



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 032 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983

5(51) C 07 D 217/26

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

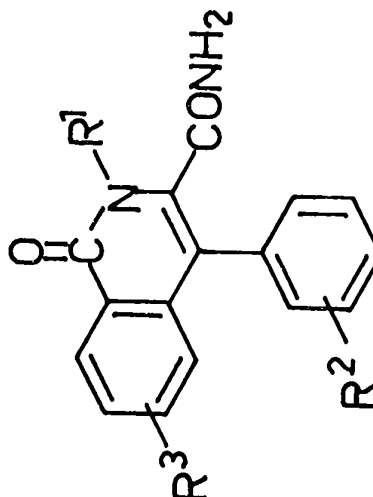
DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 331 246 7	(22)	28.07.89	(44)	14.02.91
(71)	Karl-Marx-Universität Leipzig Karl-Marx-Platz, Goethestraße 3-5, O - 7010 Leipzig, DE				
(72)	Unverferth, Klaus, Doz. Dr. sc. nat.; Dörre, Ronald, Dr. rer. nat.; Körner, Brunhild, Dipl.-Chem.; Scheibe, Heike, Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat.; Laban, Gunter, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Karl-Marx-Universität Leipzig, O - 7010 Leipzig; VEB Arzneimittelwerk Dresden, O - 8122 Radebeul, DE				
(74)	siehe (71)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-onen				

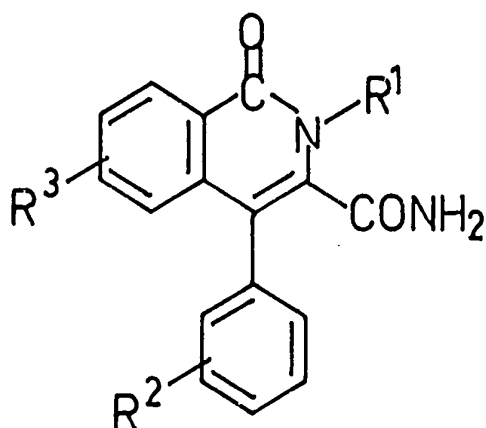
(55) (N-Alkyl-N-cyanomethyl)-(2-benzoyl)-benzamide;
Cyclokondensation; Natriummethylat;
3-Cyano-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-one; Verseifung;
3-Carbamoyl-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-one
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
3-Carbamoyl-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-onen der
allgemeinen Formel I durch Cyclokondensation von
(N-Alkyl-N-cyanomethyl)-(2-benzoyl)-benzamidinen zu
3-Cyano-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-onen und
Verseifung der ringgeschlossenen Nitrile. Derartige
Verbindungen wirken antikonvulsiv im MES-Test. Formel I

I



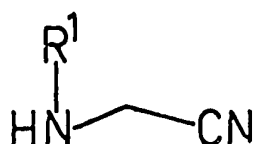
Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-onen der allgemeinen Formel I,

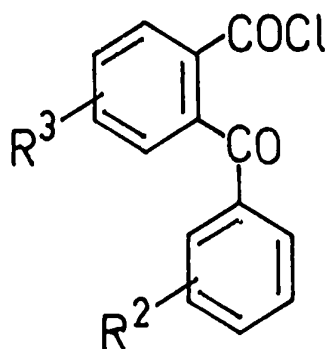


wobei R¹ = Alkyl, Alkaryl
R² = H, Alkyl, Amin, F, Cl, Br und
R³ = H, F, Cl, Br, NO₂

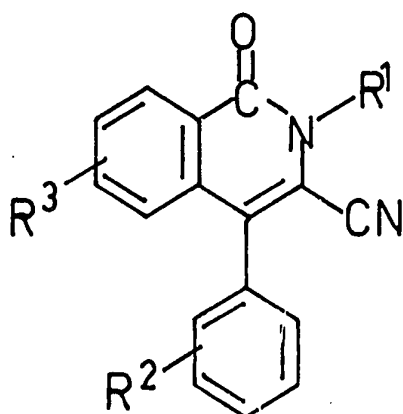
bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß substituierte Aminoactonitrile der allgemeinen Formel II,



wobei R¹ die vorstehend genannte Bedeutung besitzt und 2-Benzoyl-benzoesäurechloride der allgemeinen Formel III,



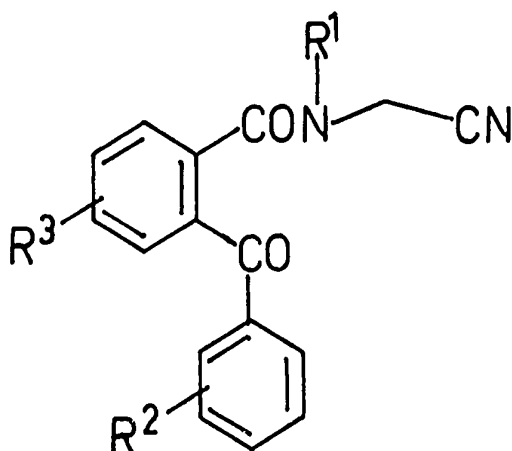
wobei R² und R³ die vorstehend genannte Bedeutung besitzen, zu 3-Cyano-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-onen der allgemeinen Formel IV,



IV

wobei R¹, R² und R³ die vorstehend genannte Bedeutung besitzen, in Gegenwart von Basen cyclisiert werden und die Cyanogruppe anschließend verseift wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die aus II und III als Zwischenprodukte gebildeten (N-Alkyl-N-cyanomethyl)-(2-benzoyl)-benzamide der allgemeinen Formel V,



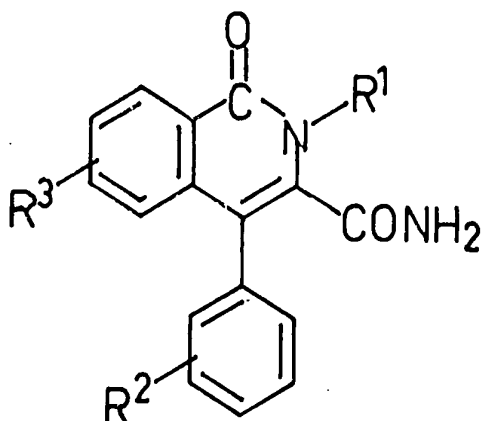
V

wobei R¹, R² und R³ die vorstehend genannte Bedeutung besitzen, isoliert werden und zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV cyclocondensiert werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gebildete Chlorwasserstoff durch Basen, vorzugsweise Triethylamin, in einem vorzugsweise aprotischen Lösungsmittel neutralisiert wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclisierung vorzugsweise durch Alkanolat unter Zusatz eines Lösungsmittels, vorzugsweise Alkanol, erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyanogruppe in Gegenwart von Laugen verseift wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß vorzugsweise KOH/Isopropanol Verwendung findet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2-dihydro-isoquinolin-1H-onen der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen wirken antikonvulsiv im MES-Test.



Charakteristik des bekannten Standes der Technik

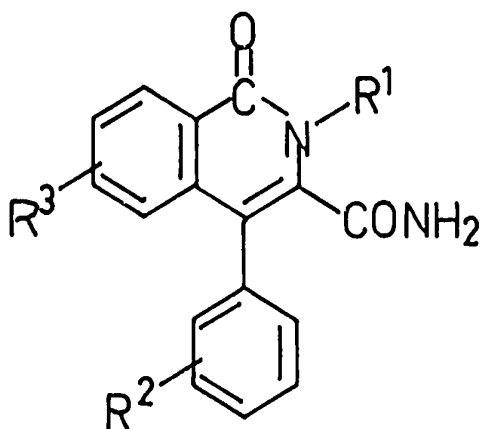
Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weder in der Patent- noch in der chemischen Fachliteratur beschrieben. Von F. Duro, N. A. Santagati und F. Vittorio wird in *Il Farmaco*, Ed. Sc. 36, 400 (1981) die Synthese von 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on aus dem entsprechenden Isocumarin mitgeteilt. Die aus dem Säurechlorid zugänglichen 2-Methyl-3-(N-alkylcarbamido)-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-one wirken lokalanästhetisch.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, derartige Verbindungen aus relativ leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien in einfacher Weise und mit hohen Ausbeuten herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, einen technisch anwendbaren Syntheseweg zur Herstellung von 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-onen der allgemeinen Formel I aufzufinden. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe zur Darstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I,

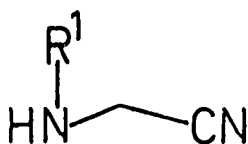


wobei R¹ = Alkyl, Aryl

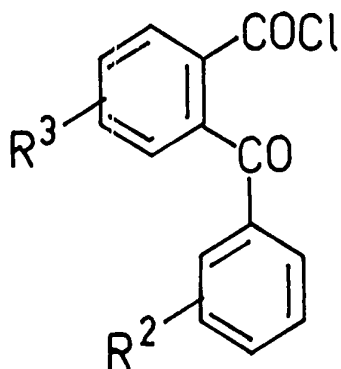
R² = H, Alkyl, Amin, F, Cl, Br und

R³ = H, F, Cl, Br, NO₂

bedeuten, dadurch gelöst, daß Aminoacetonitrile der allgemeinen Formel II,

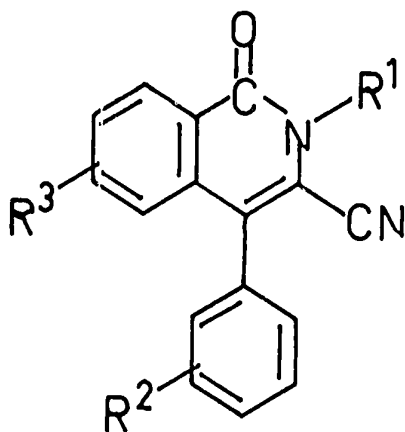


wobei R¹ die vorstehend genannte Bedeutung besitzt und 2-Benzoyl-benzoesäurechloride der allgemeinen Formel III,



III

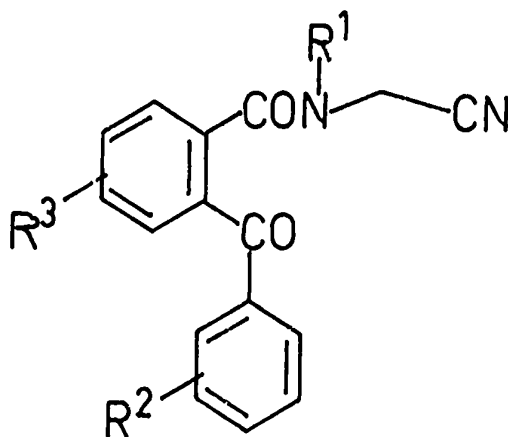
wobei R^2 und R^3 die vorstehend genannte Bedeutung besitzen, zur Reaktion gebracht werden und zu 3-Cyano-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-onen der allgemeinen Formel IV,



IV

wobei R^1 , R^2 und R^3 die vorstehend genannte Bedeutung besitzen, in Gegenwart von Basen cyclisiert werden und die Cyanogruppe anschließend verseift wird.

Die aus II und III gebildeten (N-Alkyl-N-cyanomethyl)-(2-benzoyl)-benzamide der allgemeinen Formel V,



V

wobei R^1 , R^2 und R^3 die vorstehend genannte Bedeutung besitzen, können isoliert werden und durch Cyclisierung zu IV umgesetzt werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an neun Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

3-Carbamoyl-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-one

Beispiel 1

2-Isopropyl-3-carbamoyl-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on I;

$R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

16g (55mMol) 2-Isopropyl-3-cyano-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on (IV; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = R^3 = \text{H}$), 9,5g (270mMol) KOH, 5ml H_2O und 160ml Isopropanol werden 2Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen werden 500ml H_2O zugegeben und der Feststoff abgesaugt. Es werden 16,2g (96%) I erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 219–221°C.

Beispiel 2

2-Isopropyl-3-carbamoyl-(4-(4-fluorphenyl))-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on I; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = 4\text{-F}$, $R^3 = \text{H}$

Es wird verfahren wie unter Beispiel 1.

Aus 30,7 g (0,1 Mol) 2-Isopropyl-3-cyano-(4-(4-fluorphenyl))-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on (IV; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = 4\text{-F}$, $R^3 = \text{H}$), werden 30 g (92%) I erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 209–210°C.

Beispiel 3

2-Benzyl-3-carbamoyl-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on I; $R^1 = \text{Benzyl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

Es wird verfahren wie unter Beispiel 1. Aus 35,5 g (0,1 Mol) 2-Benzyl-3-cyano-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on (IV; $R^1 = \text{Benzyl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$) werden 33 g (88,5%) I erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 235°C.

3-Cyano-4-aryl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-one

Beispiel 4

2-Isopropyl-3-cyano-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on IV; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

Im 1-l-Dreihalskolben, versehen mit Rührer und Rückflußkühler, werden 90,4 g (0,4 Mol) 2-Benzoyl-benzoesäure (III; $R^2 = R^3 = \text{H}$) mit 150 ml SOCl_2 versetzt und 0,5 Std. bei Raumtemperatur und 1 Std. bei einer Badtemperatur von 50°C gerührt. Das überschüssige SOCl_2 wird unter leichtem Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 240 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und 39,2 g (0,4 Mol) N-Isopropyl-aminoacetonitril (II; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) und 44,4 g (0,44 Mol) Triethylamin, gelöst in 160 ml CH_2Cl_2 , bei Zimmertemperatur zugetropft. Anschließend wird 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen werden 200 ml Wasser eingerührt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit je 100 ml verdünnter HCl, NaHCO_3 -Lsg. sowie Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in 800 ml CH_3OH aufgenommen, 22 g (0,4 Mol) NaOCH_3 zugegeben und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit 800 ml H_2O verdünnt, der Feststoff abgetrennt und aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 51,8 g (45%) IV erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 172–173°C.

Beispiel 5

2-Isopropyl-3-cyano-(4-(4-fluorphenyl))-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on IV; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = 4\text{-F}$, $R^3 = \text{H}$

Es wird verfahren wie unter Beispiel 4.

Aus 97,6 g (0,4 Mol) 2-(4-Fluorbenzoyl)-benzoesäure (III; $R^2 = 4\text{-F}$, $R^3 = \text{H}$) und 39,2 g (0,4 Mol) N-Isopropyl-aminoacetonitril (II; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) werden 62,4 g (51%) IV erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 179–180°C.

Beispiel 6

2-Benzyl-3-cyano-4-phenyl-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on IV; $R^1 = \text{Benzyl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

In einem 2-l-Einhalskolben werden 142 g (0,4 Mol) (N-Benzyl-N-cyanomethyl)-(2-benzoyl)-benzamid (V; $R^1 = \text{Benzyl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$) und 22 g (0,4 Mol) Natriummethylat in 800 ml Methanol eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt mit 800 ml Wasser ausgefällt, abgesaugt, getrocknet und aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 97 g (72%) I erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 196–198°C.

Beispiel 7

2-Isopropyl-3-cyano-4-phenyl-6-chlor-1,2-dihydro-isochinolin-1H-on IV; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 6\text{-Cl}$

Es wird verfahren wie unter Beispiel 1.

Aus 136 g (0,4 Mol) (N-Cyanomethyl-N-isopropyl)-(2-benzoyl)-4-chlorbenzamid IV; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 4\text{-Cl}$) werden 81 g (63%) I erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 209–210°C.

(N-Cyanomethyl-N-alkyl)-(2-benzoyl)-benzamide

Beispiel 8

(N-Cyanomethyl-N-isopropyl)-(2-benzoyl)-benzamid V; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

Im 1-l-Dreihalskolben, versehen mit Rührer und Rückflußkühler, werden 90,4 g (0,4 Mol) 2-Benzoyl-benzoesäure (III; $R^1 = R^2 = \text{H}$) mit 150 ml Thionylchlorid versetzt und 0,5 Std. bei Raumtemperatur und 1 Std. bei einer Badtemperatur von 50°C gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter leichtem Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 240 ml Methylenchlorid aufgenommen und 39,2 g (0,4 Mol) N-Isopropyl-aminoacetonitril (II; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) und 44,4 g (0,44 Mol) Triethylamin, gelöst in 160 ml Methylenchlorid, bei Zimmertemperatur zugetropft. Anschließend wird 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen werden 200 ml Wasser eingerührt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit je 100 ml verd. HCl, NaHCO_3 -Lsg. sowie Wasser gewaschen und mit CaCl_2 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in 250 ml Methanol aufgenommen. Nach einiger Zeit kristallisiert V aus. Es werden 75,5 g (62%) erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 104–106°C.

Beispiel 9

(N-Cyanomethyl-N-isopropyl)-(2-(4-brombenzoyl))-benzamid V; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = 4\text{-Brom}$, $R^3 = \text{H}$

Es wird verfahren wie unter Beispiel 8.

Aus 122 g (0,4 Mol) 2-(4-Brombenzoyl)-benzoesäure (III; $R^2 = 4\text{-Br}$, $R^3 = \text{H}$) und 44,4 g (0,4 Mol) N-Isopropyl-aminoacetonitril (II; $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) werden 95 g (62%) I erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 204–206°C.