

384800

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3164
3700/RA/HW.

REG. CL. TECNICA	
CLAS. INT. N.º C.	
CLASE 07	A-61
GRUPO D	K

384800

22 OCT.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS
DE HEXAHIDROBENCINDOL.

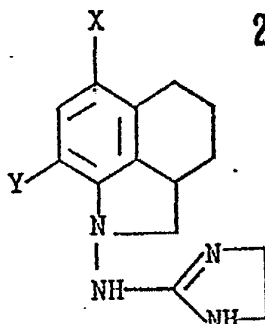
Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con
un procedimiento para preparar nuevos derivados de
hexahidrobencindol, de fórmula I,

384800

- 2 -

100-3164



220



I

en donde X es hidrógeno, halógeno, metilo o metiltio e

Y es hidrógeno,

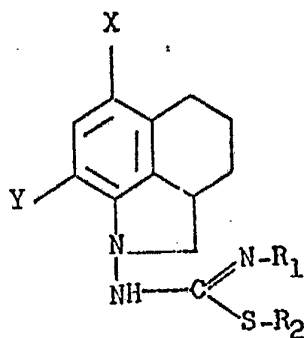
o X es hidrógeno e

Y es metilo,

o X e Y son cloro.

5

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, que comprende reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

en donde X e Y tienen el significado arriba indicado,

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, y

R₂ es alquilo inferior,

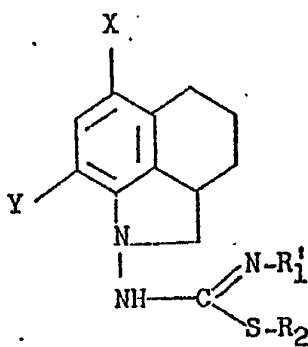
con etilendiamina.

10



Las sales de adición de ácido pueden producirse en forma conocida a partir de las bases libres y viceversa.

El compuesto de fórmula II se reacciona preferentemente con etilendiamina en presencia de un ácido, y por lo menos uno de los componentes de la reacción deberá estar presente parcialmente como base libre. Cuando se usa un compuesto de fórmula IIa,

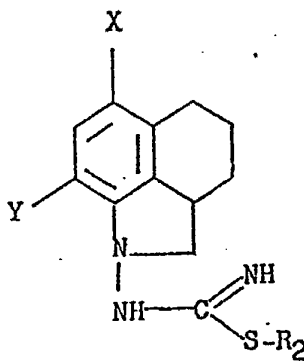


IIa

en donde X, Y y R_2 tienen los significados arriba indicados, y

R_1 es alquilo inferior,

entonces un compuesto preferido es aquel en donde R_1 y R_2 son etilo o metilo. Cuando se usa un compuesto de fórmula IIb,



IIb

en donde X, Y y R_2 tienen los significados arriba indicados, entonces un compuesto preferido es aquel en donde R_2 es metilo o etilo.

384800

- 4 -



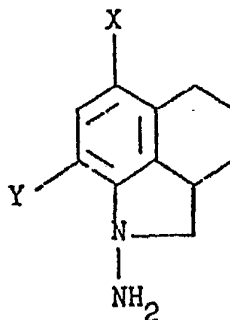
100-3164

El procedimiento puede efectuarse, por ejemplo, reaccionando una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula II, por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato o hidrogen-sulfato, con un exceso de etilendiamina. El exceso de etilendiamina puede ser tal que la proporción molar de la sal de un compuesto de fórmula II a la etilendiamina es entre 1 : 2 y 1 : 6 . La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente polar inerte, por ejemplo un alcohol inferior tal como etanol o isopropanol, una amida de un ácido carboxílico orgánico, tal como dimetilformamida, un éter cíclico o de cadena abierta, tal como dioxano, o una mezcla de los mismos con agua. Sin embargo, si se desea, también puede servir como disolvente un exceso de la etilendiamina usada. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, y generalmente tiene una duración de 2 a 10 horas.

Los compuestos de imidazolina de fórmula I, producidos de acuerdo con el procedimiento arriba descrito, pueden aislarse en la forma usual como bases libres o en la forma de sus sales de adición de ácido y pueden purificarse de acuerdo con métodos conocidos.

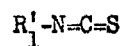
Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales, son nuevos.

Los nuevos compuestos de fórmula IIa pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula III,



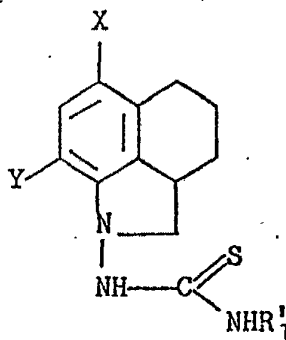
III

en donde X e Y tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde R_1' tiene el significado arriba indicado,
para dar un compuesto de fórmula V,



V

5 en donde X, Y y R_1' tienen los significados arriba indicados,
y éste se convierte en un compuesto de fórmula IIa mediante re-
acción con un sulfato o haluro de alquilo inferior a una temperatura
elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla
de la reacción.

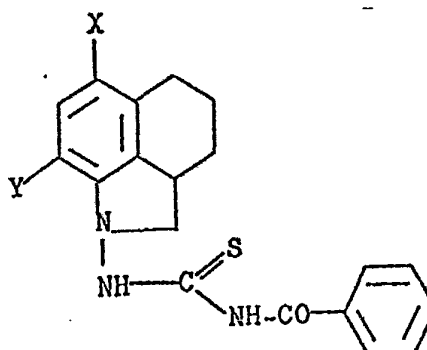
10 Los nuevos materiales iniciales de fórmula IIb pueden
producirse reaccionando un compuesto de fórmula III con
isotiocianato de N-benzoilo o una mezcla de rodanuro de amonio y

384800 - 6 -



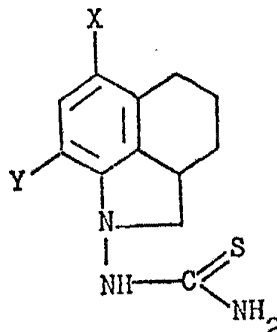
100-3164

cloruro de benzoilo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, para dar un compuesto de fórmula VI,



VI

5 en donde X e Y tienen los significados arriba indicados, el compuesto de fórmula VI se hidrolisa para dar un compuesto de fórmula VII,

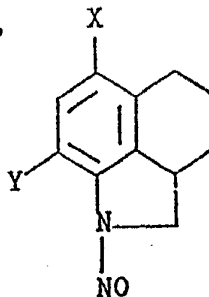


VII

10 en donde X e Y tienen los significados arriba indicados, por ejemplo mediante calentamiento durante un corto período con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y el compuesto de fórmula VII se reacciona, por ejemplo con un sulfato o haluro de alquilo inferior, a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, para dar un compuesto de fórmula Iib.



Los compuestos de fórmula III hasta ahora desconocidos, usados como materiales iniciales, pueden producirse reduciendo un compuesto de fórmula VIII,



VIII

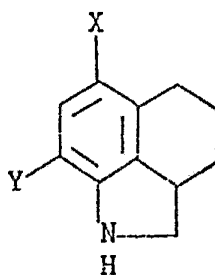
en donde X e Y tienen los significados arriba indicados,
5 por ejemplo con cinc en ácido fórmico o ácido acético, sin embargo, preferentemente con un hidruro complejo de un metal alcalino, tal como hidruro de litio-aluminio o dihidro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un éter cíclico o de cadena abierta, tal como éter dietílico, a
10 aprox. 5° a 8°C.

Cuando se usa un hidruro de aluminio complejo, la mezcla de la reacción puede seguirse elaborando, por ejemplo añadiéndole agua o un alcohol inferior, separando la fase orgánica, separando el precipitado mediante filtración y lavando con un disolvente orgánico
15 inerte, por ejemplo un éter cíclico o de cadena abierta, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano. Las fases orgánicas secadas, combinadas, se concentran mediante evaporación, con lo cual se obtiene como residuo un compuesto de fórmula III.

En caso necesario, los compuestos de fórmula III pueden
20 purificarse reaccionándolos con benzaldehído para dar los compuestos de bencilidenamino correspondientes, e hidrolisando estos compuestos bajo condiciones ácidas.



Los compuestos de fórmula VIII también son nuevos y pueden obtenerse en forma conocida de un compuesto de fórmula IX,

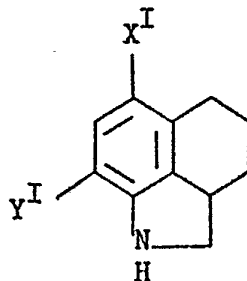


IX

en donde X e Y tienen los significados arriba indicados.

El procedimiento puede efectuarse, por ejemplo, reaccionando una
 5 solución de un compuesto de fórmula IX en un exceso de ácido
 clorhídrico diluido con nitrito de sodio.

Los compuestos de fórmula IXa,



IXa

en donde X^I es halógeno, metilo o metiltio e

Y^I es hidrógeno, o

10

X^I es hidrógeno e

Y^I es metilo, o

X^I e Y^I son cloro,

también son nuevos y pueden producirse como sigue:



- 1) 6-Cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol puede obtenerse, por ejemplo, clorando 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]-indol, por ejemplo pasando cloro a través de una solución de 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo de alcano clorado, tal como tetracloruro de carbono, a temperatura ambiente, y desacetilando el 1-acetil-6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol que cristaliza espontáneamente, por ejemplo mediante calentamiento en una mezcla de ácido acético glacial/ácido clorhídrico concentrado, durante aprox. 1 a 2 horas.
- 2) 6-Bromo-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol puede producirse bromando 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol y desacetilando el 1-acetil-6-bromo-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]-indol resultante que cristaliza espontáneamente. La bromación puede efectuarse, por ejemplo, mediante la adición por gotas de bromo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo ácido acético glacial, a aprox. 10° a 15°C, en presencia de una cantidad catalítica de bromuro de hidrógeno.
- La desacetilación puede efectuarse mediante hidrólisis ácida en forma análoga a la descrita en la sección 1) para la producción de 6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol.
- 3) 1,2,2a,3,4,5-Hexahidro-6-metilbenz[cd]indol puede producirse, por ejemplo, nitrando 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]-indol, por ejemplo en ácido acético glacial, con la adición de ácido nítrico fumante a aprox. 10°C, reduciendo el compuesto

384800

- 10 -



100-3164

5 nitro resultante que cristaliza espontáneamente, al compuesto amino correspondiente, diazotando el compuesto amino resultante, por ejemplo con nitrito de sodio en solución de ácido sulfúrico a aprox. 0° a 5°C, reaccionando la sal de diazonio resultante, por ejemplo de acuerdo con Sandmeyer, para dar 1-acetil-6-ciano-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol, convirtiendo el compuesto ciano resultante en 1-acetil-6-formil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol, y reduciendo este compuesto formilo. Esta reducción puede efectuarse, por ejemplo, de acuerdo con
10 Wolff-Kishner, o de acuerdo con modificaciones y mejoras de este procedimiento (por ejemplo procedimiento de Huang-Minlon), con lo cual el grupo acetilo se separa simultáneamente hidrolíticamente.

15 La reducción del compuesto nitro puede efectuarse, por ejemplo, con hidrato de hidracina en presencia de níquel de Raney, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol, a una temperatura elevada, preferentemente 50° a 60°C, y con agitación, y tiene una duración de aprox. 30 minutos.

20 Una vez finalizada la reacción, el catalizador se separa mediante filtración y el filtrado se evapora cuidadosamente hasta sequedad. El compuesto amino resultante puede purificarse, por ejemplo, mediante cristalización de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo de alcano clorado, tal como
25 cloruro de metileno.



- 1-Acetil-6-formil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol puede obtenerse, por ejemplo, añadiendo hipofosfito de sodio y níquel de Raney en una mezcla de ácido acético glacial/ piridina/agua al compuesto ciano correspondiente, y agitando la mezcla durante un período prolongado a una temperatura de aprox. 10° a 25°C. La elaboración posterior se efectúa separando el catalizador mediante filtración y concentrando el filtrado mediante evaporación. El residuo puede seguirse elaborando extrayéndolo entre agua y un disolvente orgánico inerte, no mezclable con agua, por ejemplo un hidrocarburo de alcano clorado, tal como cloruro de metileno, y concentrando las fases orgánicas combinadas mediante evaporación. El compuesto formilo bruto puede purificarse en forma conocida, por ejemplo mediante cromatografía.
- 5
- 10
- 15
- 4) 6-Fluoro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol y 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-yodobenz[cd]indol pueden producirse, por ejemplo, de acuerdo con Sandmeyer a partir de la sal de diazonio descrita en la sección 3).
- 20
- 5) 6,8-Dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol puede obtenerse, por ejemplo, clorando el 1-acetil-6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol, producido en la forma descrita en la sección 1), a una temperatura elevada en un disolvente orgánico inerte, en presencia de un catalizador adecuado, tal como cloruro férrico, pasando cloro a través de la
- 25
- solución, para dar 1-acetil-6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-

384800

- 12 -



1970

100-3164

- benz[cd]indol, y desacetilando este compuesto, por ejemplo mediante calentamiento en una mezcla de ácido acético/ácido clorhídrico concentrado, durante aprox. 1 a 2 horas.
- 5 6) 6-Metiltio-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol puede producirse, por ejemplo, reaccionando la sal de diazonio, producida en la forma descrita en la sección 3), por ejemplo de acuerdo con Sandmeyer con metilmercaptán, preferentemente en presencia de bronce de cobre, a una temperatura de aprox. 0°C, para dar
- 10 1-acetil-6-metiltio-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol, y desacetilando este compuesto mediante hidrólisis alcalina, por ejemplo mediante ebullición con una solución acuosa-etanólica de hidróxido de sodio durante aprox. 30 minutos.
- 15 7) 8-Metil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol puede producirse, por ejemplo, a partir de 7-metil-gramina cuaternizando 7-metil-gramina, por ejemplo con yoduro de metilo, reaccionando el compuesto cuaternizado en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura elevada, preferentemente 100° a 150°C, con éster dietílico de ácido malónico, saponificando el producto de la
- 20 reacción mediante hidrólisis alcalina, por ejemplo mediante ebullición durante varias horas con una solución diluida acuosa de hidróxido de álcali, y convirtiendo el ácido dicarboxílico resultante mediante descarboxilación térmica, por ejemplo a 180°C, en el ácido 7-metilindol-3-propiónico, reduciendo este
- 25 ácido al ácido 7-metilindolin-3-propiónico, por ejemplo con

384800-13-



100-3164

polvo de cinc amalgamado en una mezcla de ácido acético/ácido clorhídrico, y a continuación reaccionando con cloruro de benzoilo, por ejemplo en ácido acético en presencia de acetato de sodio, para dar ácido 1-benzoil-7-metilindolin-3-propiónico, convirtiendo el ácido resultante en la forma usual en su cloruro de ácido, y sometiendo este cloruro de ácido a un cierre de anillo mediante una reacción de Friedel-Crafts, por ejemplo en presencia de cloruro de aluminio, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo de alcano clorado, tal como cloruro de metileno, para dar 1-benzoil-1,2,2a,3-tetrahidro-8-metilbenz[cd]indol-5(4H)-ona, y a continuación reduciendo el grupo CO. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, de acuerdo con Wolff-Kishner o de acuerdo con modificaciones y mejoras de este procedimiento (por ejemplo procedimiento de Huang-Minlon), con lo cual el grupo benzoilo se separa simultáneamente hidrolíticamente.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos.

Deberá entenderse que la expresión "alquilo inferior", tal como se usa aquí, significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Se caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

384800

- 14 -



100-3164

Los compuestos conducen a una vasoconstricción persistente en la pata posterior aislada y perfundida de conejos. Debido a este efecto su uso está indicado como vasoconstrictores. Las dosis que se usen variarán naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales de ensayo con dosis únicas de 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de 0,1 a 10 mg. Una dosis única para aplicación local, por ejemplo aplicada a la membrana mucosa, contiene aprox. 0,03 a 3 mg de los nuevos compuestos, aparte de diluyentes o materiales de soporte líquidos o sólidos.

En el ensayo del sistema nervioso central con ratones despiertos los compuestos de la invención exhiben además un antagonismo a la reserpina y tienen un efecto sedante sobre el sistema nervioso central. Por lo tanto, su uso está indicado en el tratamiento de condiciones psicóticas y neuróticas. Como se indica en el párrafo anterior, la dosis variará naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales de ensayo con dosis únicas de 0,1 a 30 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de aprox. 5 a 500 mg. En caso necesario, estas dosis pueden aplicarse en 2 a 3 dosis únicas de 2 a 250 mg.

En los Ejemplos siguientes que ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y son sin corregir.

384800

- 15 -



1970

100-3164

EJEMPLO 1: 1,2,2a,3,4,5-Hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)-
benz[cd]indol.

25 g de yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]-
indol-1-il)-2-metilisotiourea y 12,8 cc de etilenodiamina se
5 calientan hasta ebullición en 65 cc de etanol durante 2 horas y media.
La solución se evapora hasta sequedad y el residuo de la evaporación
se extrae entre cloruro de metileno y una solución concentrada de
hidróxido de sodio. La solución de cloruro de metileno que ha sido
secada sobre sulfato de magnesio se evapora hasta sequedad y el
10 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)benz[cd]indol ob-
tenido como residuo de la evaporación se convierte como tal en su
clorhidrato. P.F. 258-260° de metanol/éter.

El yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol-
1-il)-2-metilisotiourea, requerido como material inicial, se obtiene
15 como sigue:

Se introduce el grupo nitroso en 1,2,2a,3,4,5-hexa-
hidrobenz[cd]indol en solución de ácido clorhídrico, a temperatura
ambiente, con nitrito de sodio para dar 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-
nitrosobenz[cd]indol (paralelepípedos incoloros, P.F. 70-71° de
20 éter/éter de petróleo). Este se reduce con hidruro de litio-
aluminio en éter a 5-8°, con lo cual se obtiene 1-amino-
1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol (P.F. 59-61° de éter/éter de
petróleo). El compuesto amino se reacciona con isotiocianato de
benzoilo en tetrahidrofurano hirviente y a continuación se saponi-
25 fica con solución diluida de hidróxido de sodio al reflujo durante

384800 - 16 -



100-3164

10 minutos, con lo cual se obtiene 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz-
[cd]indol-1-il)tiourea. P.F. 182-184° de cloruro de metileno/éter
de petróleo. La tiourea se hierve durante 4 horas con yoduro de
metilo en metanol, con lo cual se obtiene el yodhidrato de
5 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol-1-il)-2-metilisiourea,
el que cristaliza de metanol/éter. P.F. 198-201°.

EJEMPLO 2: 6-Cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)-
benz[cd]indol.

Este compuesto se produce de yodhidrato de 1-(6-cloro-
10 1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol-1-il)-2-metilisiourea en
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 6-cloro-
1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)benz[cd]indol
resultante cristaliza de cloruro de metileno/éter de petróleo
y tiene un P.F. de 212-214°.

15 El yodhidrato de 1-(6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz-
[cd]indol-1-il)-2-metilisiourea, usado como material inicial, se
obtiene como sigue:

Se clora 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol
en tetracloruro de carbono a temperatura ambiente con la cantidad
20 calculada de cloro. El 1-acetil-6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
benz[cd]indol resultante (P.F. 141-143° de cloruro de metileno/
éter de petróleo) se saponifica mediante ebullición durante una hora
y media en ácido clorhídrico concentrado/ácido acético glacial para
dar 6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol (P.F. 109-111° de
25 éter/éter de petróleo). Se introduce el grupo nitroso en este



compuesto en solución de ácido clorhídrico, a 5°, con nitrito de sodio para dar 6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-nitrosobenz[cd]-indol (P.F. 123-125° de éter). Este se reduce con hidruro de litio-aluminio en éter a 5-8°, con lo cual se obtiene 1-amino-6-
5 cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol (P.F. 74-76° de éter/éter de petróleo). El compuesto amino se reacciona con isotiocianato de benzilo en tetrahidrofurano hirviente y a continuación se saponifica con solución diluida de hidróxido de sodio al reflujo durante 10 minutos, con lo cual se obtiene 1-(6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
10 benz[cd]indol-1-il)tiourea. P.F. 226-228° de metanol/éter. La tiourea se hierve durante 4 horas con yoduro de metilo en metanol, con lo cual se obtiene el yodhidrato de 1-(6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, el que cristaliza de metanol/éter. P.F. 174-177°.

15 EJEMPLO 3: 6,8-Dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)benz[cd]indol.

12 g de yodhidrato de 1-(6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea y 18 cc de etilendiamina se calientan hasta ebullición en 36 cc de etanol durante
20 10 horas. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo de la evaporación se extrae entre cloruro de metileno y solución concentrada de hidróxido de sodio. La solución de cloruro de metileno que ha sido secada sobre sulfato de magnesio se evapora hasta sequedad. El 6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-(2-imidazolin-
25 2-ilamino)benz[cd]indol, obtenido como residuo de la evaporación, cristaliza de cloruro de metileno/éter y tiene un P.F. de 200-202°.

384800 - 18 -



100-3164

El yodhidrato de 1-(6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
benz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, requerido como material

inicial, se obtiene como sigue:

Se clora 1-acetil-6-cloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz-
5 [cd]indol (P.F. 141-143° de cloruro de metileno/éter de petróleo)
en tetracloruro de carbono hirviente, en presencia de tricloruro de
hierro, pasando cloro a través de la solución, con lo cual se obtiene
1-acetil-6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol (P.F.
170-172° de cloruro de metileno/éter). Este se hierve en ácido
10 clorhídrico concentrado/ácido acético glacial durante 2 horas, con
lo cual se obtiene 6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol
(P.F. 103-105° de éter/éter de petróleo). Se introduce el grupo
nitroso en este compuesto en solución de ácido clorhídrico a 5° con
nitrito de sodio para dar 6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-
15 nitrosobenz[cd]indol (P.F. 179-181° de cloruro de metileno/éter de
petróleo). Este se reduce con hidruro de litio-aluminio en éter a
5-8°, con lo cual se obtiene 1-amino-6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-
hexahidrobenz[cd]indol (P.F. 101-103° de cloruro de metileno/éter de
petróleo). El compuesto amino se reacciona con isotiocianato de
20 benzoilo en tetrahidrofurano hirviente y a continuación se saponi-
fica con solución diluida de hidróxido de sodio al reflujo durante
10 minutos, con lo cual se obtiene 1-(6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-
hexahidrobenz[cd]indol-1-il)tiourea (P.F. 230-232° de metanol/
cloruro de metileno/éter). La tiourea se hierve durante 1 hora con
25 yoduro de metilo en metanol, con lo cual se obtiene el yodhidrato de



1-(6,8-dicloro-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, el que cristaliza de metanol/éter. P.F. 210-212°.

EJEMPLO 4: 1,2,2a,3,4,5-Hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)-6-metiltiobenz[cd]indol.

5 El yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metiltiobenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea y la etilenodiamina se hierven durante 2 horas y se siguen elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 1. El 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)-6-metiltiobenz[cd]indol resultante se convierte como tal
10 en su hidrogenmaleato. Este cristaliza de metanol/éter y tiene un P.F. de 191-192°.

El yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metiltiobenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, requerido como material inicial, se obtiene como sigue:

15 Se nitra 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol en ácido acético glacial a 10° con ácido nítrico fumante. El 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-nitrobenz[cd]indol resultante (P.F. 174-175° de cloruro de metileno/éter) se reduce en tetra-
hidrofurano/metanol a 50-60° con hidrato de hidracina en presencia
20 de níquel de Raney para dar 1-acetil-6-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol (P.F. 147-149° de cloruro de metileno/éter de petróleo). El compuesto amino se diazota en solución de ácido sulfúrico a 0-5° con nitrito de sodio y la sal de diazonio resultante se reacciona de acuerdo con Sandmeyer con metilmercaptán
25 en presencia de bronce de cobre a 0° para dar 1-acetil-

384800

- 20 -

22



100-3164

1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metiltiobenz[cd]indol (P.F. 127-129° de
cloruro de metileno/éter). Este se hierve en etanol con solución
diluida de hidróxido de sodio durante 30 minutos, con lo cual se
obtiene 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metiltiobenz[cd]indol (hidrogen-
5 maleato, P.F. 121-123° de metanol/éter). Se introduce el grupo
nitroso en este compuesto en ácido clorhídrico diluido/ácido acético
glacial a 0° con nitrito de sodio para dar 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
6-metiltio-1-nitrosobenz[cd]indol (P.F. 94-97° de cloruro de
metileno/éter). Este se reduce con hidruro de litio-aluminio en éter
10 a 5-10°, con lo cual se obtiene 1-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-
metiltiobenz[cd]indol (como hidrogenmaleato, P.F. 108-109° de
metanol/éter). El compuesto amino se reacciona con isotiocianato
de benzilo en tetrahidrofurano hirviente y a continuación se saponi-
fica con solución diluida de hidróxido de sodio al reflujo durante
15 10 minutos, con lo cual se obtiene 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-
metiltiobenz[cd]indol-1-il)tiourea (P.F. 205-207° de cloruro de
metileno/metanol/éter). La tiourea se hierve durante 2 horas con
yoduro de metilo en metanol, con lo cual se obtiene el yodhidrato de
1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metiltiobenz[cd]indol-1-il)-2-metiliso-
20 thiourea, el que cristaliza de metanol/etilacetato. P.F. 142-144°.

EJEMPLO 5: 1,2,2a,3,4,5-Hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)-
8-metilbenz[cd]indol.

El yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-8-metilbenz-
[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea se reacciona con etilendiamina y
25 se sigue elaborando de acuerdo con el procedimiento descrito en el



Ejemplo 1. El 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)-8-metilbenz[cd]indol resultante se convierte como tal en su clorhidrato. P.F. 240-242° de metanol/éter.

5 El yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-8-metilbenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, requerido como material inicial, se obtiene como sigue:

Se convierte 7-metil-gramina en su metoyoduro con yoduro de metilo. El tratamiento del metoyoduro con éster dietílico del ácido malónico en presencia de hidruro de sodio en xileno 10 hirviente, la subsiguiente saponificación mediante ebullición durante 7 horas en solución diluida de hidróxido de sodio y la subsiguiente descarboxilación a 180° proporcionan el ácido 7-metilindol-3-propiónico (P.F. 117-119° de éter/éter de petróleo). Este ácido se reduce en ácido clorhídrico diluido/ácido acético glacial a 95° 15 con polvo de cinc en presencia de cloruro mercúrico para dar ácido 7-metilindolin-3-propiónico, éste se convierte sin caracterización, en ácido acético glacial con cloruro de benzoilo, en presencia de acetato de sodio, a temperatura ambiente, en ácido 1-benzoil-7-metilindolin-3-propiónico (P.F. 165-167° de cloruro de metileno). 20 Este se trata con pentacloruro de fósforo en cloruro de metileno a 5-10°, con lo cual se obtiene el cloruro de ácido, y éste se somete a continuación a una reacción de Friedel-Crafts con cloruro de aluminio en cloruro de metileno hirviente, con lo cual se obtiene 1-benzoil-1,2,2a,3,4,5-tetrahidro-8-metilbenz[cd]indol-5(4H)-ona 25 (P.F. 169-171° de cloruro de metileno/metanol/éter). Esta se

384800

- 22 -



100-3164

reacciona de acuerdo con Huang-Minlon, con lo cual se obtiene el
1,2,2a,3,4,5-hexahidro-8-metilbenz[cd]indol con la separación
simultánea del grupo benzilo (P.F. 81-82° de éter de petróleo).
Se introduce el grupo nitroso en este compuesto en solución de ácido
5 clorhídrico a 0-5° con nitrato de sodio, con lo cual se obtiene
1,2,2a,3,4,5-hexahidro-8-metil-1-nitrosobenz[cd]indol (P.F. 83-85° de
éter/éter de petróleo). Este se reduce con hidruro de litio-aluminio
en éter a 5°, con lo cual se obtiene 1-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
8-metilbenz[cd]indol (como clorhidrato, P.F. 162-164° de metanol/
10 éter). El compuesto amino se reacciona con isotiocianato de benzilo
en tetrahidrofurano hirviente y a continuación se saponifica con
solución diluida de hidróxido de sodio al reflujo durante 10 minutos,
con lo cual se obtiene 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-8-metilbenz[cd]-
indol-1-il)tiourea (P.F. 214-215° de cloruro de metileno/metanol/
15 éter). La tiourea se hierve durante 2 horas con yoduro de metilo
en metanol, con lo cual se obtiene el yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-
hexahidro-8-metilbenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, el que
cristaliza de metanol/éter. P.F. 200-202°.

20 EJEMPLO 6: 1,2,2a,3,4,5-Hexahidro-1-(2-imidazolin-2-ilamino)-
6-metilbenz[cd]indol.

12 g de yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-
metilbenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea y 12 cc de etilendiamina
se hierven en 60 cc de etanol durante 2 horas y se siguen elaborando
en la forma descrita en el Ejemplo 1. El 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-1-
25 (2-imidazolin-2-ilamino)-6-metilbenz[cd]indol resultante se convierte
como tal en su clorhidrato. P.F. 238-239° de metanol/éter.

384800

- 23 -



100-3164

El yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metilbenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, requerido como material inicial, se obtiene como sigue:

Se nitra 1-acetil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol a
5 10° en ácido acético glacial con ácido nítrico fumante. El 1-acetil-
1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-nitrobenz[cd]indol resultante (P.F.
174-175° de cloruro de metileno/éter) se reduce en metanol a 50-60°
con hidrato de hidracina en presencia de níquel de Raney, para dar
1-acetil-6-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol (P.F. 147-149°
10 de cloruro de metileno/éter de petróleo). El compuesto amino se
diazota en solución de ácido sulfúrico a 0-5° con nitrito de sodio,
y la sal de diazonio resultante se convierte de acuerdo con
Sandmeyer con cianuro cuproso, a 60°, en 1-acetil-6-ciano-
1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol (P.F. 169-171° de cloruro de
15 metileno/éter de petróleo). Este se agita durante 20 horas con
hipofosfito de sodio y níquel de Raney en una mezcla de ácido
acético glacial/piridina/agua a temperatura ambiente, con lo cual se
obtiene 1-acetil-6-formil-1,2,2a,3,4,5-hexahidrobenz[cd]indol
(P.F. 145-147° de cloruro de metileno/éter de petróleo); éste se
20 convierte de acuerdo con Huang-Minlon en 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
6-metilbenz[cd]indol (P.F. 86-88° de metanol/agua) con una separa-
ción simultánea del grupo acetilo. El grupo nitroso se introduce en
este compuesto en solución de ácido clorhídrico a 5° con nitrito
de sodio para dar 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metil-1-nitrosobenz[cd]-
25 indol (P.F. 103-105° de éter). Este se reduce con hidruro de litio-

384800

- 24 -



100-3164

aluminio en éter a 5-8°, con lo cual se obtiene 1-amino-
1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metilbenz[cd]indol (como clorhidrato,
P.F. 185-187° de metanol/éter). El compuesto amino se reacciona
con isotiocianato de N-benzoilo en tetrahidrofurano hirviendo y
5 a continuación se saponifica con solución diluida de hidróxido
de sodio al reflujo durante 10 minutos, con lo cual se obtiene
1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-metilbenz[cd]indol-1-il)tiourea
(P.F. 209-211° de cloruro de metileno/metanol). La tiourea se
hierve durante 2 horas con yoduro de metilo en metanol, con lo
10 cual se obtiene el yodhidrato de 1-(1,2,2a,3,4,5-hexahidro-6-
metilbenz[cd]indol-1-il)-2-metilisotiourea, el que cristaliza de
metanol/éter. P.F. 167-169°.

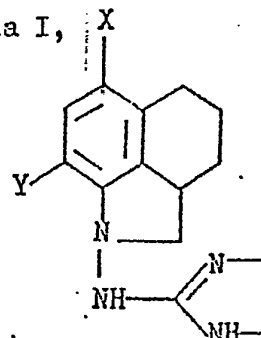
- N O T A -

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son su-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren
su principio fundamental. También se hace constar que el in-
vento corresponde a una solicitud de patentes presentadas en
20 Suiza, bajos los siguientes nos: y fechas, 15.858/69 de 24
de octubre 1969, 10.182/70 de 6 de julio 1970, 10.183/70 de
6 de julio de 1970, acogiéndose por lo tanto a los benefi-
cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,
siendo lo que constituye la esencia del referido invento y
25 por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años
en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVA-
DOS DE HEXAHIDROBENCINDOL., caracterizándose por lo siguien-
te:

me

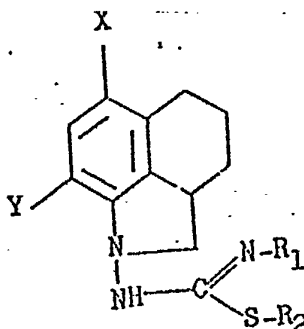


1.-Procedimiento para la producción de derivados de hexahidrobencindol, de fórmula I,



I

5 en donde X es hidrógeno, halógeno, metilo o metiltio e Y es hidrógeno, o X es hidrógeno e Y es metilo, o X e Y son cloro, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

10 en donde X e Y tienen el significado arriba indicado, R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, y R₂ es alquilo inferior, con étilenodiamina.

15 2.-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con etilenodiamina, en presencia de un ácido, con lo cual por lo menos uno de los componentes de la reacción se halla parcialmente presente en forma de base libre.

3.-Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula II con un exceso de etileno

ME

384800



22 OCT 1970

diamina.

4.-Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la proporción molar de la sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula II a la etilendiamina está comprendida entre 1 : 2 y 1 : 6.

5.-Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque la reacción se efectúa a una temperatura elevada.

6.-Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente polar inerte.

7.-Procedimiento para la producción de derivados de hexahidrobencindol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara

Madrid, 22 OCT. 1970

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado A. GARCIA BRAVO

ME