PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation [7]: C07D 209/60, A61K 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/07986** (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05222

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juli 1999 (22.07.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 34 714.6 31. Juli 1998 (31.07.98) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D–55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: GRAUERT, Matthias [DE/DE]; In der Dörrwiese 62, D–55218 Ingelheim am Rhein (DE). HOENKE, Christoph [DE/DE]; Turnierstrasse 43, D–55218 Ingelheim am Rhein (DE). CARTER, Adrian [GB/DE]; Pfarrer–Heberer–Strasse 34a, D–55411 Bingen am Rhein (DE). BECHTEL, Wolf–Dietrich [DE/DE]; Mühlstrasse 3, D–55437 Appenheim (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer–Winter–Hohl 8b, D–55268 Nieder–Olm (DE). PALLUK, Rainer [DE/DE]; Dammstrasse 21, D–55411 Bingen am Rhein (DE). PSCHORN, Uwe [DE/DE]; Steubenstrasse 18, D–55126 Mainz (DE).

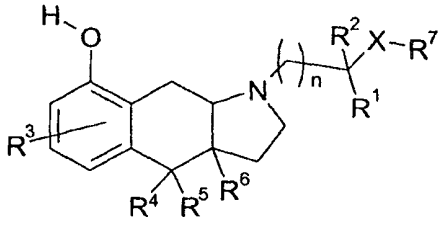
(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, D–55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NOVEL 2,3,3A,4,9,9A HEXAHYDRO–8–HYDROXY–1H–BENZ[F]INDOLES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE 2,3,3A,4,9,9A–HEXAHYDRO–8–HYDROXY–1H–BENZ[F]INDOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(1)

(57) Abstract

The application relates to substituted 2,3,3a,4,9,9a hexahydro–8–hydroxy–1H–benz[f]indole derivatives, to a method for the production thereof, and to their use as medicaments. The inventive indole derivatives correspond to general formula (1).

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 2,3,3a,4,9,9a–Hexahydro–8–hydroxy–1H–benz[f]indol–Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Indolderivate entsprechen der allgemeinen Formel (1).

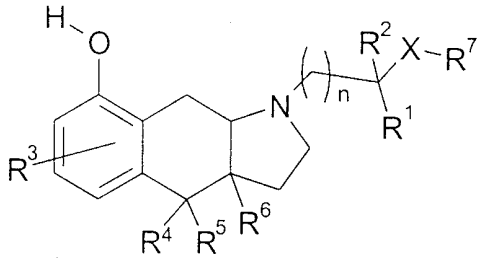
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Neue 2,3,3a,4,9,9a-Hexahydro-8-hydroxy-1H-benz[f]indole, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte 2,3,3a,4,9,9a-Hexahydro-8-hydroxy-1H-benz[f]indol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Indolderivate entsprechen der allgemeinen Formel 1:



1

worin

X eine Einfachbindung, -O-, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, -O-CH_2-CH_2-O- oder -O-CH_2-CH_2-NH-;

R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl;

R^2 Wasserstoff oder Methyl;

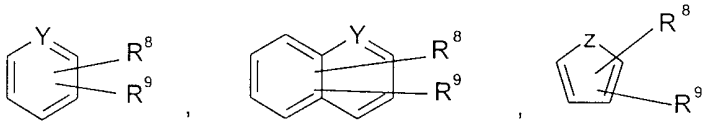
R^3 Wasserstoff, F, Cl, Br, Hydroxy oder Methoxy;

R^4 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^7 tert.-Butyl, Cylohexylexyl,



n eine ganze Zahl 0 oder 1;

Y N oder CH;

Z O, NH oder S;

R^8 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, Br oder Methoxy;

R^9 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, Br oder Methoxy

bedeuten können.

Gegenstand der Erfindung sind die einzelnen Stereoisomeren, deren Mischungen sowie die entsprechenden physiologisch geeigneten Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren - wie z.B. HCl oder HBr.

Beansprucht werden die enantiomerenreinen Verbindungen sowie die jeweiligen Racemate. Bevorzugt sind die jeweiligen trans-Derivate.

Die beschriebenen Verbindungen sind neu. Aus dem Stand der Technik sind 1-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkenyl- bzw. (C_1-C_8)-Alkinyl-2,3,3a,4,9,9a-Hexahydro-1H-benz[f]indole bekannt [WO-91/00856, C.-H. Lin et. al. J. Med. Chem. 1993, 36, 1069-1083]. Diese Verbindungen wurden als D_2 und 5-HT_{1A} Agonisten charakterisiert und sind zur Behandlung einer Reihe von psychischen Erkrankungen sowie Stoffwechselerkankungen bekannt. Demgegenüber

sind die hier beanspruchten Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Alkoxy-, Cycloalkylalkyl- und t-Butylalkyl-Verbindungen im Stand der Technik noch nicht erwähnt.

Biologische Eigenschaften

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Trauma und Ischämie auftretende Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität beruhen. Durch eine Reihe von Experimenten konnte gezeigt werden, daß solche hypoglykämischen und hypoxischen Zustände zu einer massiven Depolarisation der betroffenen Zellen führen. Durch diese Depolarisation wird wiederum ein pathogener Anstieg von intrazellulärem Kalcium und in neuronalen Gewebe zusätzlich eine erhöhte Freisetzung von exitatorischen Aminosäuren bewirkt. Der spannungsabhängige Natriumkanal hat eine Schlüsselrolle in dieser Kaskade. So kann durch dessen Blockade die Depolarisation der Zellen verhindert werden, wodurch der Kalciumeinstrom durch spannungsabhängige Kalciumkanäle und in neuronalen Gewebe zusätzlich auch durch NMDA-Rezeptorkanäle reduziert wird. Weiterhin wird durch den reduzierten Einstrom von Natriumionen in die Zelle verhindert, daß der Kalcium/Natrium-Austauscher gegenläufig arbeitet und Kalcium in die Zelle hineinfördert. Der reduzierte Einstrom von Natriumionen in die Zelle verhindert außerdem noch, daß der Glutamat-Transporter gegenläufig arbeitet und Glutamat freisetzt [C.P. Taylor und B.S. Meldrum, Trends Pharmacol. Sci., 16, 309-316 (1995); J. Urenjak und T.P. Obrenovitch Am. Soc. Pharmacol. Rev. 48, 21-67 (1996)].

Die beanspruchten Verbindungen sind Blocker des spannungsabhängigen Natriumkanals. Es handelt sich dabei um Verbindungen, die Batrachotoxin (BTX) mit hoher Affinitat besitzen (K_i < 1000 nM) kompetitiv oder nicht-kompetitiv von der Bindungsstelle am Natriumkanal verdrängen. Solche Substanzen zeigen eine "use-dependency" bei der Blockade der Natriumkanäle, d.h. für die Bindung der Substanzen an dem Natriumkanal müssen die Natriumkanäle zunächst aktiviert werden. Die maximale Blockade der Natriumkanäle wird erst nach wiederholter Stimulation der Natriumkanäle erreicht. Demzufolge binden die Substanzen bevorzugt an Natriumkanäle, die vermehrt aktiviert werden. Dadurch sind die

Substanzen in der Lage, bevorzugt in den Körperregionen wirksam zu werden, die pathologisch überstimuliert sind.

Als Testsystem für den Nachweis der Natriumkanal blockierenden Wirkung dient die BTX-Bindung am Natriumkanal [S.W. Postma & W.A. Catterall, Mol. Pharmacol 25, 219-227 (1984)] sowie patch-clamp Experimente, in denen gezeigt werden kann, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen den elektrisch stimulierten Natriumkanal in einer "use-dependent" Art und Weise blockieren [W.A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65 (1987)].

Ferner wurde eine neuroprotektive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen durch die Blockade des Veratridin induzierten Glutamat-releases nachgewiesen [S. Villauneva, P. Frenz, Y. Dragnic, F. Orrego, Brain Res. 461, 377-380 (1988)]. Veratridin ist ein Toxin, das den Natriumkanal permanent öffnet. Dadurch kommt es, zu einem erhöhten Einstrom von Natriumionen in die Zelle. Über die oben beschriebene Kaskade führt dieser Natriumeinstrom in neuronalem Gewebe zu einer gesteigerten Freisetzung von Glutamat. Durch die erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich diese Glutamatfreisetzung antagonisieren.

Antikonvulsive Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen wurde durch eine protektive Wirkung gegen Krämpfe, die durch einen maximalen Elektoschock in Mäusen ausgelöst wurden, belegt [M. A. Rogawski & R.J. Porter, Pharmacol. Rev. 42, 223-286 (1990)], neuroprotektive Eigenschaften wurden durch eine protektive Wirkung in einem Ratten-MCAO-Modell belegt [U. Pschorn & A. J. Carter, J. Stroke Cerebrovascular Diseases, 6, 93-99 (1996)].

Ferner wurde beschrieben, daß Natriumkanalblocker zur Therapie der Zyklophrenie (manisch depressive Erkrankung) eingesetzt werden können [J. R. Calabrese, C. Bowden, M.J. Woyshville; in: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (Eds.: D. E. Bloom and D. J. Kupfer) 1099-1111. New York: Raven Press Ltd.]

Somit wurde belegt, daß 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,6-methano-3-benzazocin-10-ole der allgemeinen Formel 1 bei Erkrankungen eingesetzt werden können, deren Ursache auf eine

durch Übererregung bedingte Funktionsstörung beruhen. Darunter fallen Erkrankungen wie Arrhythmien, Spasmen, kardiale und Gehirnischämien sowie neurodegenerative Erkrankungen verschiedener Genesė; hierunter fallen beispielsweise: Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, amylotrophe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklophrenie, Hypotonie, Herzinfakt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Schmerzen verschiedener Formen bzw. Ätiologie – wie z.B.: Nozizeptorenschmerz mit Erregung von Schmerzrezeptoren u. Weiterleitung der Impulse an das ZNS oder. neuropathischer Schmerz. Infolge von Schädigungen des peripheren od. zentralen Nervensystems (z.·B. nach Amputation, Querschnittslähmung, Zoster oder bei diabetischer Polyneuropathie) Schmerzen infolge von funktionalen Störungen - wie z.·B. Migräne durch vaskuläre Fehlregulation, Rückenschmerzen durch körperliche Fehlhaltungen - einschließlich psychosomatischer Vorgänge wie z.B. Sympathikusaktivierung bei Angst, Muskelverspannung bei emotionalem Streß. In diesem Zusammenhang ist insbesondere ein Einsatz als Lokalanaesthetikum denkbar.

Formulierungsbeispiele

1. Tabletten

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	20 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	474 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

2. Suppositorien

Zusammensetzung:	
Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 Gew.-Teile
Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

4. Infusionslösungen

Der erfindungsgemäße Wirkstoff wird in einer pharmazeutisch wirksamen Menge z.B. in einer aus dem Stand der Technik bekannten zur Infusion geeigneten physiologisch verträglichen Ausgangslösung – z.B. 5 %-ige Xylit- oder Mannit-Lösung - nach an sich aus dem Stand der Technik kekannten Verfahren eingebracht.

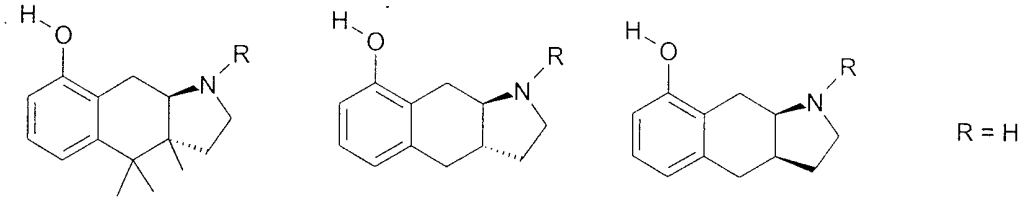
5. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 µm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 33 45 722, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, inhaliert.

Herstellungsverfahren

Schlüsselverbindungen bei der Synthese sind die Nor-Hexahydro-1H-benz[f]indole **2a,** das hier als das entsprechende (-)-Enantiomere dargestellt ist, sowie **3a** und **3b**.

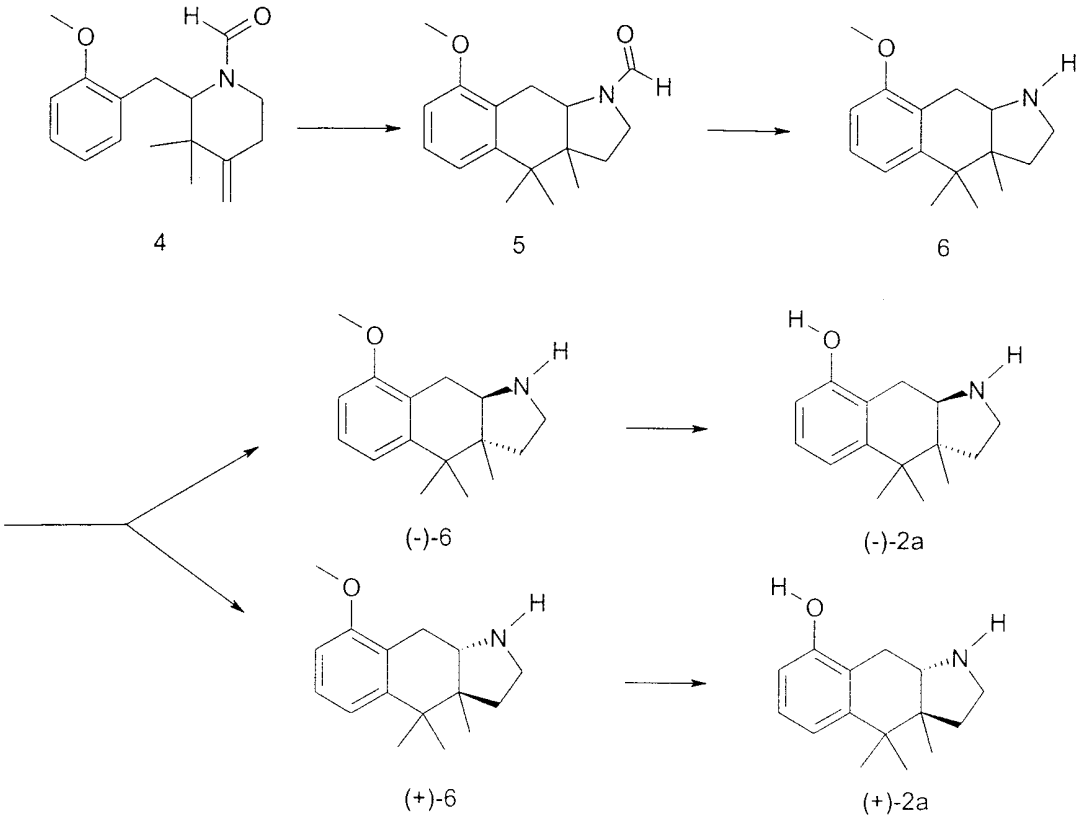
Schema 1:



(-)-2a 3a 3b

Verbindung **2a** wurde nach dem in Schema 2 beschriebenen Verfahren erhalten.

Schema 2:



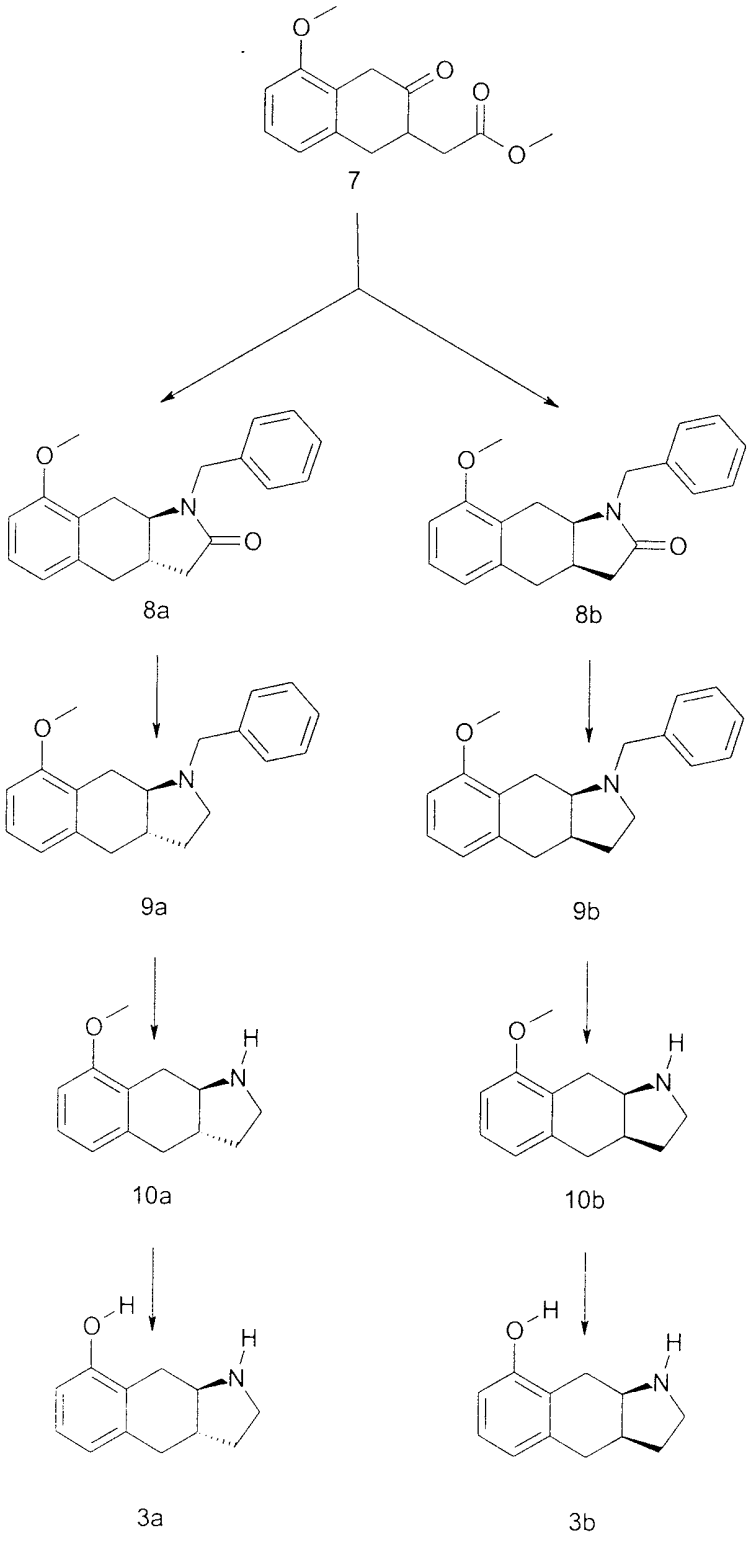
4 5 6

(-)-6 (-)-2a

(+)-6 (+)-2a

Die Synthese von **3a** und **3b** kann analog dem in WO-A-91/00856 beschriebenen Verfahren erfolgen. Die Synthese ist in Schema 3 dargestellt.

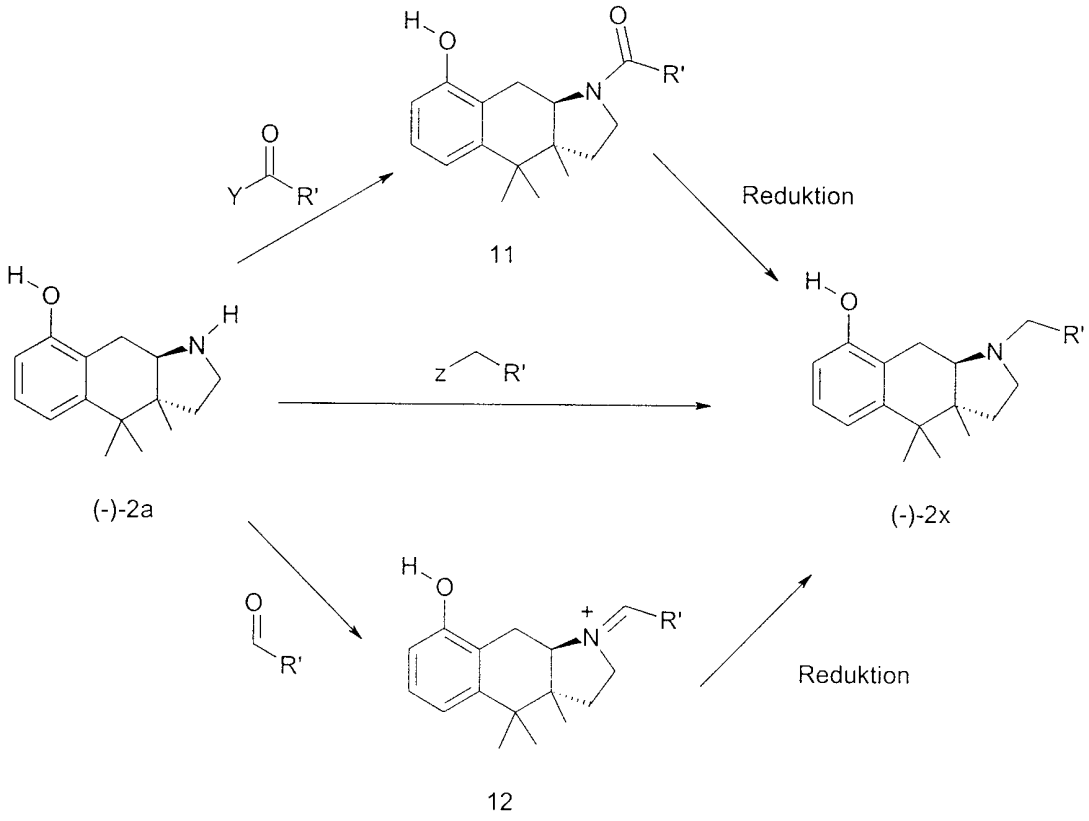
Schema 3:



Die Einführung des N-Substituenten erfolgt durch Umsetzung der Schlüsselverbindungen **2a**, **3a** und **3b** mit Acylierungsmitteln zu den Zwischenverbindungen **11** und deren

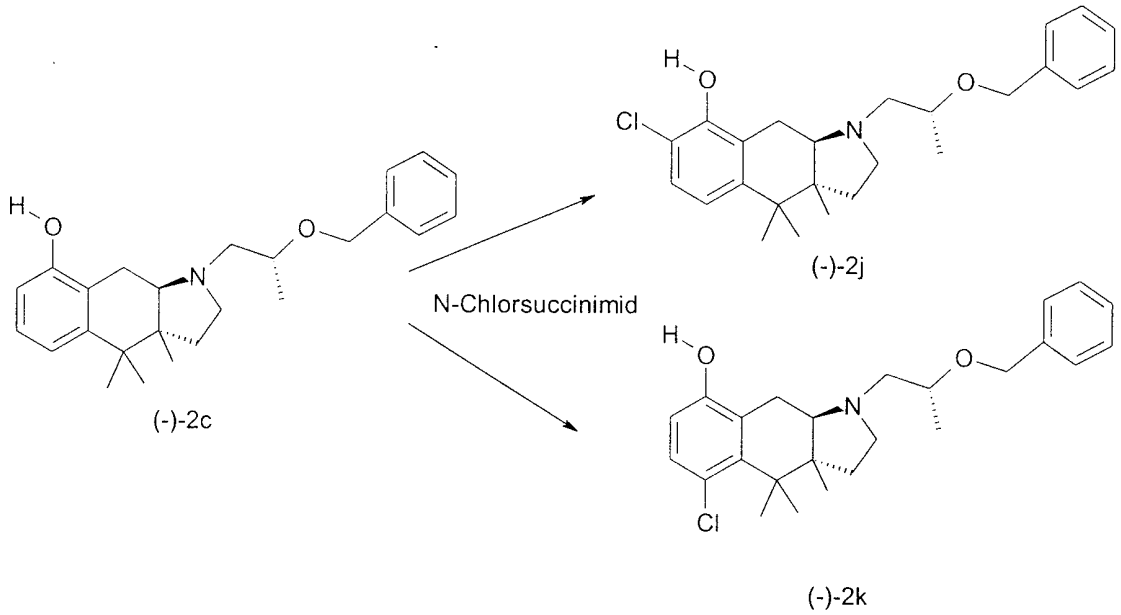
anschließender Reduktion oder durch direkte Alkylierung der Schlüsselverbindungen **2a** bzw. **3a** oder **3b** mit Alkylierungsmitteln oder durch Umsetzung mit Aldehyden zu **12** und anschließender Reduktion. In Schema 4 sind diese Wege beispielhaft für die Schlüsselverbindung (-)-**2a** angegeben.

Schema 4:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen können anschließend regioselektiv in der Benzindol-Partialstruktur substituiert werden. Ein Beispiel ist für Verbindung (-)-**2b** in Schema 5 angegeben.

Schema 5:



Verschiedenartige, andere Ausgestaltungen der Verfahren werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Beispiele und die diesen zugeordnete Beschreibung lediglich zum Zweck der Erläuterung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung anzusehen sind.

Beispiele:

Beispiel 1:

trans-1-Formyl-8-methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**5**)

Zu einer Suspension von 88,0 g (0,66 mol) Aluminiumtrichlorid in 420 mL absolutem Dichlormethan wird bei 0-5 °C eine Lösung von 60,1 g (0,22 mol) N-Formyl-2-(2'-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (**4**) in 200 mL Dichlormethan innerhalb von 2 h zugetropft. Man läßt noch 3 h bei 5 °C nachreagieren und gibt den Ansatz auf 800 mL Eis. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 250 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über

$MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (500 g Kieselgel, Lösungsmittel: Essigester). Man erhält 36,0 g (60%) trans-1-Formyl-8-methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**5**) als Öl.

Beispiel 2:

trans-8-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**6**)

9,6 g (35 mmol) trans-1-Formyl-8-methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**5**) werden in 75 mL n-Propanol gelöst und mit 25 mL konz. Salzsäure und 15 mL Wasser versetzt. Man erhitzt 12 h unter Rückfluß, zieht den Alkohol im Vakuum ab und verdünnt mit 800 mL Wasser. Man extrahiert einmal mit 150 mL Essigester (verwerfen), stellt die wäßrige Phase mit Natriumhydroxyd alkalisch und extrahiert dreimal mit je 200 mL Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhält 8,6 g (100%) trans-8-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**6**) als Öl.

Beispiel 3:

(-)-1R- trans-8-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-Malat ((-)**6**MA) und (+)-1S-trans-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-malat ((+)**6**MA)

8,6 g (35 mmol) trans-8-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**6**) werden in 89 mL Methanol gelöst und mit einer Lösung von 8,5 g (63 mmol) L-(-)-Äpfelsäure in 85 mL Methanol versetzt. Man läßt 1 h bei RT rühren, saugt die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert aus 200 mL Methanol um. Man erhält 4,8 g (35%) (-)-1R-trans-8-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-malat ((-)**6**MA), Schmp.: 214 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = -42,5° (c = 1, Methanol).

Die Mutterlauge wird eingeengt, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und zweimal mit je 200 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Anschließend wird unter Verwendung von D-(+)-Äpfelsäure (+)-1S-trans-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-malat ((+)**6**MA) isoliert. Ausbeute: 3,5 g (25%), Schmp.: 214 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +46,1° (c = 1, Methanol).

Beispiel 4:

(-)-1R-trans-8-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((-)**2a**Br)

4,8 g (12,8 mmol) (-)-1R-trans-8-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-malat ((-)**6**MA) werden zunächst mit konz. Ammoniak in die freie Base überführt. Anschließend wird mit 8 mL Wasser und 25 mL 62%ige Bromwasserstoffsäure versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus 30 mL Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 3,9 g (98%), Schmp.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = - 68,4° (c = 1, Methanol).

Analog zu Beispiel 4 wird hergestellt:

(+)-1R-trans-8-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**Br)

Es werden 19,3 g (51 mmol) (+)-1R-trans-8-Methoxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-malat ((+)**6**MA) eingesetzt. Ausbeute: 14,4 (91%), Schmp.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = + 70,0° (c = 1, Methanol).

Beispiel 5:

trans-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-2-on ((**8a**) und cis-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-2-on (**8b**)

3,6 g (14,5 mmol) (±)-1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-3-oxo-2-naphthalin-essigsäuremethylester (**7**) und 7,8 g (73 mmol) Benzylamin werden in 50 mL THF und 50 mL Methanol gelöst. Man kühlt auf 0 °C, säuert mit Eisessig auf pH 4,5 an und läßt 30 min. rühren. Anschließend wurde mit 1,8 g (29 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 20%iger Natronlauge gequenched und das organische Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Anschließend wird dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigte organische Phase einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (ca. 1000 g Kieselgel, Essigester/Cyclohexan 1:1). Man erhält 0,5 g (10%) **8a** und 1,1 g (25%) **8b** als Öl.

Beispiel 6:

cis-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol ((**9b**)

0,51 g (13,4 mmol) $LiAlH_4$ werden in 5 mL THF vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 1,0 g (3,3 mmol) cis-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-2-on ((**8b**) in 20 mL THF zugetropft. Anschließend wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 mL gesättigter Natriumsulfatlösung versetzt. Man extrahiert dreimal mit je 100 mL Essigester, trocknet die vereinigte organische Phase über $MgSO_4$ und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man suspendiert den Rückstand in 15 mL Methanol, saugt von nicht löslichen Bestandteilen ab und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 0,5 g (52%) **9b** als Öl.

Analog zu Beispiel 6 wird hergestellt:

trans-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**9a**)

Es werden 0,21 g (5,5 mmol) $LiAlH_4$ und 0,5 g (1,6 mmol) trans-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-2-on (**8a**) eingesetzt. Ausbeute: 0,4 g (85%).

Beispiel 7:

cis-(±)-8-Methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**10b**)

1,7 g (5,8 mmol) cis-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**9b**) werden in 35 mL Methanol gelöst und bei 20 °C und 5 bar Wasserstoffdruck an 0,2 g Pd/C (10%) hydriert. Nach 5 h filtriert man über Kieselgel und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 1,2 g (100%) **10b** als Öl.

Analog zu Beispiel 7 wird hergestellt:

trans-(±)-8-Methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**10a**)

Es werden 0,47 g (1,6 mmol) trans-(±)-1-Benzyl-8-methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**9a**) eingesetzt. Man erhält 0,32 g (100%) **10a** als Öl.

Beispiel 8:

cis-(±)-8-Hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid (**3b**Br)

0,55 g (2,7 mmol) cis-(±)-8-Methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**10b**) werden in 6 mL Wasser und 12 mL konz. Bromwasserstoffsäure gegeben und 20 h unter Rückfluß erhitzt. . Anschließend wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand nochmals in 10 mL Ethanol aufgenommen und das Lösungsmittel erneut im Vakuum abgezogen. Man erhält 0,69 g (95%) des gewünschten Produkts als Hydrobromid. Analog zu Beispiel 8 wird hergestellt:

trans-(±)-8-Hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid (**3a**Br)

Es werden 0,32 g (1,6 mmol) trans-(±)-8-Methoxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol (**10a**) eingesetzt. Ausbeute: 0,41 g (95%).

Beispiel 9:

(-)-(1R,2'R)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2b**HCl)

4,65 g (15 mmol) (-)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((-)**2a**HBr) und 5,0 g (39 mmol) Triethylamin werden in 35 mL Dichlormethan gelöst und nach 30 min. eine Lösung von 3,6 g (18 mmol) (+)-R-2-Benzyloxypropionsäurechlorid in 10 mL Dichlormethan zugetropft. Man läßt noch 2 h bei Raumtemperatur rühren, versetzt mit 20 mL 2 N Salzsäure und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 60 mL Tetrahydrofuran aufgenommen. Zu dieser Lösung werden 1,9 g (50 mmol) $LiAlH_4$ hinzugegeben wobei die Temperatur auf 35 °C ansteigt. Man läßt 1 h nachreagieren, versetzt mit 20 mL 40%ige Ammoniumtartratlösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert zweimal mit je 100 mL Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 50 mL Aceton aufgenommen und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt. Die Kristalle werden abgetrennt und mit Aceton gewaschen. Ausbeute: 2.8 g (45%), Schmp.: 236 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 124,3° (C=1 in Methanol).

Analog zu Beispiel 9 werden hergestellt:

(-)-(1R,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2c**Cl)

(-)-(1R,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2c**Cl)

Es werden 5,9 g (19 mmol) (-)-1R -trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((-)**2a**HBr) und 3,8 g (19 mmol) (-)-S-2-Benzyloxypropionsäurechlorid eingesetzt. Ausbeute: 3,2 g (40%), Schmp.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 11,9° (C=1 in Methanol).

(+)-(1S,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2b**HCl)

Es werden 1,6 g (5 mmol) (+)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**Br) und 1,0 g (5,0 mmol) (-)-S-2-Benzyloxypropionsäurechlorid eingesetzt. Ausbeute: 1,3 g (63%), Schmp.: 236 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 124,8° (C=1 in Methanol).

(+)-(1S,2'R)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2c**HCl)

Es werden 1,6 g (5 mmol) (+)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**Br) und 1,0 g (5 mmol) (+)-R-2-Benzyloxypropionsäurechlorid eingesetzt. Ausbeute: 1,0 g (48%), Schmp.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 12,7° (C=1 in Methanol).

(+)-(1S,2'S)-trans-8-Hydroxy -1-(2'-methoxy-2"phenyl)ethyl -3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2d**HCl)

Es werden 1,6 g (5 mmol) (+)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**Br) und 0,9 g (5 mmol) (+)-S-2-Methoxyphenylessigsäurechlorid eingesetzt. Ausbeute: 0,9 g (45%), Schmp.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 174,2° (C=1 in Methanol).

(-)-(1R)-trans-8-Hydroxy-1-(2'-phenoxy)ethyl-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2e**HCl)

Es werden 1,6 g (5 mmol) (-)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((-)**2a**HBr) und 0,8 g (6 mmol) 2-Phenoxyessigsäurechlorid eingesetzt. Ausbeute: 0,9 g (46%), Schmp.: 248 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 69,3° (C=1 in Methanol).

(+)-(1S)-trans-8-Hydroxy-1-(2'-phenoxy)ethyl-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2e**HCl)
Es werden 1,6 g (5 mmol) (+)-1S-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**HBr) und 0,8 g (6 mmol) 2-Phenoxyessigsäurechlorid eingesetzt. Ausbeute: 1,2 g (62%), Schmp.: 254 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 71,5° (C=1 in Methanol).

trans-(±)-8-Hydroxy-1-(2'-(2"-phenoxy)ethoxy)ethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-oxalat (**3e**OX)

Es werden 0,2 g (0,74 mmol) trans-(±)-8-Hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid (**3a**Br) und 0,2 g (0,93 mmol) 2-(2'-Phenoxy)ethoxy)essigsäurechlorid eingesetzt. Die Base wird mit etherischer Oxalsäure in das Oxalat überführt. Ausbeute: 0,16 g (55%), Schmp.: 181 °C.

cis-(±)-8-Hydroxy-1-(2'-(2"-phenoxy)ethoxy)ethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-oxalat (**3f**OX)

Es werden 0,63 g (2,3 mmol) cis-(±)-8-Hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid (**3b**HBr) und 0,5 g (2,6 mmol) 2-(2'-Phenoxy)ethoxy)essigsäurechlorid eingesetzt. Die Base wird mit etherischer Oxalsäure in das Oxalat überführt. Ausbeute: 0,3 g (33%), Schmp.: 176 °C.

Beispiel 10:

(+)-(1S,2'S)-trans-1-(2'-(2",6"-Difluorbenzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2f**HCl)

1,46 g (4,7 mmol) (+)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**HBr) und 1,0 g (4,6 mmol) (-)-S-2-(2',6'-Difluorbenzyloxy)propionsäure werden in einer Mischung aus 50 mL Tetrahydrofuran und 50 mL Dichlormethan gelöst und mit 0,8 g Benzotriazol und 4 mL Ethyldiisopropylamin versetzt. Dann werden 0,9 g TBTU hinzugefügt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt in 100 mL Essigester auf und extrahiert je einmal mit 100 mL gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung und 100 mL 1 N Salzsäurelösung. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 20 mL THF aufgenommen und mit 0,5 g (13 mmol) $LiAlH_4$ versetzt. Man läßt 1 h bei 50 °C nachreagieren, versetzt mit 50 mL 40%ige Ammoniumtartratlösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert zweimal mit je 100 mL Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 50 mL Aceton aufgenommen und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt. Die Kristalle werden abgetrennt und mit Aceton gewaschen. Ausbeute: 1,3 g (63%), Schmp.: 242 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 116,4° (C=1 in Methanol).

Analog zu Beispiel 10 werden hergestellt:

(-)-(1R,2'S)-trans-1-(2'-(2",6"-Difluorbenzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2g**Cl**7**HCl)

Es werden 1,5 g (4,7 mmol) (-)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((-)**2a**Br) und 1,0 g (4,6 mmol) (-)-S-2-(2',6'-Difluorbenzyloxy)propionsäure eingesetzt. Ausbeute: 1,3 g (63%), Schmp.: 260 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 33,8° (C=1 in Methanol).

(1RS,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-oxalat (**3c**OX)

Es werden 0,2 g (0,74 mmol) trans-(±)-8-Hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid (**3a**Br) und 0,13 g (0,74 mmol) (-)-S-(2-(Benzyloxy)propionsäure eingesetzt. Die Base wird mit etherischer Oxalsäure in das Oxalat überführt. Ausbeute: 0,13 g (46%), Schmp.: 193 °C.

(1RS,2'S)-cis-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-oxalat (**3d**OX)

Es werden 0,46 g (1,7 mmol) cis-(±)-8-Hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((**3b**HBr) und 0,31 g (1,7 mmol) (-)-S-(2-(Benzyloxy)propionsäure eingesetzt. Die Base wird mit etherischer Oxalsäure in das Oxalat überführt. Ausbeute: 0,25 g (38%).

Beispiel 11:

(-)-(1R)-trans-8-Hydroxy-1-(2'-(2"-phenoxy)ethoxy)ethyl-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2h**HCl)

3,1 g (10 mmol) (-)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((-)**2a**Br) und 2,2 g (11 mmol) 2-(2-Phenoxy)ethoxy-ethylchlorid werden in 50 mL (Dimethylformamid) DMF gelöst, eine katalytische Menge KI und 3 g Natriumcarbonat hinzugefügt. Die Mischung wird 57h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird von den anorganischen Salzen abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 100 mL Wasser aufgenommen, dreimal mit je 100 mL Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden noch einmal mit 50 mL Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (25 g Kieselgel, 300 mL Essigester) in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 3,3 g (76%), Schmp.: 186 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 72,1° (c=1 in Methanol).

Analog zu Beispiel 11 werden dargestellt:

(+)-(1S)-trans-8-Hydroxy-1-(2'-(2"-phenoxy)ethoxy)ethyl-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2h**HCl)

Es werden 3,1 g (10 mmol) (+)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**HBr) und 2,2 g (11 mmol) 2-(2-Phenoxy)ethoxy-ethylchlorid eingesetzt. Ausbeute: 3,2 g (74%), Schmp.: 186 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 71,4° (c=1 in Methanol).

(+)-(1S)-trans-8-Hydroxy-1-(2'-(2"-(8'"-chinolinoxy)ethoxy)ethyl-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2i**HCl)

Es werden 1,25 g (4 mmol) (+)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((+)**2a**HBr) und 1,2 g (4 mmol) 2-(2'-(8"-Chinolinoxy)ethoxy)ethylchlorid eingesetzt. Ausbeute: 0,8 g (40%), Schmp.: 167 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 44,2° (c=1 in Methanol).

(-)-(1R)-trans-8-Hydroxy-1-(2'-(2"-(8'"-Chinolinoxy)ethoxy)ethyl-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol ((-)**2i**)

Es werden 1,25 g (4 mmol) (-)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrobromid ((-)**2a**Br) und 1,2 g (4 mmol) 2-(2'-(8'"-Chinolinoxy)ethoxy)ethylchlorid eingesetzt. Die freie Base wird aus Essigester/ Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute: 0,7 g (39%), Schmp.: 163 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 84,8° (c=1 in Methanol).

Beispiel 12:

(+)-(1S)-trans-1-(3-Furanyl)methyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((+)**2j**HCl)

0,93 g (4 mmol) (+)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol ((+)**2a**) und 0,6 mL (7,2 mmol) 3-Furanylaldehyd werden in 10 mL Methanol gelöst, mit Molekularsieb versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird vom Molekularsieb abfiltriert und das Filtrat mit 0,31 g (5 mmol) Natriumcyanoborhydrid und 1,2 mL Eisessig versetzt. Man läßt über Nacht stehen, versetzt mit 20 mL 4 N Salzsäure und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 0,7 g (50%), Schmp.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 99,8° (C=1 in Methanol).

Analog zu Beispiel 12 wird hergestellt:

(-)-(1R)-trans-1-(3-Furanyl)methyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2j**HCl)

Es werden 0,93 g (4 mmol) (-)-1R-trans-Hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol ((-)**2a**) und 0,6 mL (7,2 mmol) 3-Furanylaldehyd eingesetzt. Ausbeute: 0,7 g (50%), Schmp.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 102,3° (C=1 in Methanol).

Beispiel 13:

(-)-(1R,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-7-chlor-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2j**HCl) und (-)-(1R,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-5-chlor-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2k**HCl)

1,0 g (2,4 mmol) (-)-(1R,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2c**HCl) und 0,3 g (2,5 mmol) N-Chlorsuccinimid werden in 20 mL Eisessig suspendiert und 24 h bei RT gerührt wobei die Suspension in Lösung geht. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit 100 mL eiskalter 2 N Natronlauge versetzt und dreimal mit je 100 mL Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Anschließend wird der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert (Dichlormethan/ Methanol 19: 1). Die geeigneten Fraktionen werden eingeengt und der Rückstand in 15 mL Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt. Man erhält 0.4 g (37%) (-)-**2j**HCl, Schmp.: 218 °C, $[\ ]_D^{25}$ = (-) 12,3° (C=1 in Methanol) und 0.44 g (41%) (-)-**2k**HCl, Schmp.: > 250 °C, $[\ ]_D^{25}$ = (-) 14,4° (C=1 in Methanol).

Analog zu Beispiel 13 wird hergestellt:

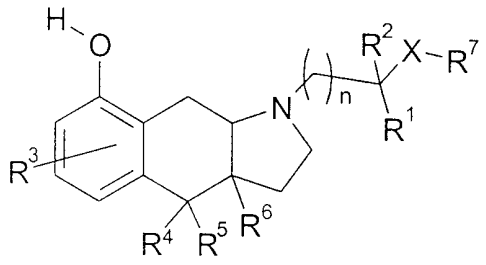
(-)-(1R,2'R)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-7-chlor-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2l**HCl) und (-)-(1R,2'R)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-5-chlor-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2m**HCl)

Es werden 0,42 g (1,0 mmol) (-)-(1R,2'S)-trans-1-(2'-Benzyloxy)propyl-8-hydroxy-3a,4,4-trimethyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[f]indol-hydrochlorid ((-)**2c**Cl) und 0,13 g (1,1 mmol) N-Chlorsuccinimid eingesetzt. Man erhält 0.1 g (22%) (-)-**2l**HCl, Schmp.: 234 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 117,5° (C=1 in Methanol) und 0.17 g (38%) (-)-**2m**HCl, Schmp.: 252 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 126,7° (C=1 in Methanol).

Auf die Offenbarung der Deutschen Patentanmeldung Nr.198 34 714.6, deren Priorität die vorliegende Anmeldung in Anspruch nimmt, wir hiermit vollinhaltlich Bezug genommen.

Patentansprüche

1. 2,3,3a,4,9,9a-Hexahydro-8-hydroxy-1H-benz[f]indol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Indolderivate entsprechen der allgemeinen Formel **1**:



1

worin

X eine Einfachbindung, -O-, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, -O-CH_2-CH_2-O- oder -O-CH_2-CH_2-NH-;

R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl;

R^2 Wasserstoff oder Methyl;

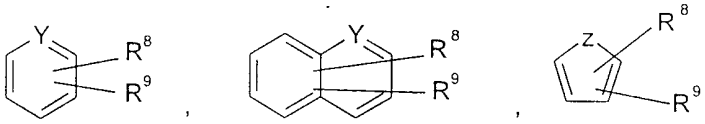
R^3 Wasserstoff, F, Cl, Br, Hydroxy oder Methoxy;

R^4 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^6 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^7 tert.-Butyl, Cylohexyl,



n eine ganze Zahl 0 oder 1;

Y N oder CH;

Z O, NH oder S;

R^8 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, Br oder Methoxy;

R^9 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, Br oder Methoxy

bedeuten können.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in trans-Form vorliegen.

3. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 sowie deren Säureadditionssalze neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 als Arzneimittel.

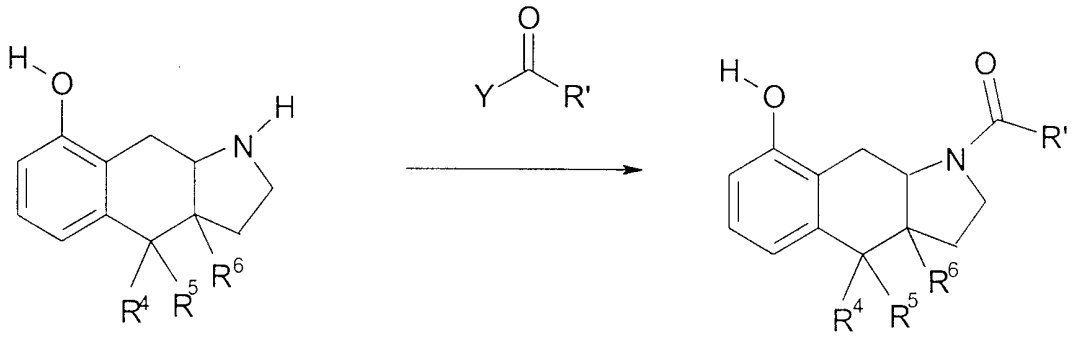
5. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Antagonisierung der Glutamatfreisetzung.

6. Verwendung nach Anspruch 5, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Arrhythmien, Spasmen, kardiale und Gehirnischämien sowie neurodegenerative Erkrankungen.

7. Verwendung nach Anspruch 5, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung: Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, amylotrophe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklophrenie, Hypotonie, Herzinfakt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Schmerzen verschiedener Genese insbesondere zur Behandlung von Neuropathien.

8. Verwendung nach Anspruch 4, zur Herstellung eines Lokalanaesthetikums.

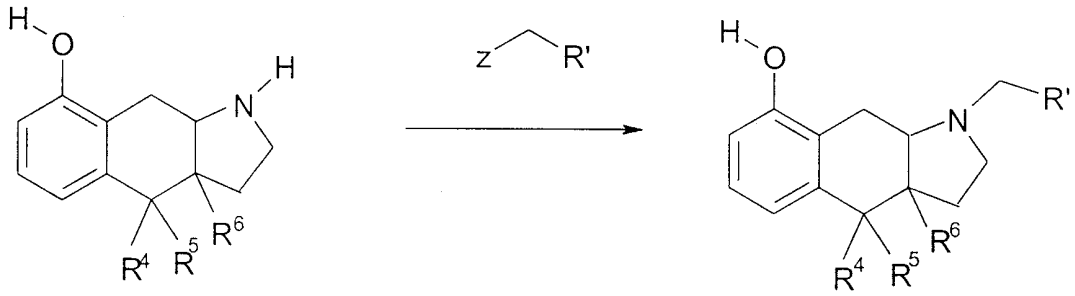
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Stickstoff durch Umsetzung des Edukts der allgemeinen Formel **2** oder **3** dieses nach aus dem Stand der Technik an sich bekannten Verfahren mit einem Acylierungsmittel, in dem Y eine gegen Stickstoff substituierbare Austrittsgruppe bedeutet zu dem entsrprechenden Zwischenprodukt der allgemeinen Formel **11** umsetzt und dieses anschließend ebenfalls dieses nach aus dem Stand der Technik an sich bekannten Verfahren zum dem entsprechenden Indolderivat der allgemeinen Formel **1** reduziert



2 bzw. 3 11

und das Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel 1 isoliert.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Stickstoff durch Umsetzung des Edukts der allgemeinen Formel **2** oder **3** mit einem Alkylierungsmittel in dem Z eine gegen Stickstoff substituierbare Austrittsgruppe bedeutet, dieses nach aus dem Stand der Technik an sich bekannten Verfahren umsetzt



2 bzw. 3 1

und das Reaktionsprodukt isoliert.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Stickstoff durch Umsetzung des Edukts der allgemeinen Formel **2** oder **3** mit einem Aldehyd zum Zwischemnprodukt der allgemeinen Formel 12 umsetzt und dieses nach aus dem Stand der Technik an sich bekannten Verfahren zum Endprodukt der allgemeinen Formel 1 reduziert und dieses isoliert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr ›nal Application No
PCT/EP 99/05222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/60 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 00856 A (THE UPJOHN CO.) 24 January 1991 (1991-01-24) cited in the application page 2, line 12 - line 15 page 5, line 34 - line 37 page 22, line 20 -page 23, line 14 page 24, line 2 - line 18 page 34; claims 1,5,6 ---	1,3,4
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 9, 30 August 1993 (1993-08-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 95247y, page 1066; XP002122408	1,4
A	& C. H. LIN ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 36, no. 8, 1993, pages 1069-83, cited in the application --- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 November 1999	25/11/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Hass, C

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr nal Application No
PCT/EP 99/05222

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 21654 A (THE UPJOHN CO.) 10 December 1992 (1992-12-10) page 5, line 18 - line 31; claims ---	1,3,4
A	WO 97 47602 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 18 December 1997 (1997-12-18) page 13, line 20 - line 29; claims 1,7,8; example 10 -----	1,3,4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ormation on patent family members

Interr nal Application No
PCT/EP 99/05222

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9100856 A	24-01-1991	AT 152708 T	15-05-1997
		AU 648032 B	14-04-1994
		AU 6145390 A	06-02-1991
		CA 2057912 A,C	14-01-1991
		DE 69030665 D	12-06-1997
		DE 69030665 T	02-10-1997
		DK 482084 T	03-11-1997
		EP 0482084 A	29-04-1992
		ES 2100886 T	01-07-1997
		JP 4507408 T	24-12-1992
		US 5486611 A	23-01-1996
		US 5491236 A	13-02-1996
WO 9221654 A	10-12-1992	AU 2153592 A	08-01-1993
		EP 0586553 A	16-03-1994
		JP 6507906 T	08-09-1994
		MX 9202291 A	01-11-1992
WO 9747602 A	18-12-1997	EP 0906284 A	07-04-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr nales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05222

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D209/60 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 91 00856 A (THE UPJOHN CO.) 24. Januar 1991 (1991-01-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 12 - Zeile 15 Seite 5, Zeile 34 - Zeile 37 Seite 22, Zeile 20 -Seite 23, Zeile 14 Seite 24, Zeile 2 - Zeile 18 Seite 34; Ansprüche 1,5,6 ---	1,3,4
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 9, 30. August 1993 (1993-08-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 95247y, Seite 1066; XP002122408	1,4
A	& C. H. LIN ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 36, Nr. 8, 1993, Seiten 1069-83, in der Anmeldung erwähnt ---	
	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
12. November 1999	25/11/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	**Bevollmächtigter Bediensteter** Hass, C

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05222

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 21654 A (THE UPJOHN CO.) 10. Dezember 1992 (1992-12-10) Seite 5, Zeile 18 - Zeile 31; Ansprüche ---	1,3,4
A	WO 97 47602 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 18. Dezember 1997 (1997-12-18) Seite 13, Zeile 20 - Zeile 29; Ansprüche 1,7,8; Beispiel 10 -----	1,3,4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichur. , die zur selben Patentfamilie gehören

Interr nales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05222

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9100856 A	24-01-1991	AT 152708 T	15-05-1997
		AU 648032 B	14-04-1994
		AU 6145390 A	06-02-1991
		CA 2057912 A,C	14-01-1991
		DE 69030665 D	12-06-1997
		DE 69030665 T	02-10-1997
		DK 482084 T	03-11-1997
		EP 0482084 A	29-04-1992
		ES 2100886 T	01-07-1997
		JP 4507408 T	24-12-1992
		US 5486611 A	23-01-1996
		US 5491236 A	13-02-1996
WO 9221654 A	10-12-1992	AU 2153592 A	08-01-1993
		EP 0586553 A	16-03-1994
		JP 6507906 T	08-09-1994
		MX 9202291 A	01-11-1992
WO 9747602 A	18-12-1997	EP 0906284 A	07-04-1999