

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 129523



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 d 49/34

(52) Kl. 12p-9

(21) Patentsøknad nr. 4013/70

(22) Inngitt 23.10.1970

(23) Løpedag 23.10.1970

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 27.4.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 22.4.1974

(30) Prioritet begjært fra: 24.10.-69 og 6.7.1970
Sveits, nr. 15858/69, 10182/70, 10183/70

(71)(73) SANDOZ A.G.,
Lichtstrasse 35,
CH-4002 Basel, Sveits.

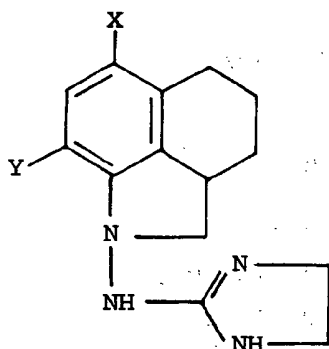
(72) Gerhard Bormann, Hegenheimerstrasse 47, 4000 Basel, Sveits,
John Gmünder, Stockertweg 23, 4223 Muttenz/BL, Sveits,
Heinrich Wilkens, Fuchsgasse 1a, D-7852 Brombach, Forbundsrepublik-
ken Tyskland og Franz Troxler, Drosselstrasse 39, 4103 Bottmingen/BL,
Sveits.

(74) Siv.ing. Audun Kristensen.

(54) Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye,
terapeutisk aktive heksahydrobenzindol-
imidazolinderivater.

Den foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for
fremstilling av nye, terapeutisk aktive heksahydrobenzindol-
imidazolinderivater med den generelle formel I

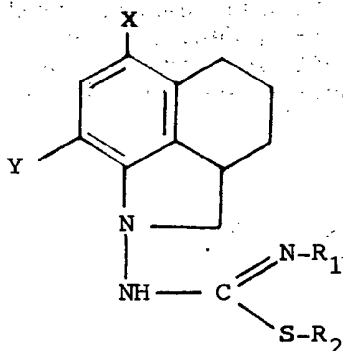
129523



(I)

hvor i enten X står for hydrogen, halogen, metyl eller metyltio og Y står for hydrogen, eller X står for hydrogen og Y står for metyl, eller X og Y står for klor, samt syreaddisjonssalter derav.

Det særegne ved analogifremgangsmåten er at forbindelser med den generelle formel II



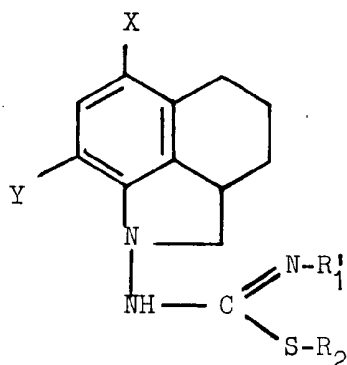
(II)

hvor i X og Y har den ovennevnte betydning, R_1 står for hydrogen eller lavere alkyl og R_2 står for lavere alkyl i form av base eller syreaddisjonssalt omsettes med etylendiamin og den således erholdte forbindelse med formel I isoleres som base eller salt.

Fra de frie basene lar det seg på kjent måte fremstille syreaddisjonssalter og omvendt.

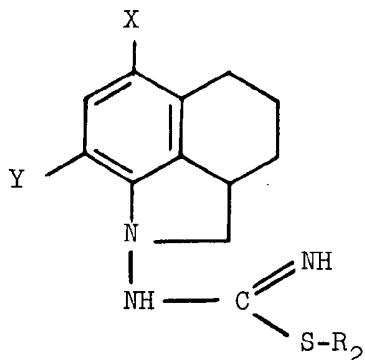
Fortrinnsvis omsettes forbindelsene med formel II med etylendiamin i nærvær av en syre, idet alltid minst en av reaksjonskomponentene delvis skal foreligge som fri base. Hvis forbindelsene med formel IIa,

129523



(IIa)

hvor X , Y og R_2 har den ovennevnte betydning og R_1 står for lavere alkyl, blir tilsatt, er forbindelser hvor R_1 og R_2 står for etyl eller metyl å foretrekke. Av forbindelsene med formel IIb,



(IIb)

hvor X , Y og R_2 har den ovennevnte betydning, er likeledes foretrukket forbindelser hvor R_2 står for metyl eller etyl.

De foreliggende forbindelser med formel I oppnås f.eks. ved å omsette et syreaddisjonssalt av forbindelsen med formel II, f.eks. hydrokloridet, hydrobromidet, hydrojodidet eller sulfatet med et overskudd av etylendiamin. Molforholdet mellom saltet av forbindelsen med formel II og etylendiamin utgjør ca. 1:2 til 1:6. Omsetningen blir fortrinnsvis gjennomført i et for reaksjonsbetingelsene inert polart løsningsmiddel, f.eks. en lavere alkanol som etanol, isopropanol, et amid av en organisk karboksylsyre som dimetylformamid, en åpen eller cyklisk eter som dioksan osv. eller

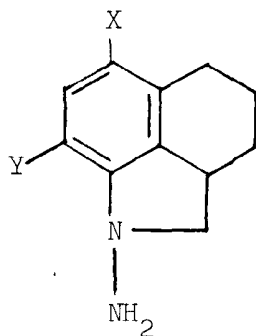
129523

en blanding av disse med vann. Dog kan også eventuelt et overskudd av etylendiamin tjene som løsningsmiddel. Omsetningen utføres ved øket temperatur, fortrinnsvis ved koketemperaturen for reaksjonsblandingen og varer 2 til 10 timer.

De fremstilte imidazolinderivater med formel I kan isoleres som frie baser eller i form av sine syreaddisjonssalter på vanlig måte og renses etter kjent metode.

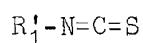
Forbindelsene med formel II, som benyttes som utgangsprodukter er nye.

De nye forbindelsene med formel IIa kan fremstilles ved at forbindelser med formel III



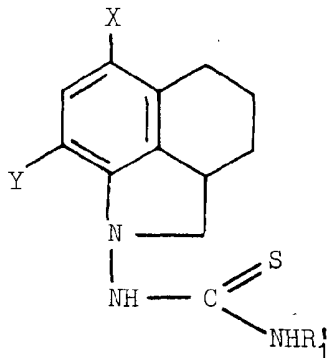
(III)

hvori X og Y har den overnfor nevnte betydning, omsettes med forbindelser med formel IV,



(IV)

hvori R'_1 har den ovennevnte betydning, til forbindelser med formel V,

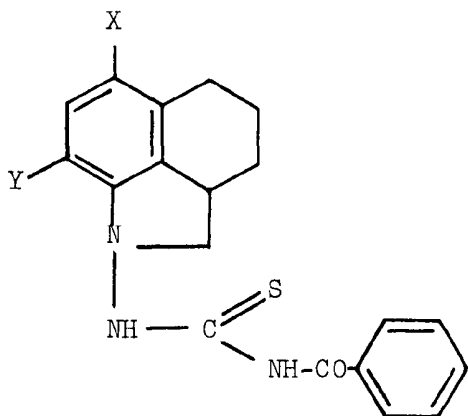


(V)

129523

hvor X , Y og R_1 har den ovennevnte betydning, og disse overføres til forbindelser med formel IIa ved omstning med alkylhalogener henholdsvis alkylsulfater ved öket temperatur, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur.

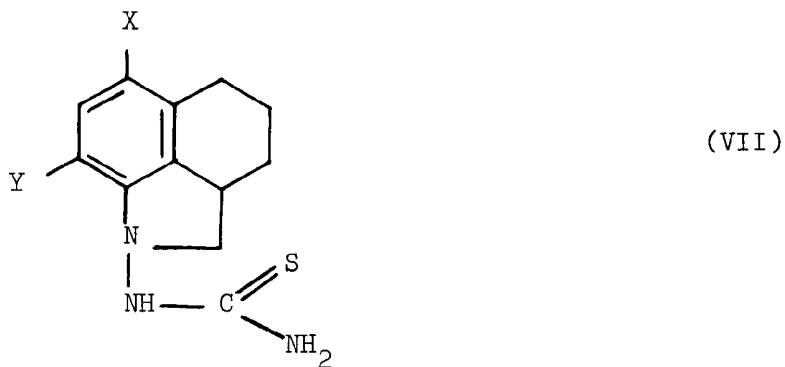
De nye utgangsforbindelsene med formel IIb kan fremstilles ved at forbindelsene med formel III omsettes med N-benzoylisotiocyanat eller en blanding av ammoniumrhodamid og benzoylchlorid i et for reaksjonsbetingelsene inert organisk lösningsmiddel, f.eks. en cyklisk eter som tetrahydrofuran, ved öket temperatur, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur, til forbindelser med formel VI,



(VI)

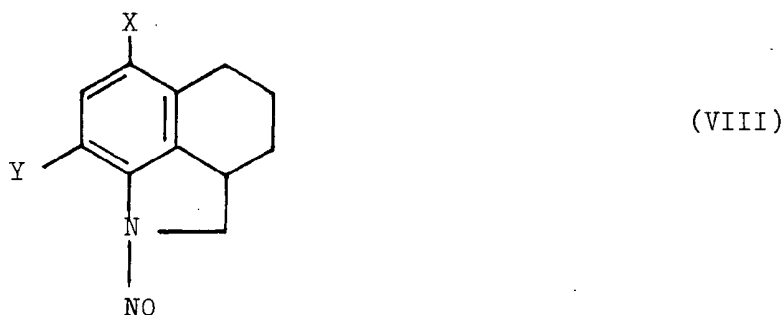
129523

hvor X og Y har den ovennevnte betydning. Forbindelsene med formel VII,



hvor X og Y har den ovennevnte betydning, f.eks. ved kort oppvarming med vandig natriumhydroksydløsning, og forbindelsene med formel VII omsettes f.eks. med alkylhalogener henholdsvis alkylsulfat ved øket temperatur, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens kokepunkt, til forbindelser med den generelle formel IIb,

For fremstilling av de hittil ukjente forbindelsene med formel III, som benyttes som utgangsprodukter, kan forbindelser med formel VIII,

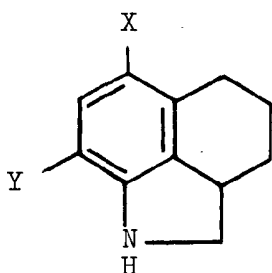


hvor X og Y har den ovennevnte betydning, reduseres f.eks. ved hjelp av zink i ameisensyre eller eddiksyre, men fortrinnsvis ved hjelp av komplekse hydrider av alkalimetallene som litiumaluminiumhydrid, natrium-dihydro-bis (2-metoksyetoksy)-aluminat osv. i et for reaksjonsbetingelsene inert løsningsmiddel, f.eks. en cyklisk eller åpen eter som dietyleter, ved 5 til 8°C.

Ved anvendelse av komplekse aluminiumhydrider kan f.eks. reaksjonsblandingen bearbejdes ved at den blandes med vann, en lavere alkanol osv., den organiske fase skilles ut og bunnfallet filtreres fra og vaskes med et for de foreliggende reaksjonsbetingelser inert organisk løsningsmiddel, f.eks. en åpen eller cyklisk eter som dietyleter, tetrahydrofuran osv. Ved inndamping av de blandede tørkede organiske fasene blir forbindelsene med formel III tilbake.

Forbindelsen med formel III kan hvis det er nødvendig, bli rensset ved at de overføres til de tilsvarende benzylidenamino-forbindelsene ved omsetning med benzaldehyd og disse hydrolyseres under sure betingelser.

Forbindelsene med formel VIII er likeledes nye og kan på kjent måte oppnås fra forbindelsene med formel IX,

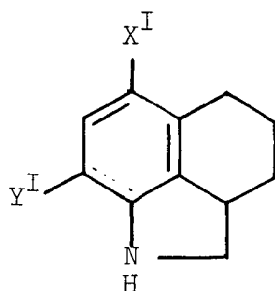


(IX)

hvor X og Y har den ovennevnte betydning. I praksis går man f.eks. frem ved at man blander en løsning av forbindelsene med formel IX i overskudd av fortynnet saltsyre med natriumnitrit.

Forbindelsene med formel IXa,

129523



(IXa)

hvor X^I står for halogen, metyl eller metyltio og Y^I står for hydrogen, eller X^I står for hydrogen og Y^I står for metyl, eller X^I og Y^I står for klor, er likeledes nye og kan fremstilles på følgende måte:

1) 6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol oppnås f.eks. ved å klorere 1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz - [cd] indol, f.eks. ved å lede inn klor i en løsning av 1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol i et for de foreliggende reaksjonsbetingelser inert organisk løsningsmiddel, f.eks. et klorert alkanhydrokarbon som karbontetraklorid, ved romtemperatur og deacetylere det spontant krystalliserende 1-acetyl-6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol, f.eks. ved oppvarming i en blanding av eddiksyre/ konsentrert saltsyre i 1 - 2 timer.

2) For fremstilling av 6-brom-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol bromeres 1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol og deacetylering den erholdte 1-acetyl-6-brom-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol, som spontant utkrystalliserer. Bromeringen utføres f.eks. ved dråpevis tilsetning av brom i et for reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. iseddik, ved 10 - 15°C i nærvær av en katalyttisk mengde bromhydrogen.

Deacetyleringen kan som beskrevet under 1) for fremstilling av 6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd]indol utføres ved sur hydrolyse.

3) 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metylbenz [cd] indol fremstilles f.eks. ved å nitrere 1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] - indol, f.eks. i eddiksyre ved tilsetning av rykende salpetersyre ved ca. 10°C. Den dannede nitro-forbindelse, som spontant utkrystalliserer, reduseres til den tilsvarende amino-forbindelse. Den dannede amino-forbindelse diazoteres, f.eks. ved hjelp av natriumnitrit i svovelsyreløsning ved 0 - 5°C. Det dannede diazoniumsalt omsettes f.eks. ifølge Sandmeyer til 1-acetyl-6-cyan-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol, den dannede cyan-forbindelse overføres til 1-acetyl-6-formyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] - indol og denne formyl-forbindelse reduseres.

Denne reduksjon kan f.eks. gjennomføres etter Wolff-Kishner henholdsvis etter modifikasjoner og forbedringer av denne fremgangsmåte (f.eks. Huang-Minlon-fremgangsmåten), hvorved samtidig acetyl-gruppen avspaltes hydrolytisk.

Reduksjon av nitro-forbindelsen utføres f.eks. ved hjelp av hydrazinhydrat i nærvær av Raney-nikkel, i det for reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. en lavere alkanol som metanol, ved øket temperatur, fortrinnsvis 50 til 60°C og under omrøring og med en varighet av ca. 30 minutter.

Etter endt reaksjon filtreres katalysatoren fra og inndamper løsningen forsiktig til tørrhet. Den dannede aminoforbindelse kan f.eks. renses ved krystallisasjon fra et for de herskende betingelser inert organisk løsningsmiddel, f.eks. et klorert alkanhydrokarbon som metylenklorid.

1-acetyl-6-formyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol kan f.eks. oppnås ved å omsette den tilsvarende cyan-forbindelse med natriumhypofosfit og Raney-nikkel i en blanding av iseddik/pyridin/vann og omrører løsningen over et lengre tidsrom ved en temperatur på 10 - 25°C. For bearbeidelse filtreres katalysatoren fra og

129523

filtratet inndampes. Resten kan bli videre bearbeidet ved at den ristes ut med vann og et for reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, som ikke er blandbart med vann, f.eks. et klorert alkanhydrokarbon som metylenklorid og de blandede organiske fasene inndampes. Den urene formyl-forbindelse kan renses på kjent måte f.eks. kromatografisk.

4) 6-fluor-1,2,2a,3,4,5-heksanhydrobenz cd indol og 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-jodbenz cd indol kan f.eks. fremstilles ifølge Sandmeyer fra de under 3) beskrevne diazoniumsalter.

5) 6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz cd indol oppnås f.eks. ved å klorere det under 1) fremstilte 1-acetyl-6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz cd indol ved øket temperatur og i et for de foreliggende betingelser inert organisk løsningsmiddel i nærvær av en passende katalysator, som jern (III)- klorid ved gjennomblåsing av klor til 1-acetyl-6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz cd indol og dette deacetyleres f.eks. ved oppvarming i en blanding av eddiksyre/konsentrert saltsyre i 1 til 2 timer.

6) 6-metyltio-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz cd indol fremstilles f.eks. ved å omsette det under 3) fremstilte diazoniumsalt, f.eks. ifølge Sandmeyer, med metylmerkaptan, fortrinnsvis i nærvær av kopperbronse ved en temperatur på ca. 0°C , til 1-acetyl-6-metyltio-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz cd indol og dette deacetyleres ved alkalisk hydrolyse, f.eks. ved koking med vandig etanolisk natriumhydroksydøsning i ca. 30 minutter.

7) 8-metyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz cd indol kan f.eks. fremstilles ut fra 7-metylgramin ved å kvartærnisere 7-metylgramin, f.eks. med metyljodid. Den kvartærniserte forbindelsen omsettes i nærvær av en sterk base som natriumhydrid, i et for reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, ved øket temperatur, fortrinnsvis 100 til 150°C , med malonsyredietylester og reaksjonsprodukt forsåpes ved alkalisk hydrolyse, f.eks. ved flere timers koking med fortynnet vandig alkalihydroksydøsning.

Den dannede dikarboksylsyre overføres ved termisk dekarboksylering, f.eks. ved 180°C , til 7-metylindol-3-propionsyre, som reduseres til 7-metylindolin-3-propionsyre, f.eks. med zinkstövamalgam i en blanding av eddiksyre/saltsyre, og tilslutt omsettes den erholdte forbindelse med benzoylchlorid, f.eks. i eddiksyre i nærvær av natriumacetat til 1-benzoyl-7-metylindolin-3-propinonsyre. Den dannede syre overføres på vanlig måte til sitt syreklorid som ringsluttet i en Friedel Craft-reaksjon, f.eks. i nærvær av aluminiumklorid i et for reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel f.eks. et klorert alkan som metylenklorid, til 1-benzoyl-1,2,2a,3-tetrahydro-8-metylbenz [cd] indol-5(4H)-on og tilslutt utføres en reduksjon av CO-gruppen. Denne reduksjon kan f.eks. gjennomføres etter Wolff-Kishner henholdsvis etter modifikasjoner og forbedringer av denne fremgangsmåte (f.eks. Huang-Minlon-fremgangsmåten), hvorved samtidig benzoylgruppen avspaltes hydrolytisk.

Når fremstillingen av utgangsforbindelsene ikke blir beskrevet er disse kjente eller kan fremstilles etter kjente fremgangsmetoder.

Forbindelsene med formel I og syreaddisjonssalter derav utmerker seg ved interessante farmakodynamiske egenskaper og kan derfor benyttes som legemidler.

I en isolert, gjennomstrømmet bakfot av kanin fører forbindelsene til vedvarende vasokonstriksjon. På grunn av denne virkningen kan de benyttes som vasokonstriktorer. De anvendte doser varierer overensstemmende med typen av anvendt substans, anvendelsesmåte og tilstanden til den som behandles. Vanligvis oppnås tilfredsstillende resultater hos forsøksdyrene med enkeltdoser fra 1 til 100 $\mu\text{g/kg}$ kroppsvekt. For større pattedyr ligger dagsdosene ved 0,1 til 10mg. For lokal anvendelse benyttes doser fra 0,03 til 3mg av de nye substansene sammen med faste eller flytende bærersubstanser eller fortynningsmidler.

Videre viser forbindelsene i "ZNS-Screening" på våkne mus en reserpinantagonisme og virker dempende på sentralnervesystemet. De anvendte dosene varierer i overensstemmelse med typen av anvendt

129523

substans, anvendelsesmåte og tilstanden for den som behandles. Vanligvis oppnås tilfredsstillende resultater hos forsøksdyrene med enkeltdoser fra 0,1 til 30 mg/kg kroppsvekt. For større pattedyr ligger dagdosene på ca. 5 til 500 mg. Disse doser kan eventuelt gis i 2 til 3 deler med fra 2 til 250 mg.

I Tabellene A og B nedenfor er det angitt en del forsøksresultater.

TABELL A. Isolert, gjennomstrømmet bakfot hos kanin.

Forbindelse ifølge eksempel	Dose		Prosent senkning av blodsirkulasjon		
	µg/min	Tilført i løpet av	1 min	10 min	30 min
1	100	(10 min)	53	79	57
2	10	(10 min)	25	21	19
3	100	(10 min)	36	37	38
4	100	(10 min)	7	8	9
5	1	(5 min)	17	16	9
6	1	(10 min)	22	21,5	29

TABELL B. Sammenligning av forbindelsen ifølge eksempel 1 (I) med xylometazolin.

Forsøk		I		Xylometazolin	
Nr.	Betegnelse	Dose	Virkning	Gjennomsnittlig dose	virkning
1	Intravenøs enkel injeksjon i katter	4 mg/kg	Blodtrykk + 16 til + 44 mm Hg	10 mg/kg	Blodtrykk + 15 til + 55 mm Hg
2	Isolert gjennomstrømmet milt hos katter	0,01-1 µg i.a. 0,01-10 µg i.a.	Doseavhengig kontraksjon Doseavhengig vasokonstriksjon	0,3-30 µg i.a.	Doseavhengig kontraksjon og vasokonstriksjon
3	Lokal virkning på arterielle tynntarmblodkar hos rotter	10 ^{-5,3} mg/ml	Svelleleverdi for doseavhengig vasokonstriksjon	10 ^{-4,4} mg/ml	Svelleleverdi for doseavhengig vasokonstriksjon

129523

Eksempel 1: 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-benz/cd/indol.

25 g 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz/cd/indol-1-yl)-2-metyl-isotiourea-hydrojodid og 12,8 ml etylendiamin oppvarmes i 65 ml etanol i 2,5 timer til koking. Løsningen inndampes til tørrhet og den inndampende rest ristes med metylenklorid og konsentrert natriumhydroksyd-løsning. Den over magnesiumsulfat tørkede metylenkloridløsning inndampes til tørrhet og den oppnådde inndampningsrest 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-benz/cd/indol overføres direkte til sitt hydroklorid. Smeltepunkt 258 - 260°C fra metanol/eter.

Det benyttede utgangsmaterial 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz/cd/indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid oppnås på følgende måte:

1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz/cd/indol nitroseres i en saltsyre-løsning ved romtemperatur med natriumnitrit til 1,2,2a,3,4-heksahydro-1-nitrosobenz/cd/indol. (Farveløse firkanter fra eter/petroleter med smeltepunkt 70 - 71°C). Herfra oppnås ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid i eter ved 5 - 8°C 1-amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz/cd/indol. (Fra eter/petroleter, smeltepunkt 59 - 61°C). Ved omsetning av aminoforbindelsen med benzoylisotiocyanat i kokende tetrahydrofuran og til slutt forsåpning med fortynnet natriumhydroksyd-løsning under tilbakesløp i 10 minutter oppnås 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz/cd/indol-1-yl)tiourea. Smeltepunkt 182 - 184°C. (Fra metylenklorid/petroleter). Tioureaet overføres ved koking i 4 timer med metyljodid i metanol i 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz/cd/indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid, som krystalliserer fra metanol/eter. Smeltepunkt 198 - 201°C.

Eksempel 2: 6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)benz/cd/indol.

Fremstilt under anvendelse av 1-(6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz/cd/indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid analogt til eksempel

129523

1. Det oppnådde 6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)benz[cd]indol krystalliserer fra metylenklorid/petroleter med smeltepunkt 212-214°C.

Det anvendte utgangsmaterial 1-(6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-benz[cd]indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid oppnås på følgende måte:

1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol kloreres ved romtemperatur i karbontetraklorid med en beregnet mengde klor. Det oppnådde 1-acetyl-6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (smeltepunkt 141-143°C, fra metylenklorid/petroleter) forsåpes ved 1,5 timers koking i konsentrert saltsyre iseddik til 6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (smeltepunkt 109 -111°C fra eter/petroleter). Denne nitroseres i saltsyreløsning ved 5°C med natriumnitrit til 6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-nitrobenz[cd]indol, smeltepunkt 123 - 125°C, fra eter. Herved oppnås ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid i eter ved 5 - 8°C 1-amino-6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, (fra eter/petroleter, smeltepunkt 74-76°C). Ved omsetning av amino-forbindelsen med benzoylisotiocyanat i kokende tetrahydrofuran og til slutt forsåpning med fortynnet natriumhydroksyd-løsning under tilbake-løp i løpet av 10 minutter oppnås 1-(6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-benz[cd]indol-1-yl)-tiourea fra metanol/eter, smeltepunkt 226 - 228°C. Tioureaet overføres ved koking i løpet av 4 timer med metyljodid i metanol til 1-(6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid, som krystalliserer fra metanol/eter. Smeltepunkt 174 - 177°C.

Eksempel 3: 6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-benz[cd]indol.

12 g 1-(6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid og 18 ml etylendiamin oppvarmes i 36 ml etanol i 10 timer til koking. Løsningen inndampes til tørrhet og den inndampede rest ristes ut med metylenklorid og konsentrert natriumhydroksyd-løsning. Den over mangesiumsulfat

129523

tørkede metylenkloridløsning inndampes til tørrhet. Den oppnådde inndampningsrest 6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-benz [cd] indol krystalliseres fra metylen-klorid/eter et smeltepunkt på 200 til 202°C.

Det benyttede utgangsmaterial 1-(6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid oppnås på følgende måte:

1-acetyl-6-klor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol (smeltepunkt 141 - 143°C, fra metylenklorid/petroleter) kloreres i kokende karbontetraklorid i nærvær av treverdige jernklorid ved innledning av klor til 1-acetyl-6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] -indol, (smeltepunkt 170 - 172°C, fra metylenklorid/eter). Herav oppnås ved 2 timers koking i konsentrert saltsyre/iseddik 6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol (smeltepunkt 103 - 105°C, fra eter/petroleter). Denne nitroseres i saltsyreløsning ved 5°C med natriumnitrit til 6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-nitrosobenz [cd] indol, (smeltepunkt 179 - 181°C, fra metylenklorid/petroleter). Ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid i eter ved 5 til 8°C oppnås 1-amino-6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol, (fra metylenklorid/petroleter, smeltepunkt 101 - 103°C). Ved omsetning av aminosambindelsen med benzoylisotiocyanat i kokende tetrahydrofuran og tilslutt forsåpning med fortynnet natriumhydroksydløsning under tilbakeløp i løpet av 10 minutter oppnås 1-(6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol-1-yl)tiourea (smeltepunkt 230 - 232°C, fra metanol/metylenklorid/eter. Tioureaet overføres ved koking i 1 time med metyljodid i metanol til 1-(6,8-diklor-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid, som krystalliserer fra metanol/eter: Smeltepunkt 210 - 212°C.

Eksempel 4: 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-6-metyltiobenz [cd] indol

1-(1,2,3,3a,3,4,5-heksahydro-6-metyltiobenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid og etylendiamin kokes i 2 timer som beskrevet i eksempel 1. Det således dannede 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-6-metyltiobenz [cd] indol

129523

overføres direkte i sitt hydrogenmaleinat. Dette krystalliserer fra metanol/eter og smelter ved 191 til 192°C.

Det benyttede utgangsmaterial 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metyltiobenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid oppnås på følgende måte:

1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol nitreres ved 10°C i iseddik med rykende salpetersyre. Det herved oppnådde 1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-nitrobenz [cd] indol, (smeltepunkt 174 - 175°C, fra metylenklorid/eter) reduseres i tetrahydrofuran/metanol ved 50 til 60°C med hydrazinhydrat i nærvær av Raney-nikkel til 1-acetyl-6-amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol, (smeltepunkt 147 - 149°C, fra metylenklorid/petroleter). Aminoforbindelsen diazoteres i svovelsyreløsning ved 0 - 5°C med natriumnitrit og det så dannede diazoniumsalt overføres ifølge Sandmeyer med metylmerkaptan i nærvær av koppperbronse ved 0°C i 1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metyltiobenz [cd] indol, (smeltepunkt 127 - 129°C, fra metylenklorid/eter. Ved koking i etanol med fortynnet natriumhydroksydløsning i 30 minutter oppnås 1,2,2a,3,4,5 -heksahydro-6-metyltiobenz [cd] -indol, (hydrogenmaleinat med smeltepunkt 121 til 123°C, fra metanol/eter). Dette nitroseres i fortynnet saltsyre/iseddik ved 0°C med natriumnitrit til 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metyltio-1-nitrosobenz [cd] indol, (smeltepunkt 94 - 97°C, fra metylenklorid/eter). Herav oppnås ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid i eter ved 5 til 10°C 1-amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metyltiobenz [cd] -indol, (som hydrogenmaleinat fra metanol/eter, smeltepunkt 108 - 109°C. Ved omsetning av aminoforbindelsen med benzoylisotiocyanat i kokende tetrahydrofuran og tilslutt forsåpning med fortynnet natriumhydroksydløsning under tilbaketilbake i 10 minutter oppnås 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metyltiobenz [cd] indol-1-yl)tiourea (smeltepunkt 205 - 207°C, fra metylenklorid/metanol/eter). Tioureaet overføres ved koking i 2 timer med metyljodid i metanol til 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metyltiobenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid, som krystalliserer fra metanol/eddiksyreetyler. Smeltepunkt 142 - 144°C.

129523

Eksempel 5: 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-8-metylbenz [cd] indol

Ifølge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1 omsettes 1-(1, 2,2a,3,4,5-heksahydro-8-metylbenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid med etylendiamin og bearbeidet. Det således oppnådde 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-8-metylbenz [cd] indol overføres direkte i sitt hydroklorid. Smeltepunkt 240 - 242°C, fra metanol/eter.

Det benyttede utgangsmaterial 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-8-metylbenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid oppnås på følgende måte:

7-metylgramin overføres med metyljodid i sitt jodmetylat. Herav oppnås med malonsyredietyler i nærvær av natriumhydrojodid i kokende xylol, etterfølgende forsåpning ved 7 timers koking i fortynnet natriumhydroksydøsning og tilslutt dekarboksylering ved 180°C 7-metyl-indol-3-propionsyre (smeltepunkt 117 - 119°C, fra eter/petroleter). Denne syre reduseres i fortynnet saltsyre/ iseddik ved 95°C med zinkstøv i nærvær av toverdige kvikksølvklorid til 7-metyllindolin-3-propionsyre, som uten karakterisering overføres i iseddik i nærvær av natriumacetat ved romtemperatur med benzoylklorid til 1-benzoyl-7-metyllindolin-3-propionsyre, (smeltepunkt 165 - 167°C, fra metylenklorid). Herav oppnås med fosforpentaklorid i metylenklorid ved 5 - 10°C syrekloridet og tilslutt en omsetning i følge Friedel-Craft med aluminiumklorid i kokende metylenklorid 1-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-tetrahydro-8-metylbenz [cd] indol-5(4H)-on, (smeltepunkt 169 - 171°C, fra metylenklorid/metanol/eter). Ved reaksjon etter Huang-Minlon oppnås under samtidig avspaltning av benzoylgruppen 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-8-metylbenz cd indol, (smeltepunkt 81 - 82°C, fra petroleter). Denne nitroseres i saltsyreløsning ved 0 - 5°C med natriumnitrit til 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-8-metyl-1-nitroso-benz cd indol, (smeltepunkt 83 - 85°C, fra eter/petroleter). Ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid i eter ved 5°C oppnås 1-amino-1,2,2a,3,4,5 -heksahydro-8-metylbenz [cd] indol, (smeltepunkt 162 - 164°C, fra metanol/eter som hydroklorid). Ved omsetning av

129523

aminoforbindelsen med benzoylisotiocyanat i kokende tetrahydrofuran og tilslutt forsåpning med fortynnet natriumhydroksydsløsning under tilbakelöp i 10 minutter oppnås 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-8-metylbenz [cd] indol-1-yl)-tiourea (smeltepunkt 214 - 215°C, fra metylenklorid/metanol/eter). Tioureaet overføres ved koking i 2 timer med metyljodid i metanol til 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-8-metylbenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid, som krystalliserer fra metanol/eter. Smeltepunkt 200 - 202°C.

Eksempel 6: 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-6-metylbenz [cd] indol

12 g 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metylbenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid og 12 ml etylendiamin kokes og bearbeides i 60 ml etanol i 2 timer i følge eksempel 1. Det således oppnådde 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-6-metylbenz [cd] indol overføres direkte i sitt hydroklorid. Smeltepunkt 238 - 239°C, fra metanol/eter.

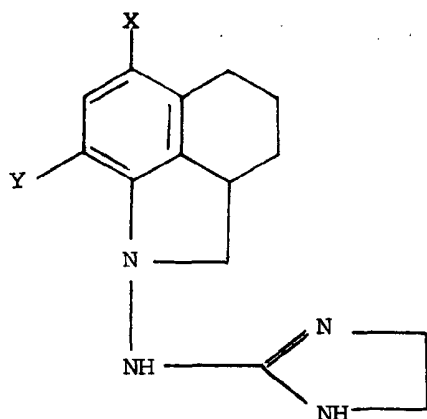
Det benyttede utgangsmaterial 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metylbenz [cd] indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid oppnås på følgende måte:

1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol nitreres ved 10°C i iseddik med rykende salpetersyre. Den herved oppnådde 1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-nitrobenz [cd] indol, (smeltepunkt 174 - 175°C, fra metylenklorid/eter) reduseres i metanol ved 50 - 60°C med hydrazinhydrat i nærvær av Raney-nikkel til 1-acetyl-6-amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol, (smeltepunkt 147 - 149°C, fra metylenklorid/petroleter). Aminoforbindelsen diazoteres i svovelsyreløsning ved 0 til 5°C med natriumnitrit og det således oppnådde diazoniumsalt overføres etter Sandmeyer med kobber-I-cyanid ved 60°C til 1-acetyl-6-cyan-1,2,2a,3,4-heksahydrobenz [cd] indol, (smeltepunkt 169 - 171°C, fra metylenklorid/petroleter). Herav oppnås ved 20 timers omröring med natriumhypofosfit og Raney-nikkel i en blanding av iseddik/pyridin/vann ved romtemperatur 1-acetyl-6-formyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz [cd] indol, (smeltepunkt 145 - 147°C, fra metylenklorid/petroleter);

som overføres, etter Huang-Minlon, under samtidig avspalting av acetylgruppen til 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metylbenz /cd/ indol, (smeltepunkt 86 - 88°C, fra metanol/vann). Dette nitroseres i en saltsyreløsning ved 5°C med natriumnitrit til 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metyl-1-nitrosobenz /cd/ indol, (smeltepunkt 103 - 105°C, fra eter). Herav oppnås ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid i eter ved 5 - 8°C 1-amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metylbenz /cd/ indol, (smeltepunkt 185 - 187°C, fra metanol/eter som hydroklorid). Ved omsetning av aminoforbindelsen med N-benzoylisotiocyanat i kokende tetrahydrofuran og tilslutt forsåpning med fortynnet natriumhydroksydsløsning under tilbakelöp i 10 minutter oppnås 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metylbenz /cd/ indol-1-yl)-tiourea (smeltepunkt 209 - 211°C, fra metylenklorid/metanol). Tioureaet overføres ved koking i 2 timer med metyljodid i metanol til 1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydro-6-metylbenz /cd/ indol-1-yl)-2-metylisotiourea-hydrojodid, som krystalliserer fra metanol/eter. Smeltepunkt 167 - 169°C.

PATENTKRAV

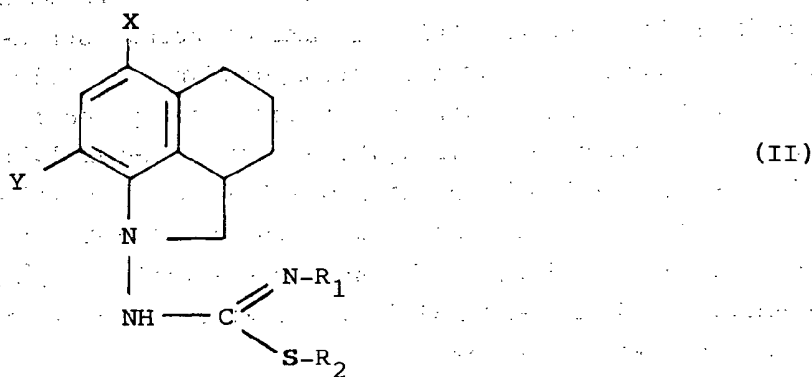
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive indolderivater med den generelle formel I,



(I)

129523

hvorifølgelig X står for hydrogen, halogen, metyl eller metyltio-
 og Y står for hydrogen, eller
 X står for hydrogen og Y står for metyl, eller
 X og Y står for klor,
 samt syreaddisjonssalter derav,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med den
 generelle formel II,



hvor X og Y har den ovennevnte betydning, R_1 står for hydrogen
 eller lavere alkyl, og R_2 står for lavere alkyl, i form av base
 eller syreaddisjonssalt, omsettes med etylendiamin, og den
 således erholdte forbindelse med formel I isoleres som base
 eller salt.

2. Analogifremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling
 av 1,2,2a,3,4,5-heksahydro-1-(2-imidazolin-2-ylamino)-benz [cd]
 indol, k a r a k t e r i s e r t v e d at 2-lavere alkyl-
 henholdsvis 2,3-lavere dialkyl-1-(1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz
 [cd] indol-1-yl)-isotiourea omsettes med etylendiamin.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.