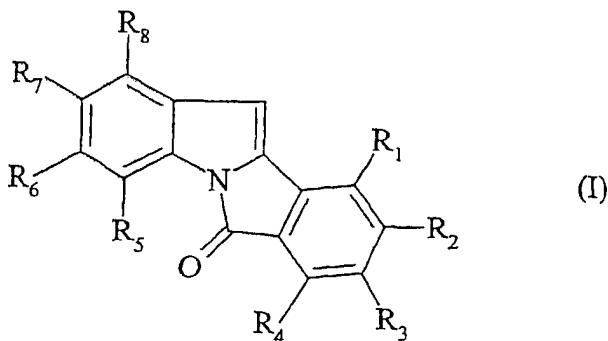
Lactose: 100 g

Magnesiumstearat: 3 g

Talkum: 3 g

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



in welcher:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₈, welche identisch oder unterschiedlich sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe (C₁-C₆), lineare oder verzweigte Arylalkylgruppe (C₁-C₆), Hydroxygruppe, lineare oder verzweigte Alkoxygruppe (C₁-C₆), lineare oder verzweigte Aryl- alkoxygruppe (C₁-C₆), lineare oder verzweigte Acyloxygruppe (C₁-C₆), Aryl- carboxyloxygruppe, lineare oder verzweigte Carboxyalkylgruppe (C₁-C₆) oder Carboxygruppe bedeuten,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, lineare oder verzweigte Alkoxygruppe (C₁-C₆), lineare oder verzweigte Arylalkoxygruppe (C₁-C₆), lineare oder verzweigte Acyloxygruppe (C₁-C₆) oder Arylcaryloxygruppe bedeutet,

oder eine der Gruppen R₁ bis R₈ mit einer anderen benachbarten Gruppe R₁ bis R₈ eine Alkylendioxygruppe (C₁-C₆) bildet,

deren optische Isomere, falls diese existieren, sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base,

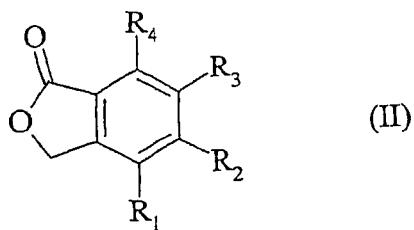
unter der Bedingung:

dass mindestens eine der Gruppen R₁ bis R₈ eine Hydroxy-, lineare oder verzweigte Alkoxy- (C₁-C₆), lineare oder verzweigte Acyloxy- (C₁-C₆) oder Arylcaryloxygruppe ist,

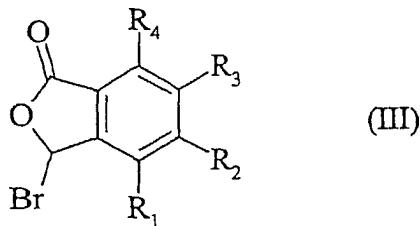
und dass die Verbindungen der Formel (I) verschieden von 1,3-dimethoxy-6H-isoindolo[2,1-a]indol-6-on sind.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, die 2-Hydroxy-8,9-dimethoxy-isoindolo[2,1-a]indol-6-on ist.

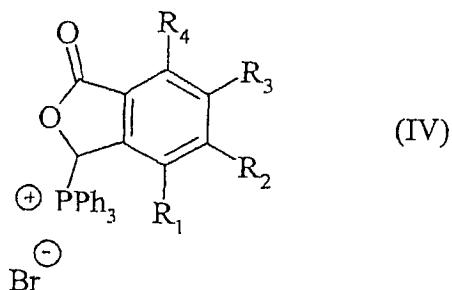
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, dass man eine Verbindung der Formel (II):



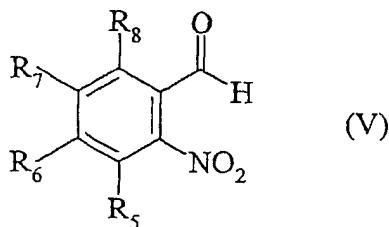
worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 dieselbe Bedeutung besitzen, wie in Formel (I), mit N-Bromsuccinimid umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (III) zu erhalten:



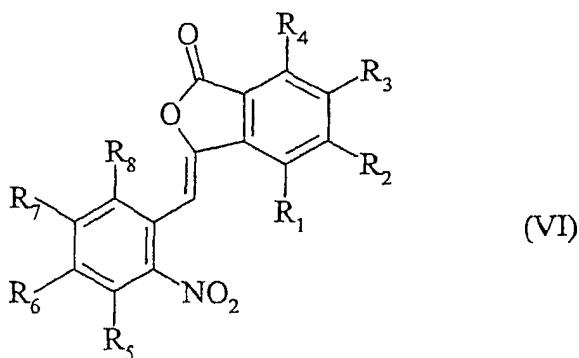
worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen, dass man diese mit Triphenylphosphin umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (IV) zu erhalten:



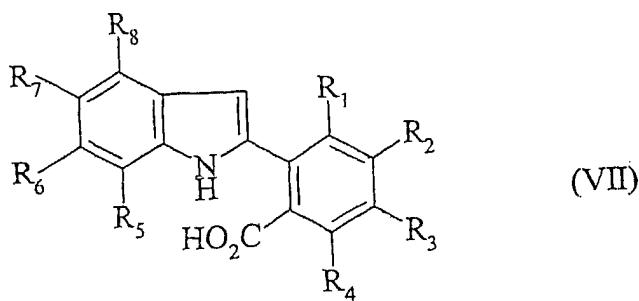
worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen, dass man diese mit einer Verbindung der Formel (V):



worin R_5 , R_6 , R_7 und R_8 dieselbe Bedeutung besitzen, wie in Formel (I), umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (VI) zu erhalten:



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen, dass man diese einem Reduktionsmittel unterwirft, um eine Verbindung der Formel (VII) zu erhalten:



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 dieselbe Bedeutung wie vorangehend besitzen,
dass man diese anschließend zyklisiert, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, diese, falls notwendig,
gemäß einer klassischen Technik der Aufreinigung reinigt, die optischen Isomeren, falls gewünscht, gemäß ei-
ner klassischen Trennungstechnik trennt, und diese, falls gewünscht, in ihre Additionssalze mit einer phar-
mazeutisch annehmbaren Säure oder Base umwandelt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) nach ir-
gendeinem der Ansprüche 1 oder 2, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen und phar-
mazeutisch annehmbaren Trägern, enthalten.

5. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 4, zur Verwendung bei der Herstellung von Me-
dikamenten zur Behandlung von Störungen des melatoninergen Systems.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen