



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 221/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11)

630 904

(21) Gesuchsnummer: 1909/81

(73) Inhaber:
Sandoz AG, Basel

(62) Teilgesuch von: 820/77

(22) Anmeldungsdatum: 24.01.1977

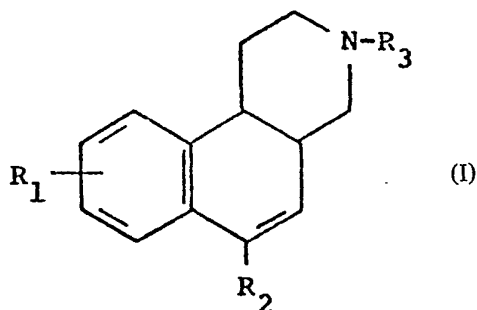
(24) Patent erteilt: 15.07.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1982

(72) Erfinder:
Dr. Jean-Michel Bastian, Therwil

(54) **Verfahren zur Herstellung von neuen 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-benz(f)isochinolinderivaten.**

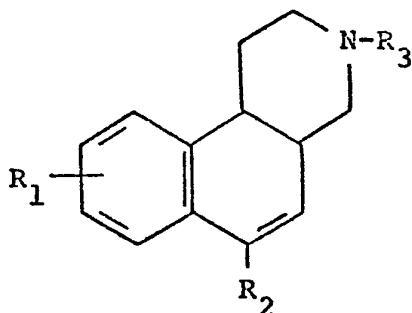
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin R_1 , R_2 und R_3 die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, durch Einführung der Gruppe R_3 in entsprechenden in 3-Stellung unsubstituierten Verbindungen. Die Verbindungen der Formel I besitzen Aggressions-hemmende und zentraldämpfende Eigenschaften.

PATENTANSPRÜCHE

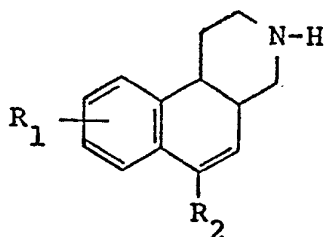
1. Verfahren zur Herstellung von neuen 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydrobenz[f]isochinolinderivaten der allgemeinen Formel



worin

- R_1 Wasserstoff, Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R_2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe steht und
 R_3 eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen, deren Mehrfachbindung nicht zu dem Stickstoffatom des tricyclischen Ringgerüsts benachbart ist, eine Cycloalkylgruppe mit 4-10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-7 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls im Phenylring durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Phenylalkylgruppe mit 7-10 Kohlenstoffatomen oder eine Alkanoylalkylgruppe mit 3-5 Kohlenstoffatomen, deren Sauerstoffatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von dem Stickstoffatom des tricyclischen Ringgerüsts getrennt ist, bedeutet,

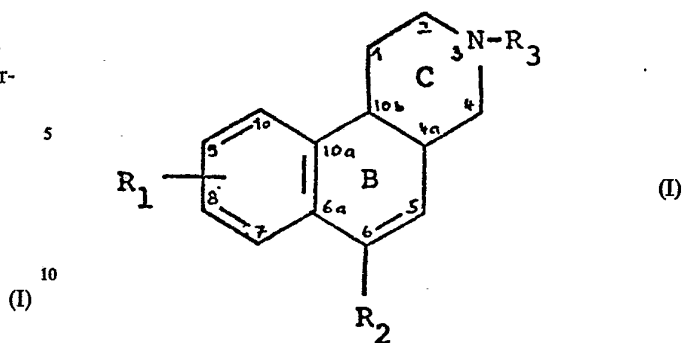
in Form ihrer cis- und trans-Isomeren und von deren Gemischen und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



worin R_1 und R_2 obige Bedeutung besitzen, alkyliert und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus dem erhaltenen Isomerengemisch die cis- und trans-Isomeren trennt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-benz[f]isochinolinderivaten der allgemeinen Formel



15 worin

- R_1 Wasserstoff, Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R_2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe steht und
 R_3 eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen, deren Mehrfachbindung nicht zu dem Stickstoffatom des tricyclischen Ringgerüsts benachbart ist, eine Cycloalkylgruppe mit 4-10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-7 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls im Phenylring durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Phenylalkylgruppe mit 7-10 Kohlenstoffatomen oder eine Alkanoylalkylgruppe mit 3-5 Kohlenstoffatomen, deren Sauerstoffatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von dem Stickstoffatom des tricyclischen Ringgerüsts getrennt ist, bedeutet,

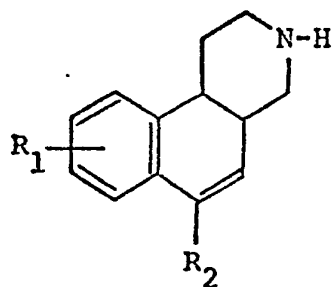
in Form ihrer cis- und trans-Isomeren und von deren Gemischen und ihren Säureadditionssalzen.

Die den Verbindungen der Formel I naheliegendsten, jedoch strukturell verschiedenen, vorbekannten Verbindungen sind das 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-3,6-dimethylbenz[f]isochinolin [Iorio et al., J. Med. Chem. 16, Nr. 6, 592 (1973)], das 1,2,3,4,4a,5,6,10b-Octahydrobenz[f]isochinolin [Tetrahedron Letters Nr. 12, 1001 (1974)] und das 1,2,3,4-Tetrahydrobenz[f]isochinolin [Indian J. of Chem. 12, 113, (1974)]. Für diese Verbindungen ist keine Anwendung angegeben. Ferner ist aus der US-Patentschrift 3 931 188 als Zwischenprodukt für die Herstellung von Narkotika-Agonisten/Antagonisten das 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-3-Methylbenz[f]isochinolin bekannt.

Sofern in den Verbindungen der Formel I vorstehend definierte Alkyl- oder Alkoxygruppen enthalten sind, besitzen diese vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stellen insbesondere Methyl oder Methoxy dar. Sofern ein Substituent für vorstehend definiertes Halogen steht, stellt er vorzugsweise Chlor dar.

In den Verbindungen der Formel I bedeutet der Substituent R_1 vorzugsweise Wasserstoff. Ein sonstiger Substituent R_1 ist bevorzugt in 8-Stellung des Ringgerüsts angeordnet. Der Substituent R_2 steht vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl. Die durch R_3 symbolisierten vorstehend definierten Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthalten vorzugsweise 3 oder 4 Kohlenstoffatome. Eine vorstehend definierte Phenylalkylgruppe R_3 stellt vorzugsweise eine gegebenenfalls substituierte Phenäthylgruppe dar. Falls R_3 für eine Alkanoylalkylgruppe steht, so enthält diese vorzugsweise einen Acetylrest und stellt insbesondere Acetonyl dar.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen Verbindungen der Formel I und ihren Säureadditionssalzen, indem man Verbindungen der Formel



worin R_1 und R_2 obige Bedeutung besitzen, alkyliert und gewünschtenfalls ein erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der Formel I auftrennt und/oder eine erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt.

Die Alkylierung der Verbindungen der Formel II kann auf an sich zur Alkylierung sekundärer Amine bekannte Weise, z.B. durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel



worin R_3 obige Bedeutung besitzt und X für den Säurerest eines reaktionsfähigen Esters steht, erfolgen.

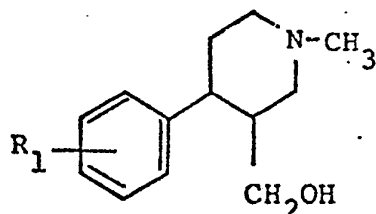
Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel III eingesetzt, in welchen X für Halogen oder einen organischen Sulfonsäurerest steht.

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 überführt werden. So können die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoff oder mit organischen Säuren wie Maleinsäure Säureadditionssalze bilden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen in ihrem tricyclischen Ringgerüst 2 asymmetrische Kohlenstoffatome in den Positionen 4a und 10b. Es sind daher 2 Isomerengruppen möglich, nämlich Verbindungen, in welchen die Ringe B und C cis-verknüpft sind, und Verbindungen, in welchen die Ringe B und C trans-verknüpft sind. Bei dem erfindungsgemässen Verfahren bleibt die Verknüpfung der Ringe im tricyclischen Ringgerüst der jeweiligen Ausgangsverbindungen erhalten.

Die Ausgangsprodukte können wie folgt erhalten werden:

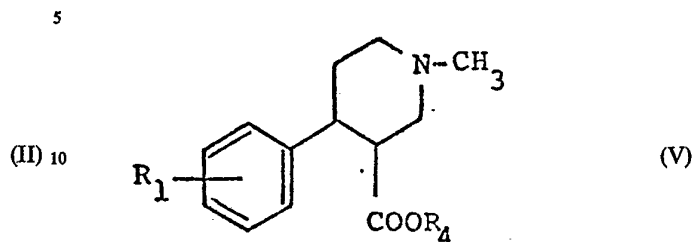
a) Verbindungen der Formel II können nach an sich bekannten Methoden aus Verbindungen der Formel



worin R_1 obige Bedeutung besitzt, hergestellt werden. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, worin R_2 vorstehend genannte Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzt, verfährt man beispielsweise wie im Beispiel 1a) bis 1g) beschrieben. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, kann man wie im Beispiel 1a) bis 1d) verfahren, das erhaltene Keton auf an sich bekannte Weise, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren

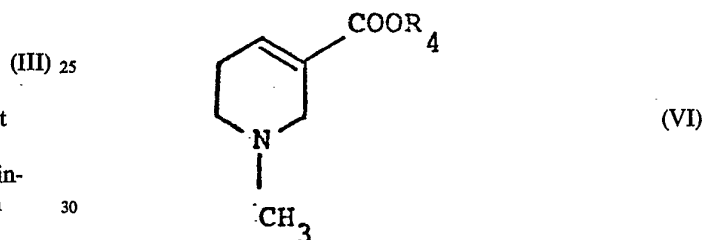
und anschliessend wie im Beispiel 1f) und 1g) beschrieben verfahren.

b) Verbindungen der Formel IV können beispielsweise durch Reduktion von Verbindungen der Formel

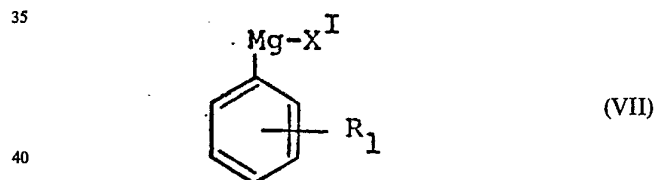


worin R_1 obige Bedeutung besitzt und R_4 niederes Alkyl bedeutet, erhalten werden. Die Reduktion kann beispielsweise mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden.

c) Verbindungen der Formel V können beispielsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel



worin R_4 obige Bedeutung besitzt, mit einer Grignard-Verbindung der Formel



worin R_1 obige Bedeutung besitzt und X^I für Chlor, Brom oder Jod steht, umgesetzt. Die Umsetzung kann beispielsweise nach der im J. Org. Chem. 22, 261 (1957) beschriebenen Methode durchgeführt werden.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Sie zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus und können daher als Heilmittel verwendet werden. Insbesondere zeigen die Verbindungen antiaggressive Eigenschaften.

Aufgrund ihrer Aggressions-hemmenden Eigenschaften können die Substanzen zur Behandlung von aggressiven Erregungszuständen, beispielsweise zur Dämpfung von aggressivem Verhalten von Psychopathen und Schwachsinnigen Verwendung finden.

Ausserdem besitzen die Substanzen in höheren Dosen auch zentraldämpfende Eigenschaften und können daher in der Psychiatrie zur Behandlung von Erregungszuständen Verwendung finden.

Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze al-

lein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Hilfsstoffen verabreicht werden.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1

trans-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-3-isopropyl-6-methylbenz[f]-isochinolin

Ein Gemisch von 7,0 g *trans-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-6-methylbenz[f]isochinolin* und 8,0 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 70 ml Dimethylformamid wird auf 50° vorgeheizt. Bei dieser Temperatur lässt man eine Lösung von 6,5 g Isopropylbromid in 20 ml Dimethylformamid langsam zutropfen, rührt das Reaktionsgemisch noch 6 Stunden bei gleicher Temperatur, kühlt es auf 20° ab und giesst es auf 300 ml Wasser und 200 ml Chloroform. Die organische Lösung wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Chloroform weiter extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Titelverbindung wird als Hydrochlorid aus Methanol/Äthanol isoliert. Smp.: Zers. über 300°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) Zu einer Lösung von 82 g 1-Methyl-4-phenylpiperidin-3-ylmethanol in 1500 ml wasserfreiem Chloroform lässt man eine Lösung von 39 g Thionylchlorid in 300 ml wasserfreiem Chloroform bei 0-5° langsam zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird nun 1 Stunde bei Raumtemperatur, 1 Stunde bei 40° und anschliessend 3 Stunden bei Siedetemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und mit viel Äther verrieben. Das feste 3-Chlormethyl-1-methyl-4-phenylpiperidin-hydrochlorid wird abgenutscht und am Vakuum getrocknet. Smp.: 203 bis 211°.

b) Das vorstehende Produkt wird mit Natronlauge in die Base übergeführt, die mit Methylenchlorid extrahiert wird. Die organische Phase wird nach dem Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne eingedampft. 51 g des Eindampfrückstandes und 13,4 g Natriumcyanid werden in 40 ml Dimethylformamid suspendiert und 2 Stunden unter starkem Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das als dickflüssiges Öl zurückbleibende 1-Methyl-4-phenylpiperidin-3-ylacetonitril (Smp. des naphthalin-1,5-disulfonsauren Salzes: 292-296° u. Zers.) wird ohne spezielle Reinigung weiterverwendet.

c) Eine Lösung von 85 g des vorstehenden Produktes in 150 ml absolutem Äthanol wird bei 10° mit Chlorwasserstoff gesättigt. Die dunkle Reaktionslösung wird dann 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt, stark eingengt, mit 200 ml wasserfreiem Benzol versetzt und zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 290 ml absolutem Äthanol aufgenommen, mit 7,2 ml Wasser versetzt und 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in Chloroform gelöst, mit Wasser versetzt und mit Natriumbicarbonat alkalisch gestellt. Nach dem Abtrennen der Chloroformlösung wird die wässrige Lösung nochmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die Extrakte werden mit 10%-igem Natriumbicarbonat und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird am Hochvakuum destilliert, wobei der 1-Methyl-4-phenylpiperidin-3-yl-essigsäureäthylester bei 118-123°/0,08 Torr übergeht. n_D^{20} : 1,5220.

d) Zu einem auf 90° vorgeheizten Gemisch von 85 g Polyphosphorsäure und 25 ml wasserfreiem Xylol lässt man unter starkem Rühren eine Lösung von 16,8 g 1-Methyl-4-

-phenylpiperidin-3-yl-essigsäureäthylester in 10 ml wasserfreiem Xylol innert 15 Minuten zutropfen, rührt das Reaktionsgemisch noch 2 Stunden bei 120-125° weiter, kühlt es auf ca. 80° ab und giesst es auf 300 ml Wasser. Die so erhaltene wässrige Lösung wird mit Äther gewaschen, mit 20%-iger Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch Methylenchlorid/Methanol 9/1 gelöst, durch Aluminiumoxid filtriert und zur Trockne eingedampft. Das als Öl zurückbleibende 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-3-methylbenz[f]isochinolin-6-(5H)-on (Isomerengemisch) destilliert bei 106-111°/0,08-0,1 Torr.

Isomerentrennung: Die *trans*-Form kristallisiert aus dem Isomerengemisch aus Äther/Petroläther. Smp. 84-85° (Äther/Petroläther). (Hydrochlorid, Smp.: 300-302° Zers., aus Methanol).

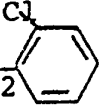
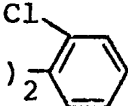
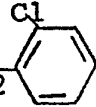
Aus den Mutterlaugen wird die *cis*-Form als Hydrogenfumarat isoliert. Smp.: 175-177°, sint. 172° (aus Äthanol/Äther).

e) Zur Lösung von 115 ml 2 M Methylolithium in Äther und 400 ml wasserfreiem Äther lässt man unter Rühren und in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 20,0 g *trans-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-3-methylbenz[f]isochinolin-6(5H)-on* in 400 ml wasserfreiem Benzol innert 45 Minuten bei Raumtemperatur zutropfen. Man rührt das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur weiter, giesst es auf 1 l 20%ige Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Lösung mit Methylenchlorid. Die verschiedenen organischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vereinget eingedampft. Das zurückbleibende *trans-1,2,3,4,4a,5,6,10b-Octahydro-3,6-dimethylbenz[f]isochinolin-6-ol* wird aus Benzol/Hexan umkristallisiert. Sint. 130°, Smp. 148-153°.

f) Ein Gemisch von 14,6 g *trans-1,2,3,4,4a,5,6,10b-Octahydro-3,6-dimethylbenz[f]isochinolin-6-ol* in 20 ml Isopropanol und 30 ml 5N isopropanolischer Chlorwasserstofflösung wird unter Stickstoff 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Die erhaltene Suspension wird auf 10° abgekühlt und das auskristallisierte Hydrochlorid des *trans-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-3,6-dimethylbenz[f]isochinolin* filtriert, mit Äther gewaschen und aus Äthanol/Isopropanol umkristallisiert. Smp.: Zers. ab 302-303°.

g) Zur Lösung von 7,0 g *trans-1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-3,6-dimethylbenz[f]isochinolin* in 70 ml wasserfreiem Benzol lässt man eine Lösung von 12,2 g Chlorameisensäureäthylester in 50 ml Benzol bei Raumtemperatur innert 1 Stunde zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird nun 1 Stunde bei Raumtemperatur und 3 Stunden bei Siedetemperatur gerührt, auf Raumtemperatur wieder abgekühlt und mit Wasser, mit 1 N Salzsäure und nochmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das rohe erhaltene *trans-3-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-6-methylbenz[f]isochinolin* wird in 34 ml *n*-Butanol aufgenommen, mit 4,5 g Kaliumhydroxid versetzt und 18 Stunden bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 300 ml Benzol, wäscht es mit Wasser neutral und extrahiert es mit 2 N Weinsäure. Der Weinsäureextrakt wird mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridlösungen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die als ölige Rückstand verbleibende Titelverbindung wird in Äthanol aufgenommen und in das Hydrogenmaleinat übergeführt. Smp.: 169-170° (aus Äthanol/Äther).

Analog Beispiel 1 werden auch die folgenden Verbindungen der Formel I durch Alkylierung der entsprechenden Verbindungen der Formel II erhalten:

Beispiel Nr.	Reihe	R ₁	R ₂	R ₃	Salzform	Smp.
2	trans	H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	Hydrochlorid	278-280°
3	trans	H	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	Hydrochlorid	über 300° (Zers.)
4	trans	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ - 	Hydrochlorid	264-265°
5	trans	8-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ - 	Hydrochlorid	276-278°
6	trans	H	H	-CH ₂ - 	Hydrochlorid	252-253°
7	trans	H	H	-(CH ₂) ₂ - 	Hydrochlorid	240-241°
8	trans	H	-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	Hydrochlorid	242-243°
9	trans	H	-CH ₃	-CH ₂ COCH ₃	Hydrochlorid	215-216°