



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUM. ID.	(12) A1
	443.517	
(22) FECHA DE PRESENTACION	19.12.75.	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
14250/72	29 de septiembre de 1.972	SUIZA
11305/73	3 de agosto de 1.973.	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	419.195

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZ [ F ] ISOINDOLINA.

(71) SOLICITANTE (ES)

SANDOZ, A.G., entidad suiza.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)

Roland Achini; Wolfgang Oppolzer; Emil Pfenninger

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

**POOR  
QUALITY**

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3875/II.

3700/RA/HP.

## *Memoria Descriptiva*

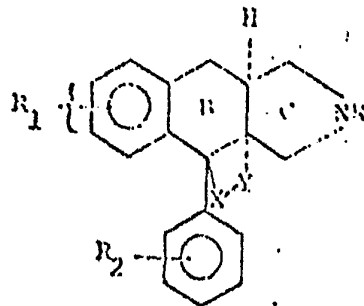
*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS  
DE BENZ[<sup>P</sup>]ISOINDOLINA

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

Este caso se refiere a compuestos de fórmula I, siempre que estén preparados mediante el procedimiento c), tal como se describe más adelante.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos, de fórmula I:



los cuales, y de acuerdo con la definición, comprenden también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula I así como las mezclas racémicas de los antípodas ópticos, en

5 cuya fórmula R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno o alquino de 3 a 5 átomos de carbono, no estando el enlace múltiple del mismo en posición alfa con respecto al átomo de nitrógeno al cual está enlazado R, alqui-

10 lo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido, en el radical fenilo, por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o

15 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical A-CO-R<sub>3</sub>, en donde A es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>3</sub> es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxil o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenilo monosustituido por halógeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de car-

20 bono, y cada uno de los símbolos X o Y es hidrógeno, en cuyo caso los anillos B y C están unidos por un enlace cis, o X o Y forman conjuntamente un enlace adicional; y las sales de adición de ácido de los mismos.

25 Cuando el radical R ó R<sub>3</sub> es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, contiene entonces especialmente de

1 a 4, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono.

5 Cuando R es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, sustituido por un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, entonces el grupo alquilo del mismo contiene especialmente 1 ó 2 átomos de carbono y el grupo cicloalquilo del mismo contiene en especial 3 átomos de carbono. Un ejemplo de un sustituyente preferido de esta serie, es el grupo ciclopropilmetilo.

10 Cuando el radical R es un grupo hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de carbono, éste contiene especialmente de 2 a 4, preferentemente 2 ó 3 átomos de carbono.

15 Cuando el radical R es un radical fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono o un radical fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 4 o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entonces este radical fenilalquilo contiene especialmente de 7 a 9, preferentemente 7 u 8 átomos de carbono. Un sustituyente halógeno que puede estar presente en este radical, es en especial un átomo de fluor, cloro o bromo, preferentemente fluor o cloro. Un sustituyente alcoxi o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar presente en este radical, contiene especialmente de 1 a 3, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono.

20 Cuando el radical R es un grupo A-CO-R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> no es fenilo o fenilo monosustituido por halógeno, entonces el grupo alquileno A contiene especialmente de 1 a 3 átomos de carbono.

25 Cuando R<sub>3</sub> es fenilo sustituido por halógeno, este último significa entonces especialmente fluor, cloro o bromo, preferentemente fluor o cloro.

30 Cuando el radical R<sub>3</sub> es un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, entonces éste contiene especialmente 1 ó 2,

con preferencia 1 átomo de carbono.

Cuando los radicales  $R_1$  y/o  $R_2$  son halógeno, entonces este último significa especialmente fluor, cloro o bromo, con preferencia fluor o cloro.

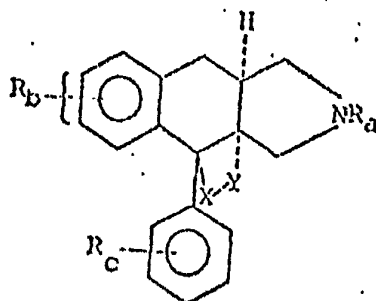
5

Cuando los radicales  $R_1$  y/o  $R_2$  son un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, éstos contienen especialmente 1 ó 2, preferentemente un átomo de carbono.

Cuando X es hidrógeno, éste puede estar en posición cis o trans con respecto al átomo de hidrógeno de la posición 9a.

10

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula I, son los compuestos de fórmula IV:



15

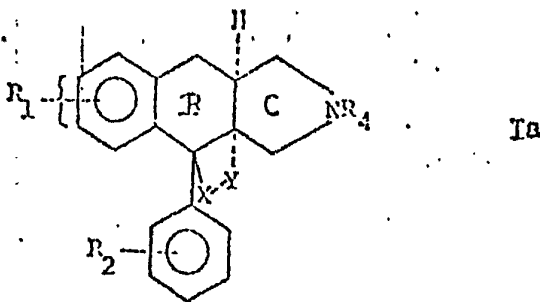
los cuales, y de acuerdo con la definición, comprenden también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula IV así como las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, y en cuya fórmula X e Y se definen como anteriormente,  $R_a$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquénilo o alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, no estando el enlace múltiple del mismo en posición alfa con respecto al átomo de nitrógeno al cual está unido  $R_a$ , ciclopropilmetilo, hidroxietilo, fenilalquilo de 7 u 8 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 u 8 átomos de carbono monosustituído por fluor, cloro, metilo o metoxi, acetnilo, 3-oxobutilo, fenacilo, p-fluorfenacilo, 4-(p-fluorfenilo)-4-oxobutilo y  $R_b$  y  $R_c$ , que son

20

25

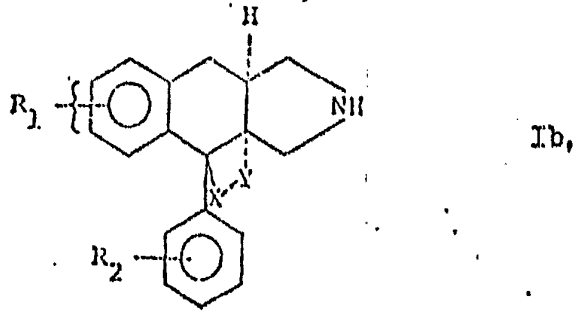
idénticos o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, cloro, fluor o metilo, y las sales de adición de ácido de los mismos.

En adición, y según la invención, se puede obtener un compuesto de fórmula Ia:

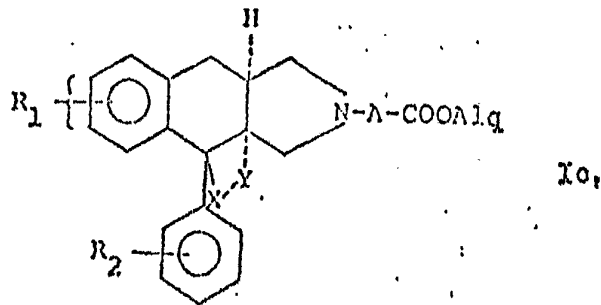


el cual, y de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Ia así como las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ , X e Y se definen como anteriormente y  $R_4$  es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, no estando el enlace múltiple del mismo en posición alfa con respecto al átomo de nitrógeno al cual está unido  $R_4$ , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-  
alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido en el radical fenilo por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical  $A-CO-R_3$  en donde A y  $R_3$  se definen como anteriormente, así como sus sales, mediante un procedimiento que comprende:

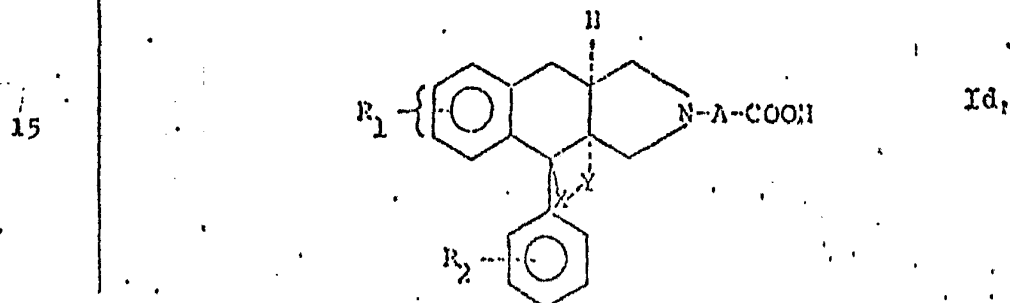
a) N-alquilar, según métodos conocidos, un compuesto de fórmula Ib



5 el cual, y de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de estos compuestos de fórmula Ib, así como las mezclas racémicas de dichos antípodas ópticos, en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ , X e Y se definen como anteriormente, o hidrolizar entonces, opcionalmente, cualquier éster resultante de fórmula Ic:

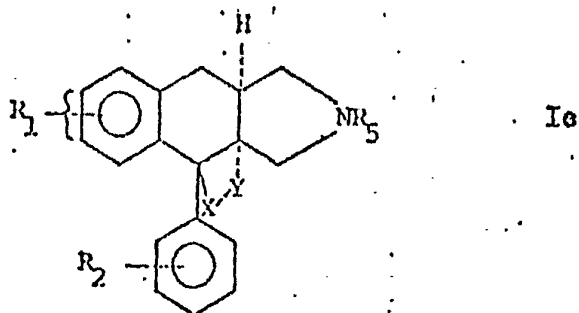


10 el cual, y de acuerdo con la definición, comprende los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Ic y las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y y A se definen como anteriormente y Alq es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para formar un compuesto de fórmula Id:



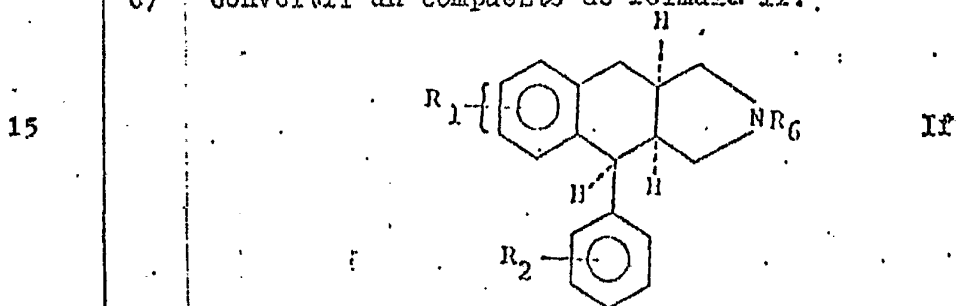
el cual, y de acuerdo con la definición, comprende los antípodos ópticos de los compuestos de fórmula Ia y las mezclas racémicas de estos antípodos ópticos, en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y y A se definen como anteriormente, o

5 b) alquilar un compuesto de fórmula Ib reductivamente, a un compuesto de fórmula Ia:



10 el cual, y de acuerdo con la definición, comprende también los antípodos ópticos de los compuestos de fórmula Ia y las mezclas racémicas de estos antípodos ópticos, en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ , X o Y se definen como anteriormente y  $R_5$  es un grupo alquilo primario o secundario de 1 a 5 átomos de carbono,

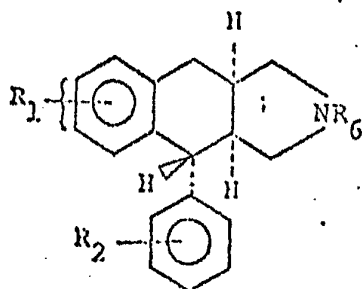
6 c) convertir un compuesto de fórmula If:



15 que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodos ópticos de los compuestos de fórmula If y las mezclas racémicas de estos antípodos ópticos, en cuya fórmula  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente y  $R_6$  es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquénilo o alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, no estando el enlace múltiple del mismo en posición alfa con respecto al átomo de nitrógeno al cual está unido  $R_6$ ; alquilo

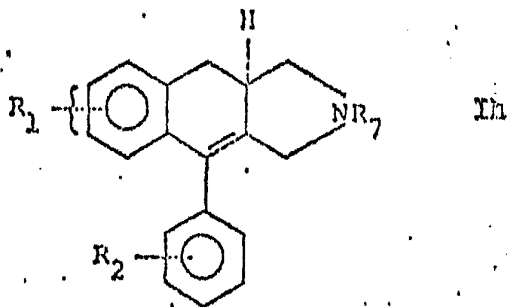
20

de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido, en el radical fenilo, por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical A-CO-R<sub>3</sub> en donde A se define como anteriormente y R<sub>3</sub> es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituido por halógeno, en un compuesto de fórmula Ig:



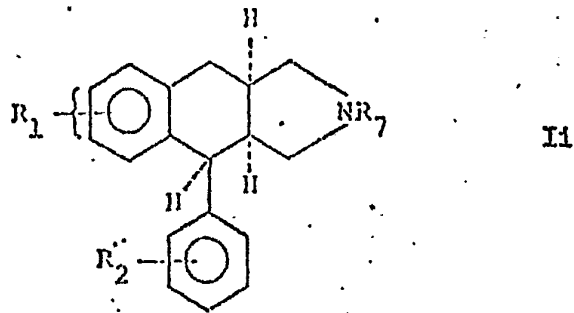
que, y según la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Ig y las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> se definen como anteriormente, bajo condiciones alcalinas fuertes, o

d) hidrogenar un compuesto de fórmula Ih



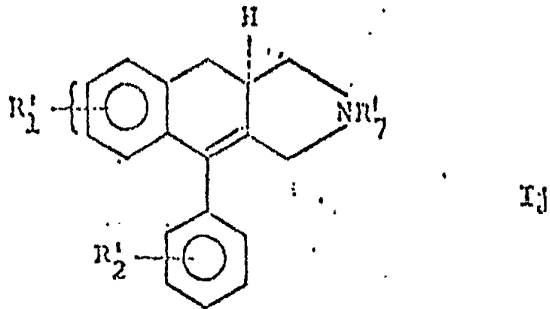
que, según la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Ih y las mezclas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, y R<sub>7</sub> es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido, en el radical fenilo por halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical A-CO-R<sub>3</sub>, en donde A y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente, con ácido yodhídrico/fósforo rojo, para formar un compuesto de fórmula II:



que, según la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula II y las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>7</sub> se definen como anteriormente, o

e) hidrogenar catalíticamente un compuesto de fórmula Ij:

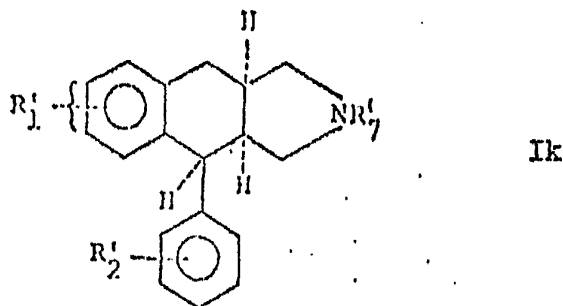


que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Ij y las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' que son idénticos o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, fluor o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R<sub>7</sub>' es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de car-

bono, hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de carbono, fenilalquilo de 8 a 11 átomos de carbono, estando separado el radical fenilo del mismo del átomo de nitrógeno al cual está unido, por al menos dos átomos de carbono, fenilalquilo de 8 a 11 átomos de carbono monosustituído, en el radical fenilo, por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, estando separado el radical fenilo del mismo del átomo de nitrógeno al cual está unido por al menos dos átomos de carbono; e un compuesto de fórmula Ik:

5

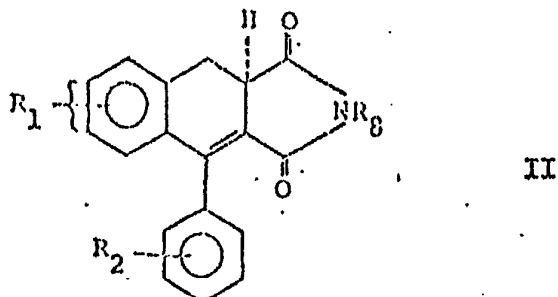
10



que, según la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Ik y las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_7$  se definen como anteriormente, o

15

f) reducir un compuesto de fórmula II:

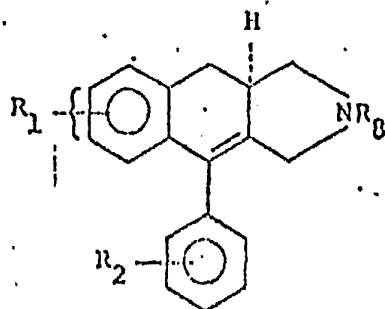


que, según la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula II y las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente y  $R_8$  es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 5

20

átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituído, en el radical fenilo, por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, a un compuesto de fórmula Ia:

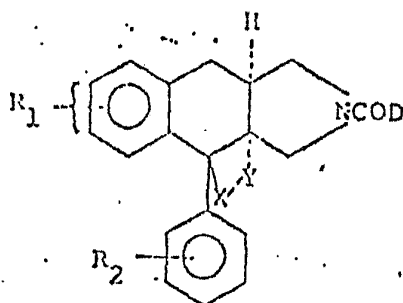
5



que, de acuerdo con la definición, comprende también los antipodas ópticos de los compuestos de fórmula Ia así como las mezclas racémicas de estos antipodas ópticos, y en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_6$  se definen como anteriormente, por reducción con un hidruro metálico, o

10

g) reducción de un compuesto de fórmula IV:

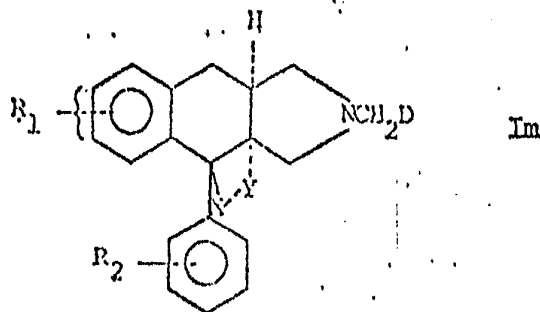


que, de acuerdo con la definición, comprende también los antipodas ópticos de los compuestos de fórmula IV así como las mezclas racémicas de estos antipodas ópticos, y en cuya fórmula  $R_1$ ,  $R_2$ , X e Y se definen como anteriormente y D es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, fenilo monosustituído por halógeno,

15

20

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono monosustituído en el radical fenilo por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, o un compuesto de fórmula Im;



que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Im así como las mezclas racémicas de estos antípodas ópticos, y en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y y D se definen como anteriormente, con un hidruro metálico,

y aislar los compuestos resultantes de fórmula Ia como tales o en forma de las sales.

Las sales pueden ser obtenidas de forma conocida, a partir de las bases o ácidos libres y viceversa.

La separación de cualquier racemato resultante de fórmula I en sus antípodas ópticos, puede efectuarse según métodos conocidos, por ejemplo por cristalización fraccionada de las sales de estos racematos con ácidos ópticamente activos.

En lo que sigue, se indican detalles técnicos del proceso que se toma en cuenta adecuadamente en la producción de los compuestos de fórmula Ia:

a) La N-alquilación de un compuesto de fórmula Ib puede efectuarse, por ejemplo, con un compuesto de fórmula V:

en la que  $R_4$  se define como anteriormente y E es el radical ácido de un éster reactivo, o con un derivado reactivo de un compuesto de fórmula V.

En los compuestos de fórmula V, E puede ser, por ejemplo, halógeno tal como cloro, bromo o yodo, o el radical ácido de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, un radical alquilsulfoniloxi, tal como metilsulfoniloxi, o un radical arilsulfoniloxi tal como fenilsulfoniloxi ó p-tolilsulfoniloxi.

La N-alquilación de un compuesto de fórmula Ib con un compuesto de fórmula V se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo, una amida o un ácido carboxílico alifático, por ejemplo dimetilformamida, y en presencia de un agente de condensación básico, tal como carbonato sódico o N-etil-N,N-diisopropilamina.

La temperatura de reacción puede variar entre la ambiente y aproximadamente 100°C. El tiempo de reacción depende en especial de la temperatura de reacción y de la capacidad de reacción del compuesto de fórmula V, pudiendo ser del orden de 1 a 16 horas aproximadamente.

Los derivados reactivos apropiados de un compuesto de fórmula V son, inter alia, compuestos carbonílicos  $\alpha, \beta$ -insaturados para la introducción de un radical A-CO-R<sub>3</sub>, en donde A es CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se define como anteriormente, y óxido de etileno para la introducción de un grupo hidroxietilo.

La reacción de un compuesto de fórmula Ib con un compuesto carbonílico  $\alpha, \beta$ -insaturado, tal como metilvinilcetona o un éster alquílico inferior de ácido acrílico, se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol o etanol, y con agitación. La temperatura de reacción puede variar entre la tempe-

ratura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción; la mezcla de reacción se calienta preferentemente a 40 - 80°C aproximadamente. El tiempo de reacción depende en especial de la temperatura de reacción y de la reactividad del compuesto carbonílico  $\alpha, \beta$ -insaturado, pudiendo ser de 1 a 5 horas aproximadamente.

La reacción de un compuesto de fórmula Ib con óxido de etileno se efectúa también de forma análoga a los métodos conocidos, y se ilustra en el ejemplo 5. La reacción se efectúa en un disolvente inerte y con enfriamiento. La reacción tiene una duración de aproximadamente 10 - 20 horas.

Puede efectuarse una hidrólisis de un compuesto de fórmula Ic bajo condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico 2N, convenientemente a una temperatura elevada, con preferencia a la temperatura de reflujo.

Sin embargo, puede hidrolizarse también un compuesto de fórmula Ic a un compuesto de fórmula Id bajo condiciones alcalinas. La hidrólisis alcalina se efectúa con preferencia en una solución acuosa alcohólica de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, especialmente en una solución acuosa, metanólica o etanólica de hidróxido de sodio, potasio o bario, convenientemente a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada.

b) La alquilación reductiva de un compuesto de fórmula Ib a un compuesto de fórmula Ic puede efectuarse de forma análoga a los métodos ya conocidos. Por ejemplo, puede efectuarse por alquilación de un compuesto de fórmula Ib con el aldehído o cetona correspondiente, en presencia de ácido fórmico (método Leuckart-Wallach). La alquilación reductiva puede efectuarse también hidrogenolíticamente, es decir, con gas hidrógeno en

5 presencia de un catalizador de metal noble, tal como níquel Raney o paladio. Sin embargo, en esta variante del procedimiento, cualquier sustituyente cloro, bromo o yodo que pueda estar presente en los compuestos de fórmula Ib y cualquier enlace adicional en la posición 3a, 4 de los compuestos de fórmula Ib son también reducidos por lo menos parcialmente. Por consiguiente, es conveniente emplear el método Leuckart-Wallach antes indicado para la alquilación reductiva de los últimos compuestos. La reacción según Leuckart-Wallach se efectúa en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un exceso de ácido fórmico, a una temperatura elevada, convenientemente a reflujo.

10

La alquilación reductiva catalítica se efectúa en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, un alcohol inferior tal como metanol, convenientemente a temperatura ambiente.

15

c) La conversión de un compuesto de fórmula If a un compuesto de fórmula Ig se efectúa bajo condiciones alcalinas fuertes, por ejemplo con una base fuerte tal como hidróxido potásico ó tere-butolato de potasio, y/o a una temperatura elevada, por ejemplo a 100 - 200°C aproximadamente y/o, después de un largo tiempo de reacción, por ejemplo de 1 hasta 7 días.

20

Los medios de reacción especialmente adecuados para esta conversión, son una solución saturada de hidróxido potásico (al 40 % aproximadamente, en n-butanol (1 a 7 días a la temperatura de reflujo) o de tere-butolato de potasio en dimetil sulfoxido (1 a 7 días a 25 - 80°C).

25

El proceso c) es especialmente adecuado para la producción de compuestos de fórmula Ig, en la que el radical R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquinilo o alquonilo

30

de 4 a 5 átomos de carbono y en donde el enlace múltiple no se encuentra en una posición alfa o beta con respecto al átomo de nitrógeno al cual está unido  $R_6$ , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido en el radical fenilo por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical  $A-CO-R_3^1$  en donde A se define como anteriormente y  $R_3^1$  es fenilo o fenilo sustituido por halógeno.

d) La hidrogenolisis de un compuesto de fórmula  $Ih$  a un compuesto de fórmula  $Ii$  con ácido yodhídrico/fósforo rojo, puede efectuarse de forma análoga a los métodos conocidos. Por ejemplo, añadiendo gota a gota una solución acuosa de ácido yodhídrico a una solución o suspensión de una mezcla de un compuesto de fórmula  $Ih$  con fósforo rojo en un disolvente adecuado o agente de suspensión, tal como ácido acético glacial. La mezcla de reacción resultante se calienta entonces convenientemente, por ejemplo a 80 - 120°C. Bajo las anteriores condiciones, la reducción tiene una duración de aproximadamente 4 a 6 horas.

e) La hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula  $Ij$  a un compuesto de fórmula  $Ik$  puede efectuarse de forma análoga a los métodos conocidos.

Los catalizadores adecuados son los metales nobles tales como paladio y níquel Raney. La hidrogenación se efectúa en un disolvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior tal como metanol o etanol.

La reacción se efectúa preferentemente bajo un li-

gero exceso de presión, por ejemplo 2 a 6 atmósferas aproximadamente, y a una temperatura elevada, por ejemplo a 40 - 80°C aproximadamente.

De acuerdo con un método preferido, la hidrogenación se efectúa en presencia de un catalizador de paladio producido in situ a partir de cloruro de paladio (II) y borohidruro sódico.

f) La reducción de un compuesto de fórmula II con un hidruro metálico puede efectuarse de forma análoga a los métodos conocidos para la reducción de amidas.

Por ejemplo, puede efectuarse añadiendo una solución de hidruro de aluminio o hidruro de dialquilaluminio en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un éter cíclico o de cadena abierta, tal como tetrahidrofurano, a una solución de un compuesto de fórmula II preferentemente en el mismo disolvente orgánico inerte, y agitando a temperatura ambiente o a una temperatura superior, durante 20 - 30 horas aproximadamente. La reducción puede efectuarse también, por ejemplo, con una mezcla de hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio. En cuanto los compuestos de fórmula II no posean un sustituyente cloro, bromo o yodo, la reducción puede efectuarse también con un hidruro complejo, por ejemplo un hidruro de aluminio complejo, tal como hidruro de litio-aluminio, o con una mezcla compleja de hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio. Esta variante del proceso puede efectuarse bajo condiciones análogas a las descritas para la reducción con hidruro de aluminio.

g) La reducción de una amida de fórmula IV con un hidruro metálico puede efectuarse también de forma análoga a los métodos ya conocidos. Los hidruros metálicos adecuados son, por ejemplo,

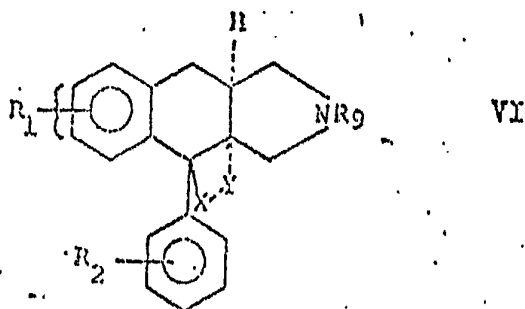
5 hidruro de aluminio o hidruro de dialquil-aluminio y, cuando los compuestos de fórmula IV no tienen un sustituyente cloro, bromo o yodo, entonces se emplean también hidruro de litio-aluminio o hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio. Disolventes adecuados son los disolventes inertes, por ejemplo éteres acíclicos o de cadena abierta, tal como tetrahidrofurano.

La reducción puede efectuarse a temperatura ambiente y en general se completa después de 1,5 a 5 horas.

10 Los compuestos de fórmula Ia obtenidos según los procesos anteriores, pueden aislarse y purificarse de acuerdo con métodos conocidos.

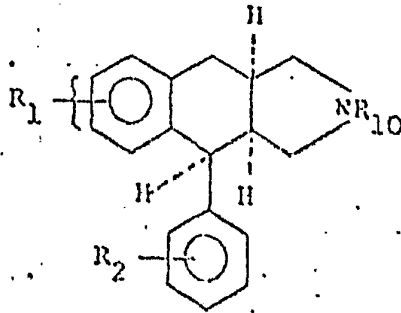
15 En adición, de acuerdo con la invención, se puede obtener un compuesto de fórmula Ib mediante un proceso que comprende:

a<sup>I</sup>) separar el grupo R<sub>9</sub>, según métodos conocidos, de un compuesto de fórmula VI:



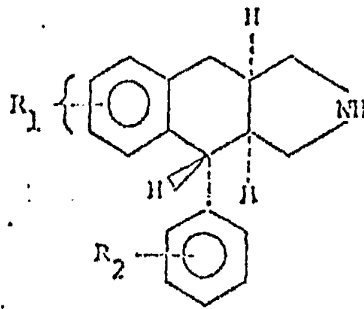
20 que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula VI así como las mezclas racémicas de los antípodas ópticos, y en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X e Y se definen como anteriormente y R<sub>9</sub> es un grupo atrayente de electrones, o

b<sup>I</sup>) convertir un compuesto de fórmula VII:



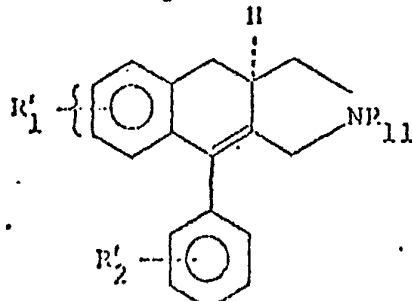
VII

que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula VII así como las mezclas racémicas de los antípodas ópticos, y en cuya fórmula  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, y  $R_{10}$  es el radical  $R_9$ , definido más arriba, o hidrógeno, bajo condiciones alcalinas fuertes, a un compuesto de fórmula Ia:



Ia

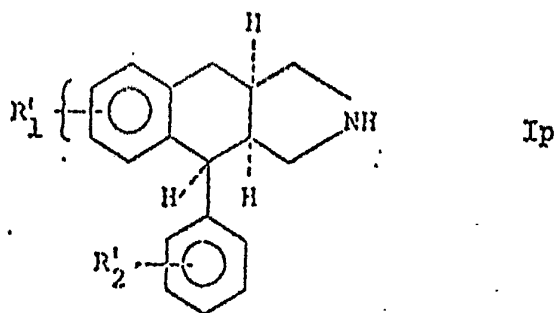
que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula Ia así como las mezclas racémicas de los antípodas ópticos, y en donde  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, o  
c<sup>1</sup>) Hidrogenar un compuesto de fórmula Ia:



Ia

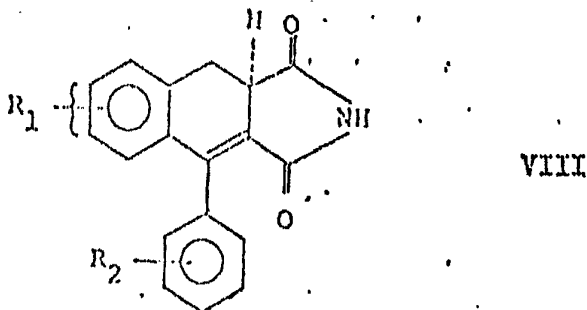
que, de acuerdo con la definición, comprende también los an-

5 típodas ópticos de los compuestos de fórmula I<sub>o</sub> y las mezclas racémicas de los antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub><sup>i</sup> y R<sub>2</sub><sup>i</sup> se definen como anteriormente y R<sub>11</sub> es hidrógeno o el grupo bencilo, en presencia de un catalizador de metal noble, a un compuesto de fórmula I<sub>p</sub>:

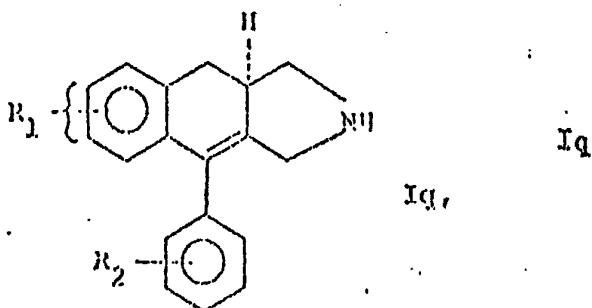


10 que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula I<sub>p</sub> y las mezclas racémicas de los antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub><sup>i</sup> y R<sub>2</sub><sup>i</sup> se definen como anteriormente, o

d<sup>I</sup>) Reducción de un compuesto de fórmula VIII:



15 que, de acuerdo con la definición, comprende también los antípodas ópticos de los compuestos de fórmula VIII y las mezclas racémicas de los antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, con un hidruro metálico, a un compuesto de fórmula I<sub>q</sub>:



que, de acuerdo con la definición, comprende también los antipodas ópticos de los compuestos de fórmula Ia y las mezclas racémicas de los antipodas ópticos, en cuya fórmula  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente,

5 y los compuestos resultantes de fórmula Ib se aíslan como bases o como sales de adición de ácido.

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

10 A continuación, se indican detalles técnicos del proceso que deben tomarse en cuenta adecuadamente en la producción de los compuestos de fórmula Ib.

15 a<sup>I</sup>) Ejemplos de grupos atrayentes de electrones  $R_2$  son los grupos acilo, tal como el grupo trifluoracetilo, el grupo benzilo, un grupo sulfonilo alifático o aromático, por ejemplo, un radical tosilo, un radical alcoxicarbonilo inferior, tal como el grupo metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, o el grupo fenoxycarbonilo.

20 La separación del grupo  $R_2$  de acuerdo con la invención puede efectuarse, por ejemplo, por hidrólisis con una solución 1-5 N aproximadamente de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o potásico en un alcohol inferior, con preferencia metanol o etanol.

25 Cuando  $R_2$  es un grupo acilo que puede disociarse fácilmente, por ejemplo el grupo trifluoracetilo, la hidrólisis puede realizarse entonces a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada. En este caso, la hidrólisis se completa después de 0,5 a 3 horas aproximadamente.

30 Cuando  $R_2$  es un grupo acilo que es menos capaz de disociarse fácilmente, por ejemplo el grupo fenoxycarbonilo, la reacción se efectúa entonces con calentamiento, preferen-

tamente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. En este caso, la reacción tiene una duración de 10 a 20 horas aproximadamente.

5 Cuando  $R_3$  es un grupo sulfonilo alifático o aromático, este grupo puede disociarse entonces bajo condiciones reductivas, de forma análoga a los métodos ya conocidos, por ejemplo, con amoníaco sódico o fenol en ácido bromhídrico al 40 %.

10 La hidrólisis de un compuesto de fórmula VI puede realizarse también bajo condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico 2N, convenientemente a una temperatura elevada, con preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15 b<sup>I</sup>) La conversión de un compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula Ia puede efectuarse en la forma descrita para la conversión de un compuesto de fórmula If en un compuesto de fórmula Ig (véase proceso c).

20 Cualquiera grupo  $R_3$  que pueda estar presente, será disociado bajo estas condiciones alcalinas fuertes, en presencia de aniones nucleofílicos, por ejemplo  $\text{OH}^\ominus$ , O-alkilo- (inferior)  $^\ominus$ .

c<sup>I</sup>) La hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula Io puede efectuarse en la forma descrita para la hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula Ij (véase proceso e).

25 Cuando  $R_{11}$  es el grupo bencilo, éste se puede separar también bajo dichas condiciones de reacción.

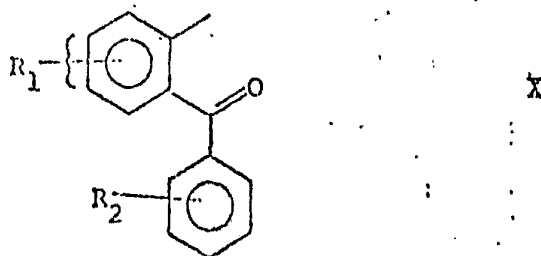
d<sup>I</sup>) La reducción de un compuesto de fórmula VIII con un hidruro metálico, puede efectuarse en la forma descrita para la reducción de un compuesto de fórmula II a un compuesto de fórmula Ia (proceso f).

30 Los compuestos de fórmulas II, IV, VI y VIII son

también nuevos.

Algunos de los compuestos de fórmula V están incluidos en la fórmula Ib y algunos en la fórmula VI.

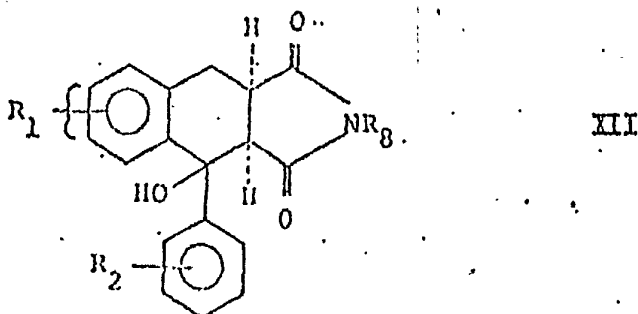
5 Un compuesto de fórmula II puede obtenerse, por ejemplo, por condensación de un compuesto de fórmula X:



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula XI:



10 en la que R<sub>3</sub> se define como anteriormente, a un compuesto de fórmula XII:



15 que, de acuerdo con la definición, comprende también los antipodas ópticos de los compuestos de fórmula XII y las mezclas racémicas de los antipodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente, y separación de agua del compuesto resultante de fórmula XII.

20 La condensación de un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XI se efectúa por irradiación de una solución de estos compuestos en un disolvente inerte, tal

como acetona o un hidrocarburo alifático clorado tal como cloruro de metileno, a temperatura ambiente. La reacción tiene una duración de 20 a 200 horas aproximadamente.

5 Los compuestos de fórmula XII pueden deshidratarse de acuerdo con los métodos conocidos, con un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados son ácido sulfónico alifático o aromático, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido fórmico, y ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados son ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido perclórico y ácido fosfórico.

10 La reacción tiene una duración de 1 a 15 horas aproximadamente, en función del ácido empleado y de la concentración del mismo.

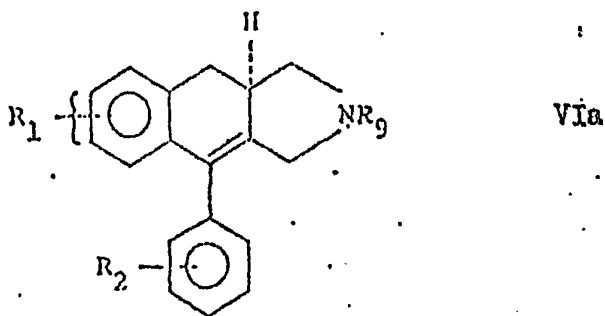
15 A pesar de que la separación del agua procede llanamente a temperatura ambiente cuando se utiliza un ácido fuerte concentrado, tal como ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, es aconsejable calentar la mezcla de reacción cuando se utiliza un ácido diluido o más débil.

20 Esto se efectúa, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula XII en un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético y agitando la mezcla de reacción durante 2-5 horas aproximadamente a una temperatura de unos 20-40°C.

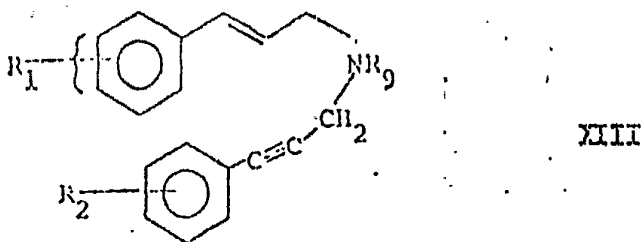
25 Los compuestos de fórmula IV y los compuestos de fórmula VI pueden producirse con métodos conocidos, mediante acilación de los correspondientes compuestos de fórmula Ib, por ejemplo, con un haluro de ácido correspondiente, con preferencia con un cloruro o bromuro correspondiente, o con un anhídrido de ácido correspondiente. Cualquier N-formilación se efectúa también según métodos conocidos. La mayoría de los com-  
30 compuestos de fórmula VI pueden ser sintetizados directamente,

como se describe a continuación, por ciclización de una amida adecuada.

a<sup>II</sup>) Puede obtenerse un compuesto de fórmula VIa:



5 que, de acuerdo con la definición, comprende también los antipodas ópticos de los compuestos de fórmula VIa y las mezclas racémicas de los antipodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>9</sub> se definen como anteriormente, por ciclización térmica de un compuesto de fórmula XIII:



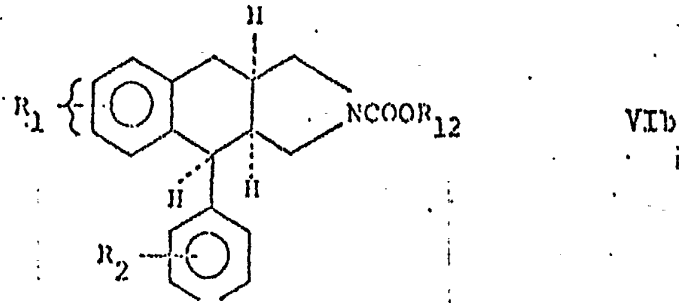
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>9</sub> se definen como anteriormente.

15 La ciclización térmica de un compuesto de fórmula XIII puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, con preferencia con un punto de ebullición alto, por ejemplo diclorobenceno. La reacción se efectúa convenientemente en ausencia de oxígeno y la mezcla de reacción se calienta a 160 - 190°C aproximadamente durante 1-6 horas aproximadamente.

20 El compuesto resultante de fórmula VIa puede ser desamido al correspondiente compuesto NH, como se describe anteriormente, y, si se desea, se somete a hidrogenación cata-

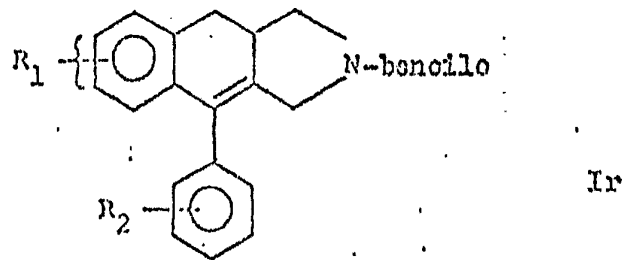
lítica. En este último caso, deberá ser considerado que cualquier sustituyente cloro, bromo o yodo que pueda estar presente será también parcialmente reducido.

b<sup>II</sup>) Puede producirse un compuesto de fórmula VIb:



que, de acuerdo con la definición, comprende también los anti-  
podas ópticos de los compuestos de fórmula VIb y las mezclas  
racémicas de los antipodas ópticos y en cuya fórmula R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>  
se definen como anteriormente y R<sub>12</sub> es alquilo inferior o un  
grupo fenilo, por reducción de un compuesto de fórmula Ir:

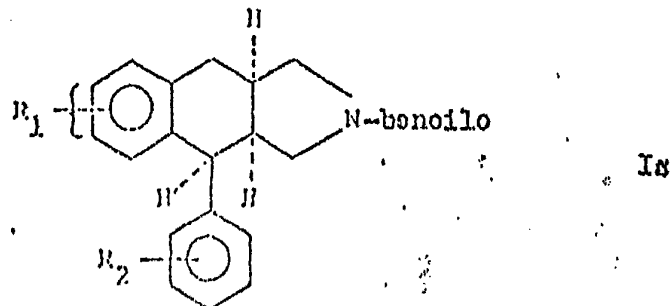
10



que, de acuerdo con la definición, comprende también los anti-  
podas ópticos de los compuestos de fórmula Ir y las mezclas  
racémicas de los antipodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>  
se definen como anteriormente, con ácido yodhídrico/fósforo  
rojo, de acuerdo con métodos conocidos, y ulterior sustitu-  
ción del grupo bencilo en el compuesto resultante de fórmula

15

III:



que, de acuerdo con la definición, comprende también los anti-  
podas ópticos de los compuestos de fórmula Ia y las mezclas  
racémicas de los antipodas ópticos, y en cuya fórmula  $R_1$  y  
 $R_2$  se definen como anteriormente.

5

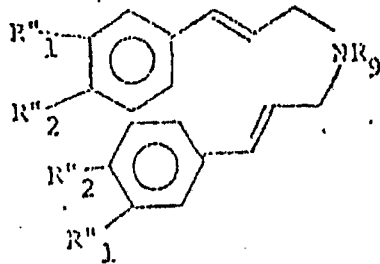
La sustitución del grupo bencilo en el compuesto  
de fórmula Ia, puede efectuarse también según métodos conoci-  
dos, por ejemplo, por reacción del compuesto de fórmula Ia  
con un éster de ácido clorocarbónico correspondiente.

10

El compuesto resultante de fórmula VIb puede con-  
vertirse, como se ha descrito (proceso a<sup>I</sup> ó b<sup>I</sup>) en el corres-  
pondiente compuesto tetrahidro de fórmula VII ( $R_{10} = H$ ), o en  
un compuesto de fórmula In.

c<sup>II</sup>) La ciclización térmica de un compuesto de fórmula XIV:

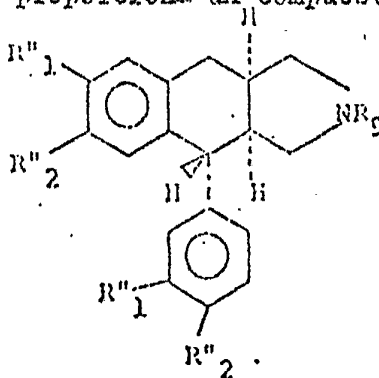
15



XIV

en la que  $R_9$  se define como anteriormente y  $R_1''$  es hidrógeno  
y  $R_2''$  es halógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de car-  
bono, o  $R_1''$  es halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono  
y  $R_2''$  es hidrógeno, proporciona un compuesto de fórmula VIc:

20



VIc

que, de acuerdo con la definición, comprende también los  
antipodas ópticos de los compuestos de fórmula VIc así como

las mezclas racémicas de los antipodas ópticos, y en cuya fórmula  $R_1''$ ,  $R_2''$  y  $R_3$  se definen como anteriormente.

La ciclización térmica de un compuesto de fórmula XIV puede efectuarse bajo las condiciones descritas para el proceso a<sup>II</sup>. Sin embargo, la reacción posee normalmente una duración algo más larga (16 a 30 horas).

Un compuesto de fórmula VIII puede producirse como se ha descrito para la producción de los compuestos de fórmula II, a partir de un compuesto de fórmula X y empleando inuida del ácido maláico en lugar de un compuesto de fórmula XI.

Los compuestos de fórmula Ix están incluidos en la fórmula general Iu. Un proceso para su producción se describe, inter alia, en el proceso f.

Los compuestos producidos según los procesos anteriores, pueden ser aislados del modo usual y purificados de acuerdo con métodos ya conocidos.

En tanto que no se ha descrito la producción de los materiales de partida, estos últimos son conocidos o pueden ser obtenidos de acuerdo con procesos conocidos, o en forma análoga a los procesos aquí descritos o a los ya conocidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables, exhiben interesantes propiedades farmacodinámicas, a la vez que su toxicidad es baja, y por lo tanto están indicados para utilizarse como medicamentos.

En ensayos con animales, los compuestos exhibieron especialmente efectos farmacológicos que son típicos de los anti-depresivos. De este modo, los compuestos de la invención, a una dosis de 2 a 30 mg/kg aproximadamente, eliminan las condiciones estalíticas producidas en ratas por la adminis-

tracción de tetrabenazina (antagonismo de la tetrabenazina). Debido al efecto anti-depresivo, los compuestos están indicados para emplearse en el tratamiento de la depresión.

5 Para este empleo, la dosis a administrar dependerá naturalmente de los compuestos empleados, del modo de administración y del estado a tratar. Sin embargo, se obtienen en general resultados satisfactorios con la administración de compuestos de fórmula I, o sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerables, en una dosis de 1 a 30 mg/kg de peso corporal del animal, aproximadamente. Para mamíferos superiores, una dosis diaria indicada consiste en 50 a 500 mg aproximadamente. Esta dosis diaria puede administrarse también en porciones más pequeñas, por ejemplo 2 a 4 veces al día o en forma retardada. Una unidad de dosificación, por ejemplo una  
10 tableta adecuada para administración oral, puede contener entre 12,5 y 250 mg aproximadamente del compuesto activo, junto con adyuvantes farmacéuticamente inertes, adecuados.

15 En adición, los compuestos de la invención son útiles como analgésicos, tal y como se indica por sus propiedades en el ensayo del pellizco del rabo de ratones, en el ensayo de latigazos del rabo de ratones, en el ensayo de la placa caliente en ratones y también por sus propiedades para inhibir el síndrome de fenilbenzoquinona en ratones.

20 Los nuevos compuestos de fórmula general I o sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerables, pueden emplearse como medicamentos como tales o en forma de preparados medicinales adecuados, por ejemplo, tabletas, grageas, supositorios, soluciones inyectables, para administración enteral o parenteral. Además de los adyuvantes farmacológicamente inertes, orgánicos e inorgánicos, usuales, por ejemplo, lactosa,  
25  
30

almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, aceites y ceras naturales o endurecidas, estos preparados pueden contener también agentes preservantes, estabilizantes o humectantes, solubilizantes, edulcorantes o sustancias colorantes y sazonantes.

5

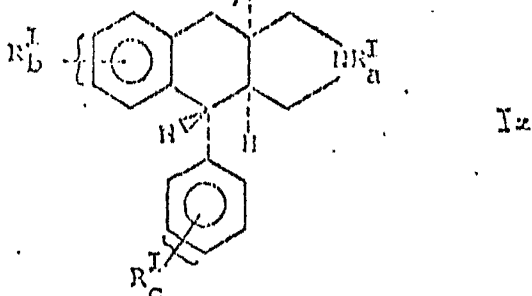
Con ácidos, por ejemplo cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, los presentes compuestos forman sales estables que normalmente son solubles en agua.

10

Por consiguiente, la invención comprende también un procedimiento para la producción de nuevos medicamentos, de forma conocida per se, que contienen un compuesto de fórmula I, así como el empleo de los compuestos de fórmula I en medicamentos para el tratamiento de la depresión o dolor.

15

Las anteriores propiedades están especialmente pronunciadas en el caso de (3aRS, 4SR, 9aSR)-tetrahidro-benz[*c*]-isoindolinas de fórmula I ó formula IW. De estos últimos compuestos, los compuestos de fórmula: II



20

en la que  $R_D^I$  es hidrógeno, metilo, 2-propinilo, ciclopropilmetilo, acetinilo y  $R_B^I$  y  $R_C^I$  son hidrógeno, metilo o cloro, muestran una actividad especialmente interesante.

25

En los siguientes ejemplos no limitativos, todas las temperaturas se indican en grados centígrados, y están sin corregir.

EjemPlo 1: (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-acetonil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina [Procedo a)]/

Una solución de 3,76 g de cloroacetona en 35 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se añade, gota a gota, a 100°, con agitación, a una mezcla de 10 g de (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina, 8,5 g de carbonato sódico, 0,2 g de yoduro sódico y 80 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a 100°C, durante 2 horas, y se concentra entonces por evaporación en un vacío olevado. El residuo se sacude con cloruro de metileno/solución 2N de sosa óptica. La fase orgánica se seca y se concentra por evaporación, se añade carbón activo al residuo en éter, se filtra la solución y se concentra por evaporación, tras lo cual el residuo se cristaliza en éter/pentano, obteniéndose el compuesto del título, con un p.f. de 106 - 108°.

La producción de la (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina se describe inter alia en el ejemplo 6.

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula Ia, con el empleo de los correspondientes materiales de partida, mediante alquilación de compuestos de fórmula Ib/de acuerdo con el procedimiento a)]:

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz[f]isoindolina, p.f. del hidrocioruro 207 - 209°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-alil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina, p.f. del hidrocioruro 187 - 190°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina, p.f. 65-68°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-isopropil-4-fenil-benz..

- l*/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 150-158<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-2-(2-propinil)-  
benz/*l*/isoindolina, p.f. 93 - 95<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(o-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-  
5 fenil-benz/*l*/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 178-179<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/*l*/iso-  
indolin-2-il)acetofenona, p.f. 120-130<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-p-fluor-4-(3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-  
benz/*l*/isoindolin-2-il)butirofenona, p.f. 81-84<sup>o</sup>;  
10 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-(p-metilbenzil)-4-  
fenil-benz/*l*/isoindolina, p.f. 120-121<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-(p-metoxibenzil)-4-  
fenil-benz/*l*/isoindolina, p.f. 95-100<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-(4-  
15 clorofenil)benz/*l*/isoindolina, p.f. 133-135<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-  
3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz/*l*/isoindolina, p.f. 124-126<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-acetonil-6-cloro-4-(4-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-  
20 tetrahidro-benz/*l*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-  
disulfonato 305-307<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a, 4, 9a-tetrahidro-2-  
metil-benz/*l*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-di-  
sulfonato 244-248<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-acetonil-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-  
25 tetrahidro-benz/*l*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-  
1,5-disulfonato 266-269<sup>o</sup>;  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-  
3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz/*l*/isoindolina, p.f. del bis(base)naf-  
taleno-1,5-disulfonato 243-247<sup>o</sup>;  
30 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,6-dimetil-4-(p-tolil)-

- benz/*f*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 195-198<sup>a</sup>;
- (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-2-ciclopropilmetil-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-6-metil-4-(*p*-tolil)benz/*f*/isoindolina, p.f. 98-100<sup>a</sup>;
- 5 (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-6-metil-2-(3-metilbut-2-enil)-4-(*p*-tolil)benz/*f*/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 197-207<sup>a</sup> (decomp.);
- (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-2,6-dimetil-4-fenilbenz/*f*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 280-283<sup>a</sup>;
- 10 (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-2-acetonil-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-6-metil-4-fenilbenz/*f*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 295-301<sup>a</sup>;
- (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-2-ciclopropilmetil-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-6-metil-4-fenilbenz/*f*/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 198 - 204<sup>a</sup>;
- 15 (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-2,7-dimetil-4-fenilbenz/*f*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 244-248<sup>a</sup>;
- 20 (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-2-acetonil-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-7-metil-4-fenilbenz/*f*/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 295-299<sup>a</sup>;
- (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-2-ciclopropilmetil-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-7-metil-4-fenilbenz/*f*/isoindolina, p.f. 79-82<sup>a</sup>;
- 25 2-(3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-7-metil-4-fenilbenz/*f*/isoindolin-2-il)-*p*-fluoroacetofonens, p.f. del hidrogenocialesto 164-166<sup>a</sup>;
- (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-6-cloro-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-2-metil-4-fenilbenz/*f*/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 231-233<sup>a</sup>;
- 30 (3<sup>a</sup>RS, 4SR, 9<sup>a</sup>SR)-3<sup>a</sup>, 4, 9, 9<sup>a</sup>-tetraidro-2-(3-metilbut-2-enil)-4-

- fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina  
(p.f. del hidrogenomaleato: 163-168e)  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-2-(3-metilbut-2-enil)-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina
- 5 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-2-(2-propinil)-benz/ $\beta$ /isoindolina  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-2-(2-propinil)-benz/ $\beta$ /isoindolina
- 10 (3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-(3-metilbut-2-enil)-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-2-etil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina
- 15 (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-n-butil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-2-isopropil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina  
(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(but-2-enil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina
- 20 (3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato  
297 - 303e;  
(3aRS, 4RS, 9aSR)-2-acetonil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato  
265-269e;
- 25 (3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,6-dimetil-4-fenil-benz/ $\beta$ /isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato  
183-187e;
- 30 (3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,7-dimetil-4-fenil-

benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 204-207a;

(3aRS, 4RS, 9aSR)-2-bencil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 115-117a;

5 (9aRS)-2-bencil-9, 9a-dihidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 139-143a;

(9aRS)-9, 9a-dihidro-2-metil-4-fenil-3H-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 158-162a (descomp.);

10 (9aRS)-2-bencil-9, 9a-dihidro-7-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 139-142a;

(9aRS)-2-bencil-9, 9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 113-115a;

(9aRS)-2-bencil-6-cloro-9, 9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 266-268a.

15

Los ejemplos 6, 9, 10, 11, 12, 13 y 20 ilustran los procesos para la producción de los materiales de partida necesarios.

Los siguientes ejemplos ilustran otras variantes de proceso de acuerdo con el proceso a):

20

EJEMPLO 2: (3aRS, 4SR, 9aSR)-4-(3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolin-2-il)-2-butanona (variante de proceso a) /

25

Una solución de 7,4 g de (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina en 60 cm<sup>3</sup> de etanol, se calientan a ebullición con reflujo durante 1 hora y media, después de la adición de 3 cm<sup>3</sup> de metilvinilacetona, y se concentra a continuación por evaporación. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo.

30

Después de concentrar por evaporación, el filtrado rinde el compuesto del título como un residuo oleoso. Forma de sal de

hidrogenomaleato: p.f. 121-124° (después de la cristalización en etanol).

EJEMPLO 3: éster metílico del ácido (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina-2-propiónico  
(variante de proceso a)/

Una mezcla de 15 g de (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, 5,9 g de éster metílico de ácido acrílico y 1 cm<sup>3</sup> de una solución al 40 % de hidróxido de benciltrimetilamonio, en metanol, se agita a 50° durante 4 horas y, entonces, se concentra por evaporación. El residuo de evaporación se reduce a un lodo con gel de sílice en benceno/acetato de etilo (9:1) y se efectúa la filtración. Tras concentrar el filtrado por evaporación, se obtiene el compuesto del título con un p.f. de 75-76° (después de cristalizar en éter/éter de petróleo).

EJEMPLO 4: ácido (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina-2-propiónico /hidrólisis  
(éster - proceso a)/

Se calientan a ebullición con reflujo, en 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, durante 5 horas, 10 g de éster metílico del ácido (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina-2-propiónico. La solución se concentra entonces por evaporación, se disuelve el residuo en agua, se ajusta el pH de la solución a 1 con una solución de sosa cáustica y se añade un equivalente de ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, con lo cual se obtiene, en forma viscosa, la sal de 1,5-naftaleno-disulfonato del compuesto del título. El agua sobrenadante se vierte y la resina se tritura con acetona, con lo cual cristaliza. P.f. 193-195°.

EJEMPLO 5: (3aRS,4SR,9aSR)-2-(2-hidroxi-etil)-3a,4,9,9a-tetra-  
hidro-6-metil-4-(p-tolil)-2-benz/f/isoindolina  
[variante de proceso a)]

5 Se pasan 1,3 g de óxido de etileno, con agitación,  
a -15°, a través de una solución de 4 g de (3aRS,4SR,9aSR)-3a,  
4,9,9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil)benz/f/isoindolina en  
30 cc de etanol. La mezcla se deja reposar a +5° durante 16  
horas y se concentra luego. El residuo se cromatografía sobre  
10 30 g de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/anoniaco  
acuoso saturado (95:4,5:0,5), con lo cual se obtiene el com-  
puesto del título con un punto de fusión de 128-129° (después  
de cristalizar en cloruro de metileno/éter de petróleo).

15 Los compuestos descritos en los ejemplos 2 a 5 pue-  
den producirse también de forma análoga a la descrita en el  
ejemplo 1.

De forma análoga al ejemplo 2, se producen:  
4-/(9aRS)-9,9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolin-2-il/-  
butan-2-ona, p.f. del hidrogenomaleato 132-134°.

20 De forma análoga a los ejemplos 3 y 4, se producen:  
ácido  
/(9aRS)-9,9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolin-2-il/propiónico  
p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 206-210°.

EJEMPLO 6: (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-  
benz/f/isoindolina [proceso c<sup>I</sup>)]

25 Se disuelven 22,3 g de (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-  
tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina-2-trifluoroacetamida  
en una solución 3N de potasa cáustica en metanol, con calen-  
tamiento. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante  
30 minutos, se vierte a continuación sobre agua y se extrac-  
ta con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato  
30 sódico, la solución se concentra por evaporación y el residuo

se cristaliza en cloruro de metileno/pentano, con lo que se obtiene el compuesto del título, que tiene un p.f. de 136 - 138°.

La (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[*f*]isoindolina-2-trifluoracetamida, necesaria como material de partida, puede obtenerse, por ejemplo, del siguiente modo:

Una solución de 310 g de N,N-bis-(trans-cinamyl)-trifluoracetamida, en 6 litros de o-diclorobenceno, se calienta a ebullición con reflujo, durante 16 horas, en una atmósfera de argón, y se concentra a continuación por evaporación. El residuo se cristaliza en cloruro de metileno/pentano, con lo cual se obtiene la (3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[*f*]isoindolina-2-trifluoracetamida, que tiene un p.f. de 150 - 153°.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1690, ninguna banda a 950 hasta 990 cm<sup>-1</sup>.

La N,N-bis-(trans-cinamyl)trifluoracetamida, necesaria como material de partida, puede producirse como sigue:

Una solución de 275 g de N-cinamyl-trifluoracetamida en 600 cm<sup>3</sup> de triamida de ácido hexametilfosfórico, se añade gota a gota, mientras se enfría y agita, a una suspensión de 30,2 g de hidruro sódico en 540 cm<sup>3</sup> de triamida de ácido hexametilfosfórico. Una vez completado el desprendimiento de gas, se añade gota a gota una solución de 248,5 g de bromuro de cinamilo en 540 cm<sup>3</sup> de triamida del ácido hexametilfosfórico, y la mezcla se agita a 25° durante 16 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en agua y se extrae con éter. La solución etérea, que ha sido socada sobre sulfato sódico, se concentra por evaporación y el residuo oleoso se cromatografía con tolueno sobre 1,5 kg de gel de sílice.

Tras la concentración por evaporación, el filtrado proporciona la N,N-bis-(trans-cinamil)trifluoroacetamida como un residuo oleoso.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1690, 968 cm<sup>-1</sup>.

5

El compuesto del título puede obtenerse también, bajo las condiciones usuales, por reducción de amida del ácido (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]7-isoindolina-2-p-toluenosulfónico. La amida del ácido (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]7-isoindolina-2-p-toluenosulfónico, necesaria como material de partida, puede obtenerse, por ejemplo, del siguiente modo:

10

Una solución de 2 g de amida del ácido N,N-bis-(trans-cinamil)-p-toluenosulfónico en 120 cm<sup>3</sup> de o-diclorobenceno, se calienta a ebullición con reflujo durante 48 horas, en una atmósfera de argón, y a continuación se concentra por evaporación, con lo que se obtiene, como residuo, la amida del ácido (3aRS, 4SR, 9aSR)-toluenosulfónico. P.f. 185-187° (después de cristalizar en éter/pentano).

15

Los siguientes compuestos de fórmula Ib pueden obtenerse de forma análoga a la descrita en el ejemplo 6, empleando los correspondientes materiales de partida y el proceso a<sup>I</sup>):

20

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(4-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz[f]7-isoindolina, p.f. 133-134°;

25

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-fluoro-4-(p-fluorfenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz[f]7-isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 134 - 136°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz[f]7-isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 166-168°;

30

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil)-

benz/f/isoindolina, p.f. 129-132<sup>o</sup>;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz-  
f/isoindolina, p.f. del hidrocioruro 174-176<sup>o</sup>;

5 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-7-metil-4-fenil-benz/f/-  
isoindolina, p.f. del hidrocioruro 225-227<sup>o</sup>;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/-  
isoindolina, p.f. del hidrocioruro 205-207;

(3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindo-  
lina, p.f. del hidrocioruro 256-258<sup>o</sup>;

10 (3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz/f/-  
isoindolina, p.f. del hidrocioruro 215-220<sup>o</sup>;

(3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-7-metil-4-fenil-benz/f/-  
isoindolina, p.f. del hidrocioruro 225-230<sup>o</sup>;

15 (3aRS, 4RS, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/-  
isoindolina, p.f. 144-145<sup>o</sup>;

(9aRS)-9, 9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del  
hidrocioruro 238-243<sup>o</sup> (descomp.).

EJEMPLO 7: (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-  
fenil-benz/f/isoindolina (proceso b)/

20 Una mezcla de 8 g de (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 5, 9, 9a-  
tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, 120 cm<sup>3</sup> de una solución  
acuosa al 40 % de formaldehído y 320 cm<sup>3</sup> de metanol, se agita  
en una atmósfera de hidrógeno, después de la adición de una  
cantidad catalítica de níquel Raney, hasta completarse la  
25 absorción de gas. La mezcla de reacción filtrada se concen-  
tra entonces por evaporación, se añade metanol al residuo,  
se filtra el material insoluble y la solución se concentra  
por evaporación, con lo que se obtiene, como residuo, el com-  
puesto del título. La sal hidrocioruro del compuesto del tí-  
30 tulo, tienen un p.f. de 207 - 209<sup>o</sup> (etanol/éter).

EJEMPLO 8: (3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(p-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-  
tetrahidro-2-metil-benz/E/isoindolina [proceso b)]

5 Una mezcla de 1,5 g de (3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(p-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz/E/isoindolina,  
10 cc de ácido fórmico al 100 % y 10 cc de una solución acuosa al 40 % de formaldehído, se calienta a ebullición con reflujo durante 2 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La  
mezcla se concentra por evaporación, el residuo se recibe en  
10 agua, la solución se alcaliniza con una solución concentrada de nasa cáustica y se extrae con cloruro de metileno. Se  
añade éter a los extractos secos hasta volverlos turbios, se efectúa la filtración a través de Hyflo y la concentración  
por evaporación, con lo que se obtiene, como residuo, el  
15 compuesto del título. p.f. 133 - 135° (después de la cristalización en éter).

De forma análoga a la descrita en los ejemplos 7 y 8, y a partir de los correspondientes materiales de partida  
y empleando el proceso b), se obtienen los siguientes compuestos:  
20

- (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-isopropil-4-fenil-benz/E/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 150-158°;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,6-dimetil-4-(p-tolil)-benz/E/isoindolina, p.f. del bis(base)-naftaleno-1,5-disulfonato 195-198°;
- 25 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,6-dimetil-4-fenil-benz/E/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 280-283°;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,7-dimetil-4-fenil-benz/E/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato  
30 244-248°;

(3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2, 6-dimetil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)-naftaleno-1,5-disulfonato 183-187a;

5

(3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2, 7-dimetil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 204-207a;

(3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 297-303a.

10

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 8, a partir de los correspondientes materiales de partida y empleando el proceso b), se obtienen los siguientes compuestos:

15

(3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 244-248a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrocloruro 231-233a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-etil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina

20

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-n-butil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-2-isopropil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina

25

(9aRS)-9, 9a-dihidro-2-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrogenosulfato 158-162a (descomp.).

EJEMPLO 9: (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina /proceso o, b<sup>I</sup>/

30

Una solución de 20,2 g de (3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina en 500 cc de n-butanol saturado con hidróxido potásico sólido, se calienta

a ebullición con reflujo durante 70 horas en una atmósfera de argón, y a continuación se concentra por evaporación. El residuo se divide entre agua/cloruro de metileno, la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación, se recibe el residuo en un exceso de ácido clorhídrico en metanol, se concentra la solución por evaporación y, después de cristalizar el residuo en metanol/éter, se obtiene la sal hidroccloruro del compuesto del título, que tiene un p.f. de 174 - 176° (descomposición).

10 EJEMPLO 10: (3aRS,4SR,9aSR)-6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[*f*]isoindolina [proceso b<sup>I</sup>]

Se calientan a ebullición con reflujo, en 320 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de hidróxido potásico en n-butanol, durante 70 horas, en una atmósfera de nitrógeno, 6,4 g de (3aRS,4RS,9aSR)-6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-fenoxycarbonil-4-fenil-benz[*f*]isoindolina. La mezcla de reacción se concentra entonces, se recibe el residuo en agua y se efectúa la extracción con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno, lavada y secada, se concentra por evaporación, con lo que se obtiene el compuesto del título. P.f. del hidroccloruro, 205-207° (después de la cristalización en cloruro de metileno/éter).

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 9 ó 10, a partir de los correspondientes materiales de partida y empleando el proceso b<sup>I</sup>), se obtienen los siguientes compuestos:

(3aRS,4SR,9aSR)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz[*f*]isoindolina, p.f. 136-138°;

(3aRS,4SR,9aSR)-6-cloro-4-(4-clorofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-benz[*f*]isoindolina, p.f. 133-134°;

30 (3aRS,4SR,9aSR)-6-fluor-4-(p-fluorfenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-

benz/1/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 134-136a;

3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-

benz/1/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 166-168a;

3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil) benz/1/

5 isoindolina, p.f. 129-132a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-7-metil-4-fenil-benz/1/-

isoindolina, p.f. del hidrocioruro 225-227a.

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 9, a partir de los correspondientes materiales de partida y empleando el proceso c), se obtienen los siguientes compuestos:

10

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz/1/-isoindolina, p.f. del hidrocioruro 207-209a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/1/isoindolina, p.f. 65-68a;

15

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-isopropil-4-fenil-benz/1/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 150-158a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(o-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/1/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 178-179a;

20

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/1/-isoindolin-2-il)acetofenona, p.f. 120-130a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-p-fluor-4-(3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/1/isoindolin-2-il)butirofenona, p.f. 81-84a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(4-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-benz/1/isoindolina, p.f. 133-135a;

25

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz/1/isoindolina, p.f. 124-126a;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-benz/1/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 244-248a;

30

(3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-

- 3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz[f]isoindolina, p.f. del bis(baso)-naftaleno-1,5-disulfonato 243-247a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2, 6-dimetil-4-(p-tolil)-benz[f]isoindolina, p.f. del bis(baso)naftaleno-1,5-disulfonato 195-198a;
- 5 (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil)benz[f]isoindolina, p.f. 98-100a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(2-hidroxi-etil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil)-2-benz[f]isoindolina, p.f. 128-129a;
- 10 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2, 6-dimetil-4-fenil-benz[f]isoindolina, p.f. del bis(baso)naftaleno-1,5-disulfonato 280-283a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina
- 15 (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-etil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-n-butil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-2-isopropil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz[f]isoindolina
- 20 (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz[f]isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 198-204;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2, 7-dimetil-4-fenil-benz[f]isoindolina, p.f. del bis(baso)naftaleno-1,5-disulfonato 244-248a;
- 25 (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-7-metil-4-fenil-benz[f]isoindolina, p.f. 79-82a;
- 2-(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-7-metil-4-fenil-benz[f]isoindolin-2-il-p-fluoracetofenona, p.f. del hidrogeno-
- 30

maleato 164-166<sup>o</sup>;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 231-233<sup>o</sup>;

5 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-(p-metilbencil)-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 120-121<sup>o</sup>;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-(p-metoxibencil)-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 95-100<sup>o</sup>.

EJEMPLO 11: (3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina (proceso e), o<sup>I</sup>) /

10 Una solución de 0,55 g de cloruro de paladio II y 0,39 g de sal común, en 50 cm<sup>3</sup> de agua, se añade, a 25<sup>o</sup>, a una solución de 35,2 g de (9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina en 300 cm<sup>3</sup> de etanol. A la mezcla, a 0<sup>o</sup>, se añade, gota a gota, una solución de 2 g de borohidruro sódico en 25 cm<sup>3</sup> de agua, se efectúa la agitación a 25<sup>o</sup> durante 30 minutos, se ajusta el pH de la solución a 2 con ácido clorhídrico acuoso concentrado y por último se lleva a cabo la hidrogenación a 60<sup>o</sup> y a una presión de 4 atmósferas, durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra, el residuo se extrae con etanol caliente y la solución clara se deja enfriar, con lo que cristaliza el hidrocloreuro del compuesto del título, que tienen un p.f. de 215-220<sup>o</sup> (en metanol/éter).

20 EJEMPLO 12: (3aRS, 4RS, 9aSR)-2-bencil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina (proceso d), o<sup>I</sup>) /

25 Se añaden, gota a gota, 190 cm<sup>3</sup> de ácido yodhídrico al 57 % a una suspensión de 30 g de (9aRS)-2-bencil-6-cloro-9,9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolina y 46,8 g de fósforo rojo en 400 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial, se calienta la mezcla

30

a continuación a 110° durante 5 horas y media, se vierte entonces sobre hielo y se alcaliniza con una solución de sosa cáustica. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se filtra a través de Celite, se filtra el filtrado y se concentra por evaporación, con lo que se obtiene el compuesto del título, que posee un p.f. de 115-117° (después de la cristalización en pentano).

De forma análoga a la descrita en los ejemplos 11 y 12, y a partir de los correspondientes materiales de partida y empleando el proceso d) ó e), se obtienen los siguientes compuestos:

(3aRS, 4RS, 9aSR) - 3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2, 6-dimetil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1, 5-disulfonato 183-187°;

(3aRS, 4RS, 9aSR) - 3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2, 7-dimetil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1, 5-disulfonato 204-207°;

(3aRS, 4RS, 9aSR) - 3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-acetil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1, 5-disulfonato 297-303°.

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 11, y a partir de los correspondientes materiales de partida, y empleando el proceso e) ó e<sup>I</sup>), se obtienen los siguientes compuestos:

(3aRS, 4RS, 9aSR) - 3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-7-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 226-230°;

(3aRS, 4RS, 9aSR) - 3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 256-258°;

(3aRS, 4RS, 9aSR) - 2-acetonil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1, 5-disulfonato

265-269a.

EjemPlo 13: (3aRS,4RS,9aSR)-6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina /proceso a<sup>I</sup>/

Una mezcla de 8,8 g de (3aRS,4RS,9aSR)-6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-fenoxycarbonil-4-fenil-benz/f/isoindolina, 260 cc de metanol y 42 g de una solución al 50 % de sosa cáustica, se calienta a ebullición con reflujo, durante 15 horas, en una atmósfera de nitrógeno, se concentra entonces y se diluye con cloruro de metileno. La fase orgánica lavada y seca se concentra por evaporación, con lo que se obtiene el compuesto del título, que tiene un p.f. de 144-145° (después de la cristalización en éter/pentano).

La (3aRS,4RS,9aSR)-6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-fenoxycarbonil-4-fenil-benz/f/isoindolina, empleada como material de partida, puede producirse del siguiente modo:

Se añaden, a 0a, 3,65 cm<sup>3</sup> de éster fenílico del ácido clorofórmico a una solución de 9 g de (3aRS,4RS,9aSR)-2-bencil-6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina en 90 cc de cloruro de metileno, se efectúa la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se lava entonces con una solución 3N de sosa cáustica, ácido clorhídrico 2N y agua, se seca y se concentra por evaporación. El residuo oleoso se cromatografía con tolueno/acetato de etilo (1:1) en una cantidad de 100 veces de gel de sílice, con lo cual se obtiene la (3aRS,4RS,9aSR)-6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-fenoxycarbonil-4-fenil-benz/f/isoindolina, que tiene un p.f. de 130-134° (después de la cristalización en éter).

EjemPlo 14: (9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-6-metil-4-fenil-benz-f/isoindolina /proceso f, a<sup>I</sup>/

Se añaden gota a gota 35 cc de ácido sulfúrico al 100 % a una solución de 27 g de hidruro de litio-aluminio, en 400 cc de tetrahidrofurano a -5s, a la vez que se agita en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfría de nuevo a -5s y se añade gota a gota, en el espacio de 30 minutos, una solución de 90 g de (9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina-1,3-diona en 1 litro de tetrahidrofurano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 26 horas, la mezcla de reacción se descompone por la adición de agua y de una solución al 12 % de sosa cáustica, y el precipitado resultante se filtra. El filtrado se concentra por evaporación, el residuo se recibe en cloruro de metileno, se concentra la solución filtrada y el residuo se cristaliza en éter/pentano, con lo que se obtiene el compuesto del título con un p.f. de 139-143o.

La (9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina-1,3-diona, empleada como material de partida, puede obtenerse del siguiente modo:

Una solución de 35 g de 2,5-dimetilbenzofenona y 31,5 g de N-bencilmaleimida, en 500 cc de acetona o cloruro de metileno, se irradia con una lámpara de mercurio a alta presión, a través de un filtro pirex, hasta que todo el material ha reaccionado (20 - 130 horas), tras lo cual se filtra y se concentra por evaporación. Después de la cristalización en éter, el residuo proporciona 35 g de 2-bencil-3a,4,9,9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolin-4-ol-1,3-diona que tiene un p.f. de 162-164o, que se disuelve en 170 cc de ácido trifluoroacético. La solución se agita a 25o, durante 3 horas, y se concentra por evaporación. Después de la crista-

lización en cloruro de metileno/metanol, el residuo proporcio-  
na 30 g de (9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-6-metil-4-fenil-benz-  
/f/isoindolina-1,3-diona, con un p.f. de 156-158°.

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 14, y  
a partir de los correspondientes materiales de partida y em-  
pleando el proceso f) ó d<sup>1</sup>), se obtienen los siguientes com-  
puestos:

(9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-7-metil-4-fenil-benz/f/isoindo-  
lina, p.f. 139-142°;

(9aRS)-2-bencil-6-cloro-9,9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindo-  
lina, p.f. 266-268°;

(9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolina,  
p.f. 113-115°;

(9aRS)-9,9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del  
hidrocloruro 238-243° (descomp.);

(9aRS)-9,9a-dihidro-2-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina,  
p.f. del hidrogenocamleato 158-162° (descomp.).

EJEMPLO 15: (3aRS, 4SR, 9aSR) -2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-  
tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina

[proceso c)]

Se añaden gota a gota, a -5°, 4,7 g de cloruro de  
ácido ciclopropilcarboxílico a una mezcla de 7,5 g de (3aRS,  
4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolin,  
7,9 g de piridina y 100 cc de cloruro de metileno. La mezcla  
se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se sacude en-  
tonces sucesivamente con una solución acuosa al 10 % de ácido  
cítrico y una solución de hidrogenocarbonato de sodio, se se-  
ca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación, con  
lo que se obtiene, como residuo, la amida del ácido (3aRS, 4SR,  
9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina-2-ciclo-

própiocarboxílico, que tiene un p.f. de 149-151° (después de la cristalización en éter).

Se añade, en porciones, 1 g de hidruro de litio-aluminio, a una solución caliente de 8,6 g de amida del ácido (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina-2-ciclopropilcarboxílico en 100 cc de tetrahidrofurano, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se descompone entonces con una solución 2N de sosa cáustica y se filtra. El filtrado concentrado se reduce a una pasta con gel de sílice en benceno/acetato de etilo (1:1), se filtra y se concentra por evaporación, con lo que se obtiene el compuesto del título que tienen un p.f. de 65-68° (después de la cristalización en pentano).

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 15, y a partir de los correspondientes materiales de partida y empleando el proceso g), se obtienen los siguientes compuestos de fórmula Ia:

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 207-209°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(o-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrogenomaleato 178-179°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(4-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-benz/f/isoindolina, p.f. 133-135°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(4-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz/f/isoindolina, p.f. 124-126°;

(3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(baso)naftaleno-1,5-disulfonato 244-248°;

- (3aRS, 4SR, 9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 243-247a;
- 5 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,6-dimetil-4-(p-tolil)-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 195-198a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil)benz/f/isoindolina, p.f. 98-100a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-(2-idroxi etil)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil)-2-benz/f/isoindolina, p.f. 128-129a;
- 10 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,6-dimetil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 280-283a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 198-204a;
- 15 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,7-dimetil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del bis(base)naftaleno-1,5-disulfonato 244-248a;
- 20 (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-ciclopropilmetil-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-7-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 79-82a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-etil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-2-n-butil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-fenil-benz/f/isoindolina
- 25 (3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. del hidrocloreuro 231-233a;
- (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-(p-metilbencil)-4-fenil-benz/f/isoindolina, p.f. 120-121a;
- 30 (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-(p-metoxibencil)-4-

- Fenil-benz[f]isoindolina, P.F. 95-100°;  
(3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2-metil-4-fenil-benz-  
[f]isoindolina, p.f. de la forma de sal del bis(base)-  
naftaleno-1,5-disulfonato 297-303°;
- 5 (3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,6-dimetil-4-fenil-  
benz[f]isoindolina, p.f. del bis(base)-naftaleno-1,5-di-  
sulfonato 183-187°;  
(3aRS, 4RS, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-2,7-dimetil-4-fenil-  
benz[f]isoindolina, p.f. del bis(base)-naftaleno-1,5-di-  
sulfonato 204-207°;
- 10 (3aRS, 4RS, 9aSR)-2-bencil-6-cloro-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-4-  
fenil-benz[f]isoindolina, p.f. 115-117°;  
(9aRS)-9,9a-dihidro-2-metil-4-fenil-benz[f]isoindolina,  
p.f. de la forma de sal del hidrogenomaleato 158-162°
- 15 (descomposición);  
(9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-4-fenil-benz[f]isoindolina,  
p.f. 265-169°;  
(9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-6-metil-4-fenil-benz[f]iso-  
indolina, p.f. 139-143°;
- 20 (9aRS)-2-bencil-9,9a-dihidro-7-metil-4-fenil-benz[f]iso-  
indolina, p.f. 139-142°;  
(9aRS)-2-bencil-6-cloro-9,9a-dihidro-4-fenil-benz[f]iso-  
indolina, p.f. de la forma de sal del hidrocioruro 266-268°.

Los siguientes Ejemplos característicos ilustran  
la descripción de los procedimientos para la producción  
de las materias de partida requeridas:

25 EJEMPLO 16: (3aRS, 4SR, 9aSR)-6-cloro-4-(p-clorofenil)-3a,  
4, 9, 9a-tetrahidro-benz[f]isoindolina-2-tri-  
fluoroacetamida

30 Una solución de 30 g de N,N-bis-(trans-p-cloro-  
cinamil)trifluoroacetamida en 600 cc de o-diclorobenceno  
se calienta a ebullición al reflujo durante 16 horas en  
una atmósfera de \_\_\_\_\_

de argon, y se concentra a continuación por evaporación. El  
residuo se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice con ben-  
ceno. El filtrado se concentra por evaporación, con lo que se  
obtiene, como residuo, el compuesto del título. P.f. 107 -  
112° (después de la cristalización en éter/pentano).

La N,N-bis-(trans-p-clorocinamilo)trifluoroacetamida,  
empleada como material de partida, puede prepararse por alqui-  
lación de N-trans-p-clorocinamilo-trifluoroacetamida con bromuro  
de trans-p-clorocinamilo (de forma análoga al ejemplo 6).

EjemPlo 17: (3aRS,4SR,9aSR)-6-fluor-4-(p-fluorfenil)-3a,4,9,  
9a-tetrahidro-benz[e]isoindolins-2-trifluoroacetamida ....

El compuesto del título, que tiene un p.f. de 173 -  
176° (después de la cristalización en éter) se produce de forma  
análoga a la descrita en el ejemplo 6, por ciclización  
térmica de N,N-bis-(trans-p-fluorocinamilo)trifluoroacetamida.

La N,N-bis-(trans-p-fluorocinamilo)trifluoroacetamida,  
que tiene un p.f. de 77-79° (después de la cristalización en  
cloroformo), necesaria como material de partida, puede prepara-  
rse de forma análoga a la descrita en el ejemplo 6, a partir  
de N-p-fluorocinamilo-trifluoroacetamida y bromuro de p-fluor-  
ocinamilo.

EjemPlo 18: (3aRS,4SR,9aSR)-7-cloro-4-(m-clorofenil)-3a,4,9,9a-  
tetrahidro-benz[e]isoindolins-2-trifluoroacetamida

El compuesto del título se obtiene como un aceite  
por ciclización térmica de N,N-bis-(trans-m-clorocinamilo)tri-  
fluoroacetamida, de forma análoga a la descrita en el ejemplo  
6, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (bence-  
no/acetato de etilo 19:1). La N,N-bis-(trans-m-clorocinamilo)-  
trifluoroacetamida (aceite), necesaria como material de partida,  
puede producirse de forma análoga a la descrita en el ejemplo

6, a partir de N-m-clorocinamil-trifluoroacetamida y bromuro de m-clorocinamilo.

5 EJEMPLO 19: (3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetrahidro-6-metil-4-(p-tolil)benz/f/isoindolina-2-trifluoroacetamida

10 El compuesto del título, que tiene un p.f. de 110 - 113º (después de la cristalización en éter/pentano) se obtiene de forma análoga a la descrita en el ejemplo 6, por ciclización térmica de N,N-bis-(trans-p-metilcinamil)trifluoroacetamida.

15 La N,N-bis-(trans-p-metilcinamil)trifluoroacetamida (aceite), necesaria como producto de partida, puede obtenerse de forma análoga a la descrita en el ejemplo 6, a partir de N-p-metilcinamil-trifluoroacetamida y bromuro de p-metilcinamilo.

EJEMPLO 20: (9aRS)-9, 9a-dihidro-4-fenil-benz/f/isoindolina-2-trifluoroacetamida

20 Una solución de 218 g de N-(trans-cinamil)-N-(3-fenil-2-propinil)trifluoroacetamida en 4,4 litros de o-diclorobenceno, se calienta a ebullición con reflujo durante 5 horas, en una atmósfera de argón, y se concentra entonces por evaporación. Después de la cristalización en éter/pentano, el residuo proporciona el compuesto del título con un p.f. de 195 - 197º.

25 La N-(trans-cinamil)-N-(3-fenil-2-propinil)trifluoroacetamida, empleada como material de partida, puede producirse por alquilación de N-(trans-cinamil)trifluoroacetamida con 1-bromo-3-fenil-2-propino.

30 EJEMPLO 21: Tabletaz

(3aRS, 4SR, 9aSR)-3a, 4, 9, 9a-tetra-

	hidro-2-metil-4-fenil-benz/f/- isoindolina-hidrocloruro <sup>14</sup>	30 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
	Poliivinilpirrolidona	4 mg
5	Talco	5 mg
	Almidón de maíz	10 mg
	Lactosa	118 mg
	Aceite de dimetilsilicona	0,5 mg
	polietilenglicol 6000	1,5 mg
10		<hr/> 170.- mg

" corresponde con 26,3 mg de base

15 El compuesto activo se mezcla de acuerdo con métodos conocidos con los adyuvantes y vehículos farmacológicamente inertes, antes mencionados, y la mezcla se granula y prensa para formar tabletas, mediante métodos conocidos por se.

20 El compuesto activo puede ser sustituido por la cantidad correspondiente de cualquier otro compuesto de fórmula I, Iw ó Iz, o por medio de adición de sal de los mismos.

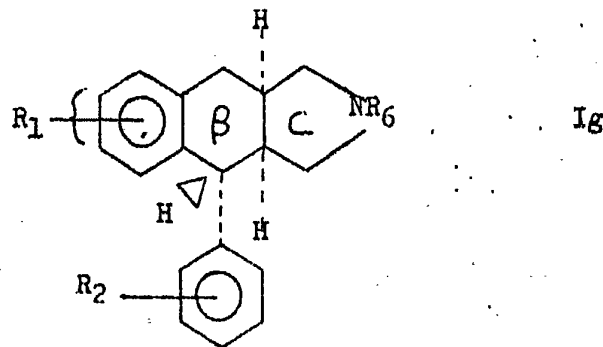
**N O T A**

=====

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el  
30 invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en

Shiza, con fecha de 29 de Septiembre de 1.972, bajo número 14250/72, y de 3 de Agosto de 1.973, bajo número 11305/73, atorgándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE BENZ[f]ISCOINDOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

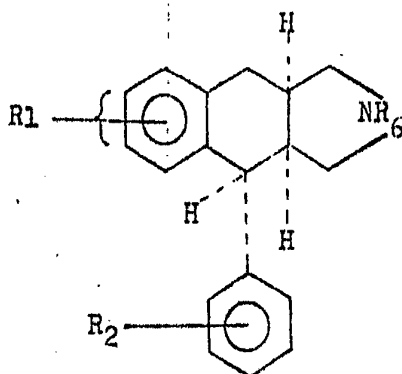
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de benz[f]iscoindolina, de fórmula Ig,



que, de acuerdo con la definición, comprende también las antípodas ópticas de los compuestos de fórmula Ig y las mezclas racémicas de estos antípodas ópticas, en cuya fórmula R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> que son iguales o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, no estando el enlace múltiple del mismo en posición alfa con respecto al átomo de nitrógeno al cual está unido R<sub>6</sub>, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 5 áto

mos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono,  
fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido, en  
el radical fenilo, por halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de  
carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical  
5 A-CO-R<sub>3</sub> en donde A se define como anteriormente y R<sub>3</sub> es al  
quilo de 1 a 5 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustitui  
do por halógeno, caracterizado porque se somete un compues  
to de fórmula If

10



If

15

20 que, y según la definición, comprende también los antípo  
das ópticos de los compuestos de fórmula If y las mezclas  
racémicas de estos antípodas ópticos, en cuya fórmula R<sub>1</sub>,  
R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> se definen como anteriormente, bajo condiciones al  
calinas fuertes, convenientemente en un disolvente, prefe  
25 riblemente entre temperatura ambiente y la temperatura de  
reflujo.

30

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS  
DE BENZ[F]ISOINDOLINA, tal y como queda sustancialmente  
descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de 59 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

27 ABR. 1977

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Financ. y Cont. Fernández

