



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 87/457
C 07 C 135/02
C 07 D 295/00
C 07 D 211/08

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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

622 769

⑰ Gesuchsnummer: 326/79

⑦③ Inhaber:
Aktiebolaget Kabi, Stockholm (SE)

①⑥ Teilgesuch von: 4281/73

②② Anmeldungsdatum: 23.03.1973

⑦② Erfinder:
Barbro Karin Göransson-Dahlander, Farsta (SE)
Nils Ake Jönsson, Solna (SE)
Ferenc Merényi, Täby (SE)

③⑩ Priorität(en): 24.03.1972 SE 3905/72

②④ Patent erteilt: 30.04.1981

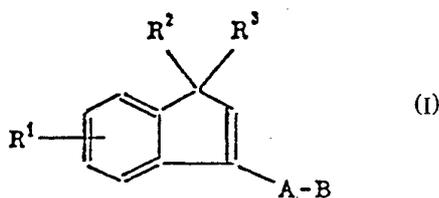
⑦④ Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.04.1981

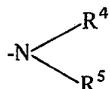
⑤④ **Verfahren zur Herstellung von neuen Indenderivaten.**

⑤⑦ Es werden neue Indenderivate der Formel I hergestellt

nols. Die Verbindungen haben wertvolle pharmakologische Wirkungen, insbesondere auf das zentrale Nervensystem, eine Antireserpinwirkung, sowie gleichzeitig eine sedative Wirkung bei geringer Toxizität.



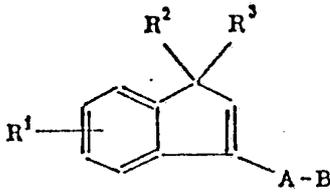
worin A beispielsweise eine Trimethylen- oder Tetramethylengruppe und B eine Gruppierung



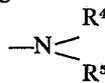
oder A und B zusammen eine Piperidin- oder eine N-Niederalkylpiperidingruppe darstellen, durch Umsetzen eines entsprechend substituierten Indanons mit einer tertiären Aminoalkylmetallverbindung, worin der Aminoalkylteil der oben definierten Seitenkette A-B entspricht, Hydrolysieren des erhaltenes Adduktes und Abspalten von Wasser aus dem intermediär gebildeten Indan-

PATENTANSPRÜCHE

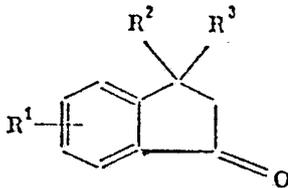
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Indenderivaten der allgemeinen Formel



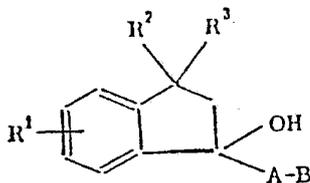
worin R¹ Wasserstoff, Halogen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R² und R³ Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie verknüpft sind, einen Ring bilden, darstellen, A entweder eine gegebenenfalls niederalkylsubstituierte Trimethylen- oder Tetramethylengruppe darstellt, wobei B eine Gruppierung



darstellt, worin R⁴ und R⁵ Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnen oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bedeuten, der ausser dem erwähnten Stickstoffatom ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls niederalkylierte Iminogruppe enthalten kann, oder A und B zusammen einen 4-Piperidyl- oder einen N-Niederalkyl-4-piperidylrest, darstellen, von racemischen Mischungen und reinen optischen Antipoden dieser Indenderivate der Formel (I) und Salzen mit physiologisch akzeptierbaren Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man ein substituiertes Indanon der allgemeinen Formel



worin R¹, R² und R³ die früher angegebene Bedeutung besitzen, mit einer tertiären Aminoalkylmetallverbindung, worin der Aminoalkylteil der oben definierten Seitenkette A-B entspricht, umsetzt, hierauf das erhaltene Addukt hydrolysiert und Wasser von dem intermediär gebildeten Indanol der allgemeinen Formel



worin R¹, R², R³, A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen, abspaltet und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein Salz mit einer physiologisch akzeptierbaren Säure überführt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Ausgangsverbindung der Formel (III) einsetzt, worin R¹ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und R² und R³ je eine Methylgruppe darstellen oder R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, einen Cyclopentanring bilden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Ausgangsverbindung der Formel (III) einsetzt, worin R¹ Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, bedeutet, und R² und R³ die oben angegebene Bedeutung besitzen.

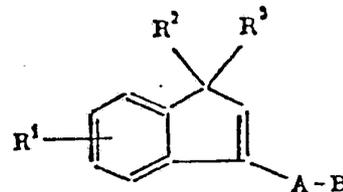
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R¹ Wasserstoff ist, zur Herstellung der entsprechenden Verbindung, worin R¹ Halogen ist, mit einem Halogenierungsmittel behandelt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R¹ Wasserstoff ist, mit einem C₁-3-Alkoxylierungsmittel behandelt.

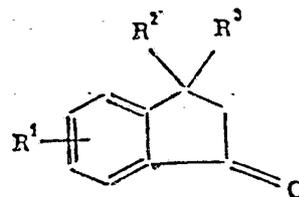
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Isomerenmischung in die optischen Antipoden auftrennt.

7. Verfahren zur Herstellung von quaternären Salzen von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass eine gemäss Anspruch 1 erhaltene Verbindung der Formel I zur Herstellung von quaternären Salzen mit einem Quaternisierungsmittel behandelt wird.

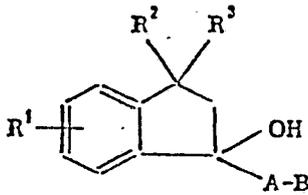
8. Verfahren zur Herstellung von neuen Indenderivaten der allgemeinen Formel



worin R¹ Wasserstoff, Halogen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R² und R³ Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie verknüpft sind, einen Ring bilden, darstellen, A entweder eine gegebenenfalls niederalkylsubstituierte Trimethylen- oder Tetramethylengruppe darstellt, wobei B eine Gruppierung -N(O)R⁴R⁵ darstellt, worin R⁴ und R⁵ Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnen oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bedeuten, der ausser dem erwähnten Stickstoffatom ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls niederalkylierte Iminogruppe enthalten kann, oder A und B zusammen das N-oxid eines 4-Piperidyl- oder eines N-Niederalkyl-4-piperidylrests darstellen, von racemischen Mischungen und reinen optischen Antipoden dieser Indenderivate der Formel (I) und Salzen mit physiologisch akzeptierbaren Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man ein substituiertes Indanon der allgemeinen Formel



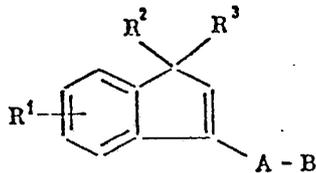
worin R¹, R² und R³ die früher angegebene Bedeutung besitzen, mit einer tertiären Aminoalkylmetallverbindung, worin der Aminoalkylteil der oben definierten Seitenkette A-B entspricht, umsetzt, hierauf das erhaltene Addukt hydrolysiert und Wasser von dem intermediär gebildeten Indanol der allgemeinen Formel



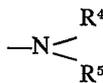
worin R^1 , R^2 , R^3 , A und B die oben angegebene Bedeutung besitzen, abspaltet und anschliessend das erhaltene tertiäre Amin der Formel I, zur Herstellung des entsprechenden Aminoxyds, mit einem Oxydationsmittel behandelt.

9. Verfahren zur Herstellung von neuen Indenderivaten der Formel I, worin B eine Gruppe $-NHR_4$ darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren von Anspruch 1 hergestellte Verbindung desalkyliert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, pharmakodynamisch aktiven Indenderivaten der allgemeinen Struktur



von racemischen Mischungen und reinen optischen Antipoden dieser Verbindungen, sowie von den entsprechenden Aminoxyden, quartären Ammoniumverbindungen und Salzen mit physiologisch akzeptierbaren Säuren, wobei in der Formel (I) R^1 Wasserstoff, Halogen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R^2 und R^3 Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie verknüpft sind, einen Ring bilden können, darstellen, A entweder eine gegebenenfalls niederalkylsubstituierte Trimethylen- oder Tetramethylengruppe darstellt, wobei B eine Gruppierung



worin R^4 und R^5 Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnen oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring, der ausser dem erwähnten Stickstoffatom ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls niederalkylierte Iminogruppe enthalten kann, ist, oder A und B zusammen einen 4-Piperidyl- oder einen N-Niederalkyl-4-piperidylrest, darstellen.

In den Fällen, in denen die Verbindungen der Formel (I) als optische Antipoden vorkommen können, werden sowohl die racemische Mischung als auch die darin enthaltenen Komponenten isoliert hergestellt. Der Substituent R^1 befindet sich vorzugsweise in 5-Stellung. Wenn R^4 und R^5 einen heterocyclischen Ring bilden, ist dieser vorzugsweise 5-, 6- oder 7-gliedrig. Als Beispiele für geeignete heterocyclische Gruppen können die Pyrrolidino- und Piperidinogruppen sowie eine gegebenenfalls N^4 -niederalkylierte Piperazingruppe erwähnt werden.

Als Beispiele für besonders interessante Untergruppen der neuen Verbindung der Formel (I) können solche erwähnt werden, worin R^2 und R^3 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie verknüpft sind, einen carbocyclischen Ring, insbesondere den Cyclopentanring bilden, und ferner solche

Verbindungen, worin R^1 Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor darstellt.

Als Beispiele für interessante Verbindungen der Formel (I) können erwähnt werden:

- 5 1,1-Dimethyl-3- γ -dimethylaminopropylinden,
- 3'- γ -Dimethylaminopropyl-spiro(cyclohexan-1,1'-inden),
- 3'- γ -Dimethylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden)-N-oxyd,
- 3'- γ -Dimethylaminopropyl-spiro(cyclohexan-1,1'-inden)-N-oxyd,
- 10 3'- γ -Dimethylaminopropyl-5'-fluor-spiro(cyclopentan-1,1'-inden).

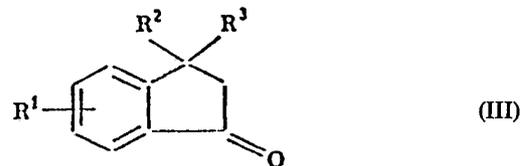
Ferner durch Desalkylierung einer Verbindung der Formel I 3'- γ -Methylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden).

15 Betreffend den Stand der Technik können die folgenden Literaturstellen angegeben werden: US-PS Nrn. 3 504 031, 3 505 404 und 3 657 440. Die Verbindungen gemäss US-PS 3 504 031 sind mono-substituiert in 1-Stellung und haben eine aromatische Gruppe in 3-Stellung sowie eine Doppelbindung in 1-Stellung. Im Gegensatz dazu sind die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen di-substituiert in 1-Stellung (keine Doppelbindung ist somit möglich), und sie haben eine Doppelbindung in 3-Stellung (exo- oder endo-), was weitere Substitution in 3-Stellung verhindert.

25 Auch die Verbindungen gemäss US-PS 3 505 404 haben eine aromatische Gruppe in 3-Stellung, was auch die Doppelbindung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen in dieser Stellung ausschliesst.

US-PS 3 657 440 umfasst eine einzige Indan-Verbindung, 30 die in 2-Stellung di-substituiert ist, während die vorliegenden Verbindungen in dieser Stellung unsubstituiert sind. Ferner ist die vorbekannte Verbindung unsubstituiert in 1-Stellung, wo die vorliegenden Verbindungen di-substituiert sind.

Die neuen Verbindungen der Formel (I) werden erfindungsgemäss in an sich im Prinzip bekannter Weise dadurch hergestellt, dass man ein substituiertes Indanon der allgemeinen Formel



40 worin R^1 , R^2 und R^3 die früher angegebene Bedeutung besitzen, mit einer entsprechenden tertiären Aminoalkylmetallverbindung umgesetzt, wonach das erhaltene Addukt hydrolysiert und Wasser von dem intermediär gebildeten Indanol ab- 50 gespaltet wird.

Die bei den erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten metallorganischen Verbindungen sind vorzugsweise Grignard-Verbindungen wie z.B. Halogenmagnesiumverbindungen, insbesondere Chlormagnesiumverbindungen, aber auch Alkalimetallverbindungen, insbesondere Lithiumverbindungen, können eingesetzt werden. Diese Verbindungen werden in an sich bekannter Weise mit einem Indanon der Formel (III) umgesetzt, wonach das gebildete Addukt hydrolysiert und dehydratisiert wird. Die Umsetzung mit dem Grignard-Reagenz wird hierbei in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Äther, Dioxan oder Tetrahydrofuran und die Hydrolyse vorzugsweise durch Zusatz einer Säure oder einer Ammoniumchloridlösung durchgeführt.

Die Reaktionen können natürlich auch in der Weise durchgeführt werden, dass man zunächst ein niederalkyliertes Aminderivat, ein primäres oder sekundäres Amin herstellt, das danach in üblicher Weise in ein gewünschtes sekundäres oder tertiäres Amin oder eine quartäre Ammoniumverbin-

dung alkyliert werden kann. Man kann ferner auch ein hergestelltes tertiäres Amin in das entsprechende sekundäre Amin desalkylieren.

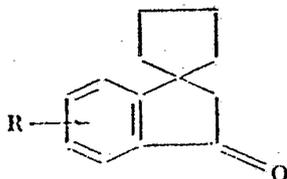
Wenn R^1 in der Bedeutung Halogen- oder Alkoxygruppen vorliegt, können diese entweder fertig im Ausgangsmaterial vorliegen oder auch in die Endverbindungen mit Hilfe von an sich bekannten Methoden eingeführt werden.

Die gebildeten Amine der Formel (I) können gewünschtenfalls in Salze mit physiologisch akzeptierbaren Säuren und die tertiären Amine in die entsprechenden Aminoxyde überführt werden.

Ausgangsmaterialien oder Endprodukte, die Mischungen von optischen Isomeren sind, können in an sich bekannter Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation von diastereoisomeren Salzen, in die reinen optischen Antipoden aufgetrennt werden.

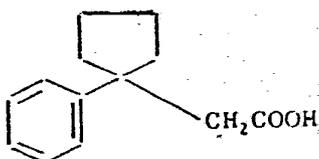
Einige der bei dem erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Ausgangsmaterialien sind bekannte Verbindungen, während andere neu sind. Die Ausgangsverbindungen, die neu sind können durch an sich bekannte Methoden hergestellt werden. Beispielsweise kann erwähnt werden, dass die in den nachstehenden Ausführungsbeispielen eingesetzten Ausgangsmaterialien 1,1-Dimethylinden-3-on und Spiro(cyclohexan-1,1'-indan)-3'-on, die bekannte Verbindungen sind, sowie Spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on, das eine wertvolle neue Ausgangsverbindung ist, durch Erhitzung der Säurechloride der entsprechend substituierten β -Phenylpropionsäuren mit Polyphosphorsäure nach der allgemeinen Methode, die von V. Seidlová und M. Protiva [Collection Czechoslovak Chem. Commun. Vol. 32 (1967), S. 2832], angegeben ist, hergestellt werden können. Eventuelle Halogen- und Alkoxy-substituenten können in die Ausgangsverbindungen mit an sich bekannten Methoden, z.B. wie in den nachfolgenden Ausführungsbeispielen beschrieben, eingeführt werden.

Die neue Verbindung Spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on und die entsprechenden Halogen-, Nitro- und Nieder-alkoxy-derivate, die mit der folgenden allgemeinen Strukturformel



(V)

worin R Wasserstoff, Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Nitro darstellt, zusammengefasst werden können, sowie die entsprechenden Ketoxime, haben sich als besonders interessante Zwischenprodukte bei der Herstellung von wertvollen Endverbindungen, insbesondere pharmakodynamisch aktive Verbindungen, erwiesen. Wie vorstehend erwähnt, ist es an und für sich möglich, die neuen Zwischenprodukte der Formel (V) mit der vorstehend angegebenen, an und für sich bekannten Methode herzustellen, aber die dabei als Zwischenprodukte erforderliche 1-Phenyl-1-cyclopentanessigsäure



(VI) 60

ist schwer herzustellen [vgl. Wilt, J. W. und Philips, B. H., J. Org. Chem. Bd. 25 (1960), S. 891].

Es wurde nun gefunden, dass Spiro(cyclopentan-1,1'-inden), das aus Inden durch Alkylierung mit 1,4-Dibrombutan

leicht erhalten wird, einfach und mit hoher Ausbeute in das gewünschte Indanon der Formel (V) umgewandelt werden kann, und zw. durch Addition von Halogenwasserstoff, vorzugsweise Chlorwasserstoff, und nachfolgende Oxydation eines erhaltenen 3'-Halogen-spiro(cyclopentan-1,1'-indan), wonach man erwünschtenfalls in an sich bekannter Weise einen Halogen-, Nitro- oder Nieder-alkoxy-substituenten R einführt. Die Oxydation eines erhaltenen 3'-Halogen-(insbesondere Chlor)-spiro(cyclopentan-1,1'-indan) wird zweckmässigerweise mit Chromsäure oder einer sauren Chromatlösung durchgeführt. Die neuen Indanone der Formel (V) können, ausser zur Herstellung der vorstehend beschriebenen, neuen und pharmakodynamisch aktiven Verbindungen der Formel (I), auch zur Herstellung von andern pharmakodynamisch aktiven Verbindungen angewandt werden.

Es hat sich erwiesen, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen in Tierversuchen wertvolle pharmakologische Effekte ausüben, hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem, welche sich besonders in der Fähigkeit, dem Effekt von Reserpin entgegenzuwirken, ausdrücken. Dieser Effekt wird in der Pharmakologie als Mass dafür verwendet, inwiefern eine Verbindung sich als Arzneimittel gegen Depressionen eignet. Einzelne dieser Substanzen weisen gleichzeitig andere zentralnervöse Effekte auf, wie einen sedativen Effekt. Die Verbindungen haben durchgehend geringe Toxizität.

Die neuen Verbindungen können mit konventionellen Methoden und konventionellen Hilfssubstanzen in geeignete pharmazeutische Zubereitungsformen überführt werden, z.B. in Tabletten oder Lösungen, die beispielsweise zwischen 1 und 500 mg aktive Substanz enthalten können.

In der nachstehenden Tabelle werden Untersuchungsergebnisse betreffend den Antireserpineffekt für einige spezielle Verbindungen gemäss der Erfindung wiedergegeben.

Alle Versuche wurden an weissen Mäusen vorgenommen, 18 bis 25 g. Die Tiere hatten, ausser während der Testperiode, freien Zugang zu Wasser, waren aber 4 bis 5 h vor dem Experiment ohne Nahrung. Die getesteten Substanzen wurden an Mäusen in Gruppen von 6 bei 4 Dosen (12,7; 40; 127 und 400 mg/kg) oral gegeben. Eine Kontrollgruppe von 6 Mäusen erhielt Wasser und wurde gleichzeitig beobachtet.

Nach einer Stunde wurden den Mäusen intraperitoneal 2,5 mg/kg Reserpin, solubilisiert mit einigen Tropfen Eisessig, gegeben. 0,5; 1 und 2 h nach der Behandlung mit Reserpin wurde die Ptosis gemessen; für kein Schliessen des Auges wurden 0 Punkte, für $\frac{1}{4}$ 1 Punkt, für $\frac{1}{2}$ 2 Punkte, für $\frac{3}{4}$ 3 Punkte und für ein vollständiges Schliessen des Auges 4 Punkte erteilt. Die Punktzahl variiert also zwischen 0 und 8 für jede Maus (Punktsumme für beide Augen). Der maximale Wert für 6 Mäuse beträgt also 48 Punkte.

Den Prozentsatz Antagonismus für jede Verbindung nach 0,5; 1 oder 2 h erhielt man für jede Dosengruppe durch Vergleich mit der Punktzahl der gleichzeitig getesteten Kontrollgruppe. In der Tabelle wird der Prozentsatz Antagonismus nach 60 min angegeben, welches die optimale Zeitspanne für die Messung des Antireserpineffektes in diesem Testsystem darstellt.

65

R ¹	R ²	R ³	A	B	Salz	Antagonismus			
						12,7	Dose pro mg/kg 40	127	400
H	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	N(CH ₃) ₂	Hydrochlorid	33	67	100	75
H		-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	NHCH ₃	Fumarat	68	77	77	41
H		-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	N(O)(CH ₃) ₂	Dihydrat	47	66	90	90
5-F		-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	N(CH ₃) ₂	Perchlorat	58	88	75	92
H		-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₃ -	N(CH ₃) ₂	Hydrochlorid	23	46	81	100
H		-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₃ -	N(O)(CH ₃) ₂	Monohydrat	23	54	92	85

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung. Herstellung von Ausgangsmaterialien

a) Spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on

Durch Spiro(cyclopentan-1,1'-indan) (117,5 g; 0,69 Mol) wird wasserfreies Chlorwasserstoffgas geblasen, bis 25 g absorbiert worden sind. Die Temperatur wird hierbei unter +10°C durch Kühlung in einem Eisbad gehalten. Die erhaltene Flüssigkeit wird destilliert, wobei zuerst eine geringe Menge von nicht umgesetztem Spiro-cyclopentan-inden übergeht, gefolgt von etwa 135 g (95% Ausbeute) 3'-Chlorspiro(cyclopentan-1,1'-indan) mit einem Siedepunkt von 97°C/0,7 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5625$.

Eine Mischung von Essigsäure (75 ml), Wasser (75 ml) und Chromtrioxyd (75 g; 0,75 Mol) wird tropfenweise unter Rühren mit 3'-Chlorspiro(cyclopentan-1,1'-indan) (103 g; 0,5 Mol) versetzt, wobei die Temperatur bei 30 bis 40°C durch äusseres Abkühlen gehalten wird.

Nach beendigtem Zusatz wird das Rühren noch 15 min fortgesetzt, wonach die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen wird. Das Keton wird unmittelbar mit Äther extrahiert, wonach die Ätherlösung schnell mit Wasser und gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen wird. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert wobei das Keton in Form eines Öls mit einem Siedepunkt von 104°C/2 mm Hg, $n_D^{25} = 1,5672$, erhalten wird. Das Oxim schmilzt bei 102°C.

Die obigen Reaktionen können auch in einer Folge ohne zwischenliegende Isolierung der Chlorverbindung durchgeführt werden.

b) 5'-Nitro-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on

Eine abgekühlte Lösung von Spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on (16,7 g; 0,09 Mol) in konzentrierter Schwefelsäure (100 ml) wird unter Rühren portionsweise mit einer Lösung von Kaliumnitrat (10 g) in konzentrierter Schwefelsäure (30 ml) versetzt. Die Temperatur soll nicht 10 bis 15°C übersteigen. Die Mischung wird eine Stunde in der Kälte stehen gelassen und dann auf Eis gegossen. Das Rohprodukt wird abgenutscht und sorgfältig mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen werden 19,7 g eines gelben Pulvers (95% Ausbeute) mit einem Schmp. von 104°C erhalten. Eine aus n-Hexan umkristallisierte Probe schmilzt bei 110°C.

c) 5'-Amino-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on

Eine Lösung von 5'-Nitro-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on (23,1 g; 0,1 Mol) in Methanol (250 ml) wird in einem Rüttelautoklaven bei etwa 4 atü mit Raney-Nickel-Katalysator bei 40 bis 60°C hydriert. Die Mischung wird abgekühlt, der Katalysator abfiltriert und man wäscht mit Methanol, wonach das Filtrat zur Trockne eingedampft wird. Ein hellgelbes Pulver wird erhalten (19,5 g; 97% Ausbeute). Dieses wird in 2N Salzsäure gelöst und mit Äther extrahiert, wonach die wässrige Phase mit 2N Natriumhydroxydlösung neutrali-

siert wird. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wonach 18,8 g eines gelbweissen Kristallpulvers erhalten werden. Eine Probe wird zweimal aus Benzol umkristallisiert und schmilzt dann bei 125°C.

20 d) 5'-Chlor-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on

Eine Mischung von 5'-Amino-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on (20,1 g; 0,1 Mol), 23%iger Salzsäure (35 ml), Wasser (76 ml) und Eis (3 g) wird bei etwa +5°C mit einer Lösung von Natriumnitrit (11 g) in Wasser (25 ml) diazotiert. Die klare Lösung wird zu einer eisgekühlten Lösung von Kupfer(I)-chlorid (15 g) in 23%iger Salzsäure (150 ml) und Wasser (60 ml) gegossen. Nach Rühren während 2,5 h wird die Mischung auf 100°C kurze Zeit erwärmt, wonach man sie abkühlen lässt. Der braune Niederschlag wird abge-
30 ntscht und mit Wasser gut gewaschen. Rohausbeute 20 g (90%). Das Rohprodukt wird durch Destillation im Vakuum gereinigt; Siedepunkt 135 bis 136°C/1,5 mm Hg. Eine Probe wird aus n-Hexan kristallisiert und schmilzt dann bei 54°C. Das Oxim schmilzt bei 140°C.

35 e) 5'-Fluor-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on

5'-Amino-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on (78 g; 0,39 Mol) wird kurze Zeit mit 200 ml einer Mischung von gleichen Teilen von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und
40 Wasser erwärmt. Die Mischung wird auf 10°C abgekühlt und mit einer Lösung von Natriumnitrit (28,5 g; 0,41 Mol) in Wasser (60 ml) bei 10°C diazotiert. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt, filtriert und tropfenweise unter heftigem Rühren mit einer Lösung von Natriumborfluorid (59 g; 0,53
45 Mol) in Wasser (120 ml) bei 0° ± 1 behandelt. Nach dem Zusatz wird während einer weiteren halben Stunde bei 0°C gerührt, wonach das ausgeschiedene Diazoniumfluorborat abgenutscht und mit zwei 50 ml Portionen eiskaltem Wasser sowie drei 50 ml Portionen Methanol gewaschen wird. Trock-
50 nen im Vakuum bei 50°C ergibt 97 g (82%) eines gelben Produktes, das bei etwa 110°C zersetzt wird. Das Fluorborat wird durch Erhitzung in einem Ölbad auf 100 bis 110°C zersetzt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird 10 min bei 120°C gehalten, darf dann abkühlen, wonach es mit 1N Natriumhy-
55 droxydlösung bei Wärme behandelt wird, bis man eine schwach alkalische Lösung erhält. Diese wird einer Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei das gewünschte Fluor-
keton aus dem abgekühlten Kondensat in Form von farblosen Kristallen mit dem Schmp. 79 bis 80°C ausfällt. Das Produkt
60 kocht bei 100 bis 105°C/0,1 mm Hg. Das Oxim schmilzt bei 156°C.

f) 5'-Hydroxy-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on

Eine Mischung von 5'-Amino-spiro(cyclopentan-1,1'-in-
65 dan)-3'-on (20,1 g; 0,1 Mol), 2N Schwefelsäure (150 ml) und Eis (30 g) wird bei etwa +5°C mit einer Lösung von Natriumnitrit (11 g) in Wasser (25 ml) diazotiert. Die Lösung wird filtriert und in eine kochende Mischung von 100 ml

Wasser und 10 ml konz. Schwefelsäure gegossen. Das Kochen wird bis zum Abklingen der Stickstoffgasentwicklung fortgesetzt, wonach die Mischung abgekühlt und die feste, dunkelbraune Substanz abfiltriert wird. Nach Trocknen werden 20 g Rohprodukt, das aus Trichloräthylen umkristallisiert wird, erhalten. Ausbeute 12 g eines hellen Pulvers mit Schmp. 145°C. Aus der Mutterlauge können weitere 4 g Substanz durch Extraktion mit 2N Natriumhydroxyd und nachfolgende Fällung mit 2N Salzsäure gewonnen werden.

g) 5'-Methoxy-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on

Eine Mischung von 5'-Hydroxy-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on (20,2 g; 0,1 Mol), Aceton (1000 ml), wasserfreiem Kaliumcarbonat (37,5 g) und Methyljodid (50 ml) wird 5 bis 6 h unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wird zur Trockne eingedampft, wonach der Rückstand in Wasser und Trichloräthylen aufgenommen wird. Die Trichloräthylenlösung wird mit 2 x 150 ml Natriumhydroxyd extrahiert und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei ein gelbes Öl, das bald kristallisiert, erhalten wird. Ausbeute 16 g; (74%). Nach Umkristallisation aus n-Hexan schmilzt die Substanz bei 80°C.

Beispiel 1

a) 3'-γ-Dimethylaminopropyl-5'-chlor-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)

Eine Lösung von γ-Dimethylaminopropylchlorid (24,3 g; 0,2 Mol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) wird portionsweise einer gerührten, etwa 60°C warmen Mischung von Magnesiumspänen (4,8 g; 0,2 Grammatome) und wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml), das 1 ml Äthylbromid und einen Jodkristall als Reaktionsvermittler enthält, zugegeben. Nachdem die Reaktion abgeklungen ist, wird weitere 15 min bei 60°C gerührt, wonach 30 ml Benzol zugesetzt werden und die Mischung auf 10 bis 15°C abgekühlt wird. Eine Lösung von 5'-Chlor-spiro-(cyclopentan-1,1'-indan)-3'-on (22,1 g; 0,1 Mol) in 25 ml Tetrahydrofuran wird mit einer solchen Geschwindigkeit zugesetzt, dass die Temperatur 50°C nicht überschreitet. Nach dem Zusatz wird 45 min unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung von Ammoniumchlorid (20 g) in Wasser (100 ml) zersetzt. Der schleimige Niederschlag wird abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Das Filtrat, das aus zwei Phasen besteht, lässt man separieren. Die organische Phase wird abgeschieden und die wässrige Phase mehrmals mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden mit verdünnter Schwefelsäure (100 ml konz. Schwefelsäure zu 350 ml Wasser) extrahiert. Die saure wässrige Phase wird auf 100°C erwärmt, bis flüchtige Komponenten eliminiert worden sind, und wird kurze Zeit unter Rückfluss gekocht. Nach Kühlung auf etwa 10°C wird die Lösung mit 40%iger Natriumhydroxydlösung stark alkalisch gestellt. Das Amin wird mit Trichloräthylen extrahiert. Der Extrakt wird mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, wonach das Lösungsmittel abdestilliert wird. Das erhaltene Amin wird im Vakuum destilliert. Ausbeute 16,6 g (57,3%) helles Öl mit Siedepunkt 157 bis 158°C/1,5 mm Hg_D²⁵ = 1,5542. Das Perchlorat wird erhalten, wenn eine Ätherlösung desamins mit Perchlorsäure behandelt wird. Nach Kristallisation aus 2-Propanol schmilzt das Salz bei 122°C.

In analoger Weise werden aus den entsprechenden Indanonon die folgenden Substanzen hergestellt:

b) 1,1-Dimethyl-3-γ-dimethylaminopropylinden
Öl. Siedepunkt 98°C/0,8 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5290. Hydrochlorid, Schmp. 151°C.

- c) 1,1-Dimethyl-3-γ-piperidinopropylinden
Öl. Siedepunkt 134 bis 136°C/0,9 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5212. Hydrochlorid, Schmp. 181 bis 182°C.
- d) 1,1-Dimethyl-3-γ-(4-methyl-1-piperazinyl)propylinden
Öl. Siedepunkt 145 bis 146°C/0,6 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5242. Dihydrochlorid, Schmp. 215°C.
- e) 1,1-Dimethyl-3-(N-methyl-4-piperidyl)inden
Öl. Siedepunkt 120°C/0,8 mm Hg. Perchlorat, Schmp. 177°C.
- f) 3'-γ-Dimethylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 140 bis 142°C/1,2 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5459. Perchlorat, Schmp. 112°C.
- g) 3'-γ-Piperidinopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 180°C/1,4 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5392. Hydrochlorid, Schmp. 210°C.
- h) 3'-γ-(N-Methyl-4-piperidyl)spiro(cyclopentan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 150°C/0,15 mm Hg. Hydrochlorid, Schmp. 222°C.
- i) 3'-γ-Dimethylamino-β-methyl-propyl-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 116 bis 118°C/0,4 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5363. Perchlorat, Schmp. 170°C.
- j) 3'-γ-Piperidinopropyl-spiro(cyclohexan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 180 bis 182°C/0,18 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5517. Perchlorat, Schmp. 146 bis 148°C.
- k) 3'-γ-Dimethylaminopropyl-spiro(cyclohexan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 142 bis 143°C/0,6 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5420. Hydrochlorid, Schmp. 190 bis 191°C.
- l) 3'-γ-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl-spiro(cyclohexan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 190°C/0,9 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5512. Dihydrochlorid, Schmp. 230°C.
- m) 3'-γ-(N-Methyl-4-piperidyl)spiro(cyclohexan-1,1'-indan)
Öl. Hydrochlorid, Schmp. 260°C.
- n) 3'-γ-Dimethylamino-β-methyl-propyl-spiro(cyclohexan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 134 bis 139°C/0,5 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5378. Perchlorat, Schmp. 184°C.
- o) 3'-γ-Dimethylaminopropyl-5'-fluor-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 136 bis 137°C/0,7 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5338. Perchlorat, Schmp. 102°C.
- p) 3'-γ-Dimethylaminopropyl-5'-methoxy-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)
Öl. Siedepunkt 159 bis 160°C/0,7 mm Hg. n_D²⁵ = 1,5480. Hydrochlorid, Schmp. 170°C.

Beispiel 2

- a) 3'-γ-Trimethylammoniumpropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-methylsulfat.
3'-γ-Dimethylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-indan) (0,007 Mol) in Methanol (20 ml) werden mit Dimethylsulfat (2,5 ml) unter Schütteln versetzt. Nach etwa 5 min werden 450 ml Äther zugesetzt, wobei Kristalle der Trimethylammoniumverbindung ausfallen. Nach Kristallisation aus 2-Propanol-isopropyläther schmilzt das Salz bei 92°C.
In analoger Weise werden aus den entsprechenden tertiären Aminen die folgenden quartären Ammoniumsalze hergestellt:
- b) 1,1-Dimethyl-3-γ-trimethylammoniumpropylinden-methylsulfat. Schmp. 220°C.
- c) 3'-γ-Trimethylammoniumpropyl-spiro(cyclohexan-1,1'-indan)-methylsulfat. Schmp. 169 bis 172°C.
- d) 3'-γ-(N,N-Dimethyl-4-piperidinium)spiro(cyclopentan-1,1'-indan)-methylsulfat. Schmp. 124°C.
- e) 3'-γ-(N,N-Dimethyl-4-piperidinium)spiro(cyclohexan-1,1'-indan)-methylsulfat. Schmp. 174°C.

Beispiel 3

a) 3'- γ -Dimethylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden)-N-oxyd-dihydrat.

3'- γ -Dimethylaminopropyl-spiro-cyclopentan-1,1'-inden) (5,4 g; 0,021 Mol), 30%ige Wasserstoffperoxydlösung (2,38 g; 0,021 Mol) und Methanol (10 ml) werden gemischt und bei Raumtemperatur 48 h stehen gelassen. Nach Eindampfung zur Trockne im Vakuum wird der Rückstand aus Aceton-Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute 3,9 g (60%) eines weissen, kristallinen Produktes mit Schmp. von 90°C.

In analoger Weise wird aus dem entsprechenden tertiären Amin hergestellt:

b) 3'- γ -Dimethylaminopropyl-spiro(cyclohexan-1,1'-inden)-N-oxyd-monohydrat. Schmp. 90 bis 100°C.

Beispiel 4

a) 3'- γ -Methylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden)

Eine Lösung von 3'- γ -Dimethylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden) (28,0 g; 0,11 Mol) in trockenem Benzol (120 ml) wird tropfenweise während 20 min mit einer Lösung von Äthylchlorformiat (18,0 g; 0,165 Mol) versetzt, wonach die Mischung 2 h gekocht, abgekühlt mit 2N Salzsäure gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wird. Ein braunes Öl (26,6 g), das im Vakuum

destilliert wird, wird erhalten. Siedepunkt 180°C/1,5 mm Hg. Ausbeute 21,65 g (63%) von 3'- γ -(N-Carbäthoxy-N-methylamino)-propyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden) in Form eines gelben Öls.

3'- γ -(N-Carbäthoxy-N-methylamino)propyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden) (17,3 g; 0,055 Mol), Essigsäure (104 ml) und 48%ige Bromwasserstoffsäure (37,5 ml) werden gemischt, 5 h gekocht und danach im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wird mit Wasser (200 ml) und einem Überschuss von konz. Ammoniaklösung versetzt. Das freigesetzte Amin wird mit Äther (3×150 ml) extrahiert. Die Ätherlösung wird mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, wonach das Lösungsmittel eliminiert wird. Die freie Base wird als ein gelbes Öl erhalten (12,7 g; 95%).

Die Base wird in 100 ml trockenem Aceton gelöst und mit einer Lösung von Fumarsäure (6,5 g) in Aceton (750 ml) versetzt. Ein Niederschlag wird erhalten, der abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert wird. Farblose Kristalle von 3'- γ -Methylaminopropyl-spiro(cyclopentan-1,1'-inden)-hydrofumarat mit einem Schmp. von 90°C. In analoger Weise wird via das Zwischenprodukt 3'- γ -(N-Carbäthoxy-N-methylamino)propyl-spiro(cyclohexan-1,1'-inden)

b) 3'- γ -Methylaminopropyl-spiro(cyclohexan-1,1'-inden) erhalten. Fumarsäure-monoaminsalz, Schmp. 92 bis 96°C.