



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 139685

(51) Int. Cl.² C 07 D 209/62

(21) Patentsøknad nr. 4507/72

(22) Inngitt 07.12.72

(23) Løpedag 07.12.72

(41) Alment tilgjengelig fra 12.06.73
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 15.01.79
(30) Prioritet begjært 08.12.71, Storbritannia, nr. 56977/71

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive isoindolin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver ALLEN & HANBURYS LIMITED,
Three Colts Lane,
Bethnal Green,
London E.2,
England.

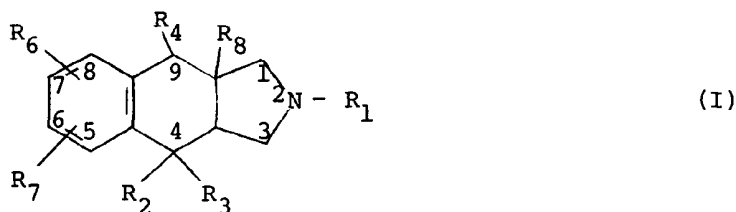
(72) Oppfinner DAVID MIDDLEMISS,
London,
England.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner U.S. (US) patent nr. 3584009 (260-326.1)
Chem. Abstr. 65 (1966) 8853-8855

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye terapeutisk aktive isoindolinderivater.

De nye isoindolinderivater som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, har den generelle formel I:



og ugiftige, farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, hvor

R_1 betyr et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet alkylgruppe (C_1-C_6) som kan være substituert med hydrokso-, alkokso-, aryl-, aryloksy-, aroyl-, amino-, alkylamino- eller dialkylamino-grupper, eller betyr en alkenyl- (C_2-C_6), karbamoyl- eller alkylkarbamoylgruppe,

R_2 betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe (C_1-C_6), en hydrokso-gruppe, eller en fenylgruppe; eller er bundet sammen med R_4 for å danne en metylenbro;

R_3 betyr et hydrogenatom, en (C_1-C_6) alkylgruppe eller en fenylgruppe,

R_4 betyr et hydrogenatom eller en hydrokso-gruppe eller sammen med R_2 en metylenbro,

R_6 og R_7 , som kan være like eller forskjellige, betyr en eller flere grupper valgt fra hydrogen, alkyl, hydrokso, hydroksoalkyl, alkokso, acyloksy, halogen, nitro eller en gruppe med formelen $-NR_9R_{10}$, hvor R_9 og R_{10} , som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen, alkyl, hydroksoalkyl, alkylsulfonyl, acyl eller

alkoksykarbonyl, og

R_8 betyr hydrogen eller alkyl (C_1-C_6).

Foretrukne betydninger for de ovenstående grupper er som følger:

R_1 = hydrogen, alkyl (C_{1-4}), alkenyl (C_{2-6}), alkyl (C_{1-4}) substituert med hydroksey, alkyl (C_{1-4}) substituert med amino, alkyl (C_{1-4}) substituert med dialkyl (C_{1-4}) amino,

R_2 = hydrogen, eller sammen med R_4 danner en metylenbro,

R_3 = hydrogen,

R_4 = hydrogen eller en hydrokseygruppe eller sammen med R_2 betyr en metylenbro,

R_6 = hydrogen eller dialkyl (C_{1-4}) amino,

R_7 = hydrogen, hydrokseyalkyl (C_{1-4}), eller en gruppe $-NR_9R_{10}$ hvor R_9 betyr hydrogen eller alkyl (C_{1-4}) og R_{10} betyr hydrokseyalkyl,

R_8 = hydrogen.

Når R_1 er alkyl substituert med aryloksy, kan arylgruppen være substituert, f.eks. med en lavere (C_1-C_4) alkokseygruppe, og når den er alkyl substituert med aroyl, kan arylgruppen være substituert med f.eks. halogen, særlig fluor.

Forbindelsene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen kan oppvise isomerisme. Oppfinnelsen omfatter derfor fremstilling av alle slike isomerer, innbefattet alle mulige diastereoisomerer og optiske enantiomerer. Oppfinnelsen omfatter også fremstilling av acylestere av de forbindelser som inneholder alkohol- eller fenolgrupper. Særlig nyttige salter av forbindelsene er syreaddisjons-salter, f.eks. saltene med mineralsyrer, så som saltsyre og svovelsyre, og saltene med organiske syrer så som vinsyre og maleinsyre.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen har biologisk virkning, f.eks. markert smertestillende virkning. Videre kan ingen Straub indeks registreres, og deres smertestillende virkning motvirkes heller ikke i betydelig grad av nalorfin eller nalokson in vitro eller in vivo. Disse karakteristiske egenskaper er ofte knyttet til ikke-narkotiske, smertestillende midler for mennesker. I tabell I sammenlignes som et eksempel forbindelsen 3a, 4, 9, 9a-tetrahydro-2-metyl-benz[f]isoindolin, maleat (AH 8649) ifølge eksempel 3 med aspirin, kodein og morfin ved standard farmakologiske prøver for vurdering av smertestillende virkning, og er også vist å være like aktiv som kodein når det gjelder å hemme smertereaksjonen på elektrisk stimulering av tannerven hos hunder. (Mitchell C.L., J. Pharmacol, 1964, 146, 1).

T A B E L L 1

| Middel | Hemming av fenyylkinon- vridning hos mus | Hemming av varmeplate- fremkalt smerte hos mus | | Hemming av reaksjon på tannervestimulering hos hunder Minimum effektiv oral dose mg/kg | Straub I.V.LD ₅₀ = I.V.ED ₅₀ |
|---------|---|---|------------------------------------|--|--|
| | Oral ED ₅₀ mg/kg | Oral ED ₅₀ mg/kg | Subkutan ED ₅₀ mg/kg | | |
| AH 8649 | 8,9 | 29,5 | 13,5 | 3,75 | <0,84 |
| Aspirin | 37,0 | - | >100 | 15,0 | - |
| Kodein | 14,1 | 15,5 | 18,8 | 3,75 | 3,0 |
| Morfin | 1,1 | 9,8 | 1,7 | 1,25 | 78,0 |

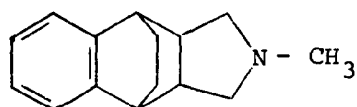
139685

139685

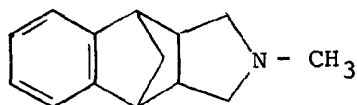
4

I US-patent 3.584.009 beskrives forbindelser som er 4,9-etylenbro-forbindelser, og det er i patentet angitt at de er smertestillende midler uten at aktiviteten er vist i patentet.

Vi har fremstilt én forbindelse med en etylenbro i molekylet, og denne forbindelse er betegnet som AH 10521 og har formelen:



Denne forbindelse kan ha to konfigurasjoner, og den som vi har fremstilt med den ovenfor angitte betegnelse, er endo-formen. Denne forbindelse er sammenlignet med endo-metylen-forbindelsen ifølge eksempel 19 som er betegnet som AH 9750. Denne forbindelse har formelen:



Begge disse forbindelser er undersøkt på mus ved varmeplateprøven, og ED₅₀-verdier er bestemt både etter oral og subkutan administrering. Følgende resultater ble oppnådd:

| Forbindelse | ED ₅₀ (mg/kg) oralt | ED ₅₀ (mg/kg) s.c. |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| AH 10521 | 9,5 | 3,1 |
| AH 9750 | 4,7 | 3,2 |

Disse verdier viser at ED₅₀-verdien for AH 9750, uttrykt som mg/kg, er halvparten av hva den er for AH 10521 ved oral administrering. Dette betyr at forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen er dobbelt så aktiv som den tilsvarende endo-etylenforbindelse.

I US-patent 3.584.009 er det understreket at oral administrering er den foretrukne administreringsform for smertestillende midler, og det ovenfor beskrevne forsøk viser således at forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen er dobbelt så aktiv

ved den mest foretrukne administreringsform som den tilsvarende etylenbro-forbindelse.

Det skal understrekes at endo-formen av AH 10521 ikke er beskrevet i det amerikanske patent og er ikke den forbindelse som er beskrevet i patentets eksempel 9, eftersom den der beskrevne forbindelse er ekso-forbindelsen.

Som en generell illustrasjon på virkningen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er i tabell II gitt en oversikt over de virkninger som ble funnet ved den først foretatte generelle undersøkelse av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene ble undersøkt ved varmeplateprøven, som også er benyttet ved forsøkene beskrevet i tabell I. Videre er forbindelsene undersøkt ved fenytkinon-vridningsundersøkelsen som også er angitt i tabell I. I oversikten betyr ++ sterk virkning, + moderat virkning, ± betyr svak virkning, og - betyr inaktivitet. Bokstavene "n.m." angir at forbindelsens aktivitet ikke ble målt ved vedkommende prøve, og "s.c." betyr subkutan administrering.

Tabell II

| Forbindelse nr. | Eks. nr. | Varmeplateprøve | | Fenytkinon-vridningsprøve | |
|-----------------|----------|---------------------|--------|---------------------------|--------|
| | | Dose (mg/kg) (s.c.) | Effekt | Dose (mg/kg) (oral) | Effekt |
| 8649 | 1 | 100 | ++ | 100 | ++ |
| 9650 | 1 | 100 | ± | 100 | + |
| 9221 | 1 | 100 | n.m. | 100 | ++ |
| 8710 | 1 | 60 | + → ++ | 60 | - |
| 9280 | 1 | 100 | ++ | 100 | ± |
| 8713 | 1 | 83 | + → ++ | 83 | - |
| 9282 | 1 | 100 | - | 100 | - |
| 9749 | 1 | 100 | - | 100 | + |
| 9874 | 1 | 100 | ++ | 100 | - |
| 9645 | 2 | 100 | ++ | 100 | ++ |
| 8711 | 3 | 56 | ++ | 56 | ++ |
| 10433 | 3 | 50 | - | 50 | ± |
| 9656 | 4 | 100 | ++ | 100 | + |
| 9321 | 5 | 100 | - | 100 | + |

forts.

Tabell II (forts.)

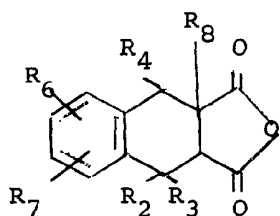
| Forbindelse nr. | Eks. nr. | Varmeplateprøve | | Fenylkinon- vridningsprøve | |
|--------------------|-------------|------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | | Dose (mg/kg) (s.c.) | Effekt | Dose (mg/kg) (oral) | Effekt |
| 9649 | 6 | 100 | ++ | 100 | ± |
| 9650 | 7 | (som ovenfor) | | | |
| 10972 | 8 | 50 | - | 50 | ± |
| 9910 | 9 | 100 | - | 100 | + |
| 10108 | 10 | 50 | ++ | 50 | - |
| 9828 | 11 | 100 | ++ | 100 | + |
| 10261 | 12 | 50 | - | 50 | - |
| 10523 | 13 | 50 | ++ | 50 | ++ |
| 10736 | 14 | 50 | ++ | 50 | ++ |
| 10778 | 14 | 50 | ++ | 50 | + |
| 10777 | 15 | 50 | ++ | 50 | + |
| 10779 | 15 | 50 | ++ | 50 | ++ |
| 10107 | 16 | 50 | ++ | 50 | ++ |
| 10669 | 17 | 50 | - | 50 | ± |
| 9851 | 18 | 100 | ++ | 100 | ++ |
| 9750 | 19 | 100 | n.m. | 100 | ± |
| 9852 | 19 | 100 | - | 100 | + |
| 10432 | 19 | 50 | - | 50 | + |
| 11141 | 20 | 50 | - | 50 | - |
| 10186 | 21 | 50 | ++ | 50 | - |
| 11091 | 22 | 50 | - | 50 | - |
| 11027 | 23 | 50 | ++ | 50 | + |
| 11444 | 24 | 50 | - | 50 | ± |
| 11459 | 26 | 50 | - | 50 | - |
| 11531 | 27 | 50 | ++ | 50 | ++ |
| 12535 | 28 | 50 | ++ | 50 | - |
| 11443 | 28 | 50 | ± | 50 | ± |
| 11441 | 29 | 50 | - | 50 | ± |
| 11442 | 30 | 50 | - | 50 | ± |

De nye forbindelser med formel I eller salter derav kan innføres i farmasøytiske preparater på vanlig måte ved hjelp av bæremidler eller eksipienser og sammenbindende midler i den grad det er nødvendig, og med eller uten ytterligere midler med medisinsk virkning.

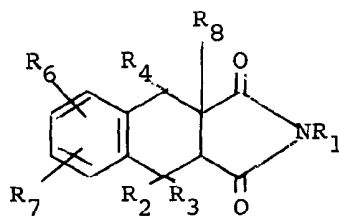
Oral administrering er mest hensiktsmessig i form av tabletter. Bæremidler omfatter inerte fortynningsmidler så som kalsiumsulfat eller kalsiumfosfat og/eller sprengmidler så som stivelse. Magnesiumstearat kan anvendes som smøremiddel. Den dose som den aktive bestanddel administreres i, kan variere over et stort område avhengig av pasientens alder, vekt og tilstand. Et egnet, oralt doseområde er generelt fra 5 - 500 mg. De farmasøytiske preparater kan hensiktsmessig tilberedes slik at de utgjør en dose innenfor disse områder enten som en enkel enhet, eller som flere enheter.

Forbindelsene fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved en hoved-fremgangsmåte som kan tilpasses for å oppnå det ønskede substitusjonsmønster.

Nøkkelmellomproduktet ved syntesen er imidet (III) som kan fremstilles fra anhydridet (II) eller den tilsvarende syre og det passende amin R_1NH_2 , f.eks. ved oppvarming ved forhøyede temperaturer



(II)



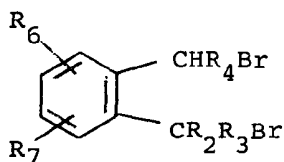
(III)

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 og R_8 har de ovenfor angitte betydninger.

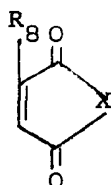
Anhydridet (II) kan fremstilles ved en koblingsreaksjon mellom et o-xylylendibromid (IV) og et maleinsyreanhydrid (V) ($X=O$) i nærvær av en sinkkatalysator aktivert med kobber og et oppløsningsmiddel så som dimetylformamid

139685

8



(IV)



(V)

Denne reaksjon kan utføres fortrinnsvis ved mellom 0°C og romtemperatur.

Alternativt kan imidet (III) erholdes direkte ved en tilsvarende kondensasjon av dibromidet (IV) og et maleimid (V) hvor $\text{X}=\text{NR}_1$ og R_1 har den ovenfor angitte betydning.

Imidet (III) kan omdannes til forbindelser med den generelle formel (I) ved reduksjon med et kompleks metallhydrid. Et særlig foretrukket reduksjonsmiddel er litiumaluminiumhydrid. Reduksjonen kan utføres ved oppvarming i et organisk løsningsmiddel ved tilbakeløpstemperatur.

De ønskede substituentene $\text{R}_1\text{-R}_4$ og $\text{R}_6\text{-R}_8$ kan være tilstede hele tiden, eller de kan innføres på hensiktsmessige stadier av syntesen ved vanlige kjemiske metoder.

Forbindelser hvor R_1 er forskjellig fra hydrogen, så som alkyl eller alkenyl, kan således f.eks. fremstilles fra forbindelser med den generelle formel (I) hvor R_1 er hydrogen, og standard alkyleringsmidler, f.eks. alkyl- eller allylhalogenider. Når R_1 betyr hydrogen, kan disse forbindelser fremstilles fra forbindelser hvor R_1 er benzyl, ved reduksjon, f.eks. med hydrogen under anvendelse av en palladiumbehandlet trekullkatalysator. Når R_1 betyr en karbamoylgruppe ($-\text{CONH}_2$), kan forbindelsene fremstilles fra forbindelsen hvor $\text{R}_1 = \text{H}$ ved omsetning med et alkali-metallcyanat og eddiksyre. Forbindelser hvor gruppen R_1 betyr H, kan omdannes til grupper hvor R_1 er forskjellig fra H, ved reduktiv alkylering med et keton som gir en slik gruppe R_1 .

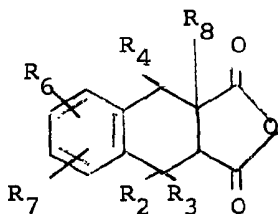
Substituentene R_6 eller R_7 (i ring A) kan innføres ved standard metoder fra aromatisk kjemi, som er velkjent for fagfolk. Således kan man nitrere en forbindelse hvor R_6 eller R_7 er hydrogen, for å danne en nitroforbindelse. Nitrogruppen kan reduseres til en aminogruppe, som ved diazotering og hydrolyse kan overføres til en hydroksygruppe. Sistnevnte kan så omdannes til en alkoksygruppe, f.eks. ved omsetning med et trialkyloks-

De nye forbindelser med formel I eller salter derav kan innføres i farmasøytiske preparater på vanlig måte ved hjelp av bæremidler eller eksipienser og sammenbindende midler i den grad det er nødvendig, og med eller uten ytterligere midler med medisinsk virkning.

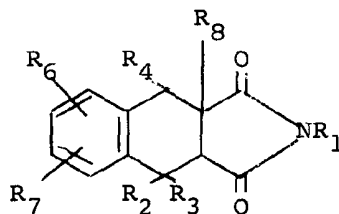
Oral administrering er mest hensiktsmessig i form av tabletter. Bæremidler omfatter inerte fortynningsmidler så som kalsiumsulfat eller kalsiumfosfat og/eller sprengmidler så som stivelse. Magnesiumstearat kan anvendes som smøremiddel. Den dose som den aktive bestanddel administreres i, kan variere over et stort område avhengig av pasientens alder, vekt og tilstand. Et egnet, oralt doseområde er generelt fra 5 - 500 mg. De farmasøytiske preparater kan hensiktsmessig tilberedes slik at de utgjør en dose innenfor disse områder enten som en enkel enhet, eller som flere enheter.

Forbindelsene fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved en hoved-fremgangsmåte som kan tilpasses for å oppnå det ønskede substitusjonsmønster.

Nøkkelmellomproduktet ved syntesen er imidet (III) som kan fremstilles fra anhydridet (II) eller den tilsvarende syre og det passende amin R_1NH_2 , f.eks. ved oppvarming ved forhøyede temperaturer.



(II)



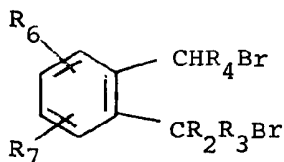
(III)

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 og R_8 har de ovenfor angitte betydninger.

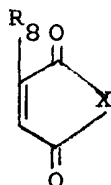
Anhydridet (II) kan fremstilles ved en koblingsreaksjon mellom et o-xylylendibromid (IV) og et maleinsyreanhydrid (V) ($X=O$) i nærvær av en sinkkatalysator aktivert med kobber og et oppløsningsmiddel så som dimetylformamid

139685

8



(IV)



(V)

Denne reaksjon kan utføres fortrinnsvis ved mellom 0°C og romtemperatur.

Alternativt kan imidet (III) erholdes direkte ved en tilsvarende kondensasjon av dibromidet (IV) og et maleimid (V) hvor $\text{X}=\text{NR}_1$ og R_1 har den ovenfor angitte betydning.

Imidet (III) kan omdannes til forbindelser med den generelle formel (I) ved reduksjon med et kompleks metallhydrid. Et særlig foretrukket reduksjonsmiddel er litiumaluminiumhydrid. Reduksjonen kan utføres ved oppvarming i et organisk løsningsmiddel ved tilbakeløpstemperatur.

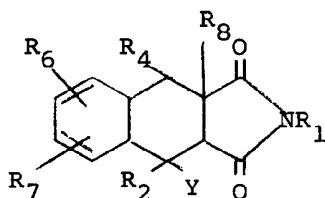
De ønskede substituentene $\text{R}_1\text{-R}_4$ og $\text{R}_6\text{-R}_8$ kan være tilstede hele tiden, eller de kan innføres på hensiktsmessige stadier av syntesen ved vanlige kjemiske metoder.

Forbindelser hvor R_1 er forskjellig fra hydrogen, så som alkyl eller alkenyl, kan således f.eks. fremstilles fra forbindelser med den generelle formel (I) hvor R_1 er hydrogen, og standard alkyleringsmidler, f.eks. alkyl- eller allylhalogenider. Når R_1 betyr hydrogen, kan disse forbindelser fremstilles fra forbindelser hvor R_1 er benzyl, ved reduksjon, f.eks. med hydrogen under anvendelse av en palladiumbehandlet trekullkatalysator. Når R_1 betyr en karbamoylgruppe ($-\text{CONH}_2$), kan forbindelsene fremstilles fra forbindelsen hvor $\text{R}_1 = \text{H}$ ved omsetning med et alkali-metallcyanat og eddiksyre. Forbindelser hvor gruppen R_1 betyr H, kan omdannes til grupper hvor R_1 er forskjellig fra H, ved reduktiv alkylering med et keton som gir en slik gruppe R_1 .

Substituentene R_6 eller R_7 (i ring A) kan innføres ved standard metoder fra aromatisk kjemi, som er velkjent for fagfolk. Således kan man nitrere en forbindelse hvor R_6 eller R_7 er hydrogen, for å danne en nitroforbindelse. Nitrogruppen kan reduseres til en aminogruppe, som ved diazotering og hydrolyse kan overføres til en hydroksygruppe. Sistnevnte kan så omdannes til en alkoksygruppe, f.eks. ved omsetning med et trialkyloksy-

sulfoniumklorid i nærvær av natriumhydrid, eller til en acyloksy-gruppe, f.eks. ved acylering, f.eks. med eddiksyreanhydrid i pyridin. Aminogruppen kan omdannes til en AlkSO_2NH -gruppe ved omsetning med et alkylsulfonylklorid, eller til en amid (AlkCONH -) gruppe ved omsetning med et anhydrid, så som eddiksyreanhydrid, eller med et acylklorid. Aminogruppen kan også omdannes til et halogenatom ved omsetning av diazoniumsaltet med det passende kobberhalogenid, f.eks. kobber(I)klorid. Omsetning av aminogruppen med et alkylklorformiat gir karbametet, som derefter gir en metylaminogruppe ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid. Man kan også omsette forbindelsen hvor R_6 er amino, med formaldehyd eller maursyre for å danne N,N -dimetylaminet og samtidig innføre en hydroksymetylgruppe ved R_7 . Forbindelser hvor R_6 eller R_7 er en acylgruppe kan fremstilles ved en Friedel-Crafts-reaksjon under anvendelse av aluminiumklorid og et acylhalogenid. Det resulterende keton kan derefter reduseres til den tilsvarende alkohol ($R_6 = \text{hydroksyalkyl}$). Ytterligere omdannelser omfatter omsetning av forbindelsene hvor R_7 er i alkylamino, med formaldehyd for å danne N -alkyl- N -hydroksyalkylforbindelsen, og fremstilling av forbindelsene, hvor R_6 og R_7 begge er nitro, ved direkte nitrering av forbindelsen hvor R_6 og R_7 er hydrogen. Andre standard omdannelser er illustrert i eksemplene.

Andre nyttige omdannelser kan oppnås i ring B fra bromimidet (VI) ($Y=\text{Br}$), som i sin tur erholdes fra imidet (III) og N -bromsuccinimid. Halogenet kan fortrenses ved behandling med sølvacetat for å danne imidet (VI) ($Y=\text{AcO}$ -) i to diastereoisomere former som kan reduseres som tidligere med et kompleks metallhydrid så som litiumaluminiumhydrid for å danne alkoholen (VII), hvor $R_2=\text{H}$

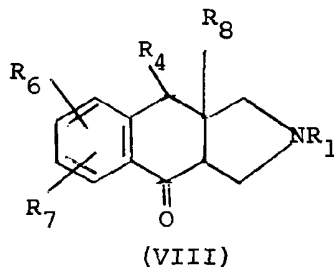
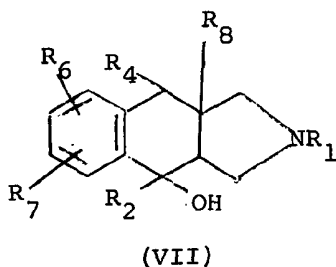


(VI)

Denne alkohol kan omdannes til et keton (VIII) ved standard oksydasjonsprosesser, f.eks. med Jones' reagens,

139685

10



Andre substituenten R_2 og R_3 kan derefter innføres ved vanlige metoder som omfatter angrep på karbonylfunksjonen, f.eks. med Grignard- eller organolitium-reagenser for å danne de nye forbindelser hvor R_2 er alkyl eller fenyl, og R_3 er hydroksey. Hydrogenolyse av hydrokseygruppen gir derefter forbindelser med den generelle formel (I) hvor R_2 og R_3 er alkyl eller fenyl.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Utgangsmateriale 1

1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksey-2,3-naftalen-dikarbokseylysyre, acetatester

En oppløsning av maleinsyreanhydrid (6 g) i dimetylformamid (100 ml) ble avkjølt til 0°C , og sinkstøv (1 g) og kobbersulfat (100 mg) ble tilsatt under omrøring. Da blandingen var oppvarmet til 20°C , ble en oppløsning av maleinsyreanhydrid (2 g) og α, α' -dibrom-3,4-dimetylphenol, acetatester (6,4 g) i dimetylformamid tilsatt dråpevis i løpet av 6 timer. Sinkstøv (200 mg) ble tilsatt hver time. Etter 18 timer ble blandingen filtrert gjennom "Hyflo", og filtratet ble hallet i vann (500 ml) og konsentrert HCl (10 ml). Oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat, og ekstrakten ble tørret og inndampet for å gi en brun olje som ga et blekgult, fast stoff ved utgnidning med etylacetat. Omkrystallisering fra vandig metanol ga farveløse prizmer med smp. 204°C .

Utgangsmateriale 2

N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-naftalen-dikarboksimid

En oppløsning av N-benzylmaleimid (5,5 g) i dimetylformamid (50 ml) ble avkjølt til 0°C , og sinkstøv (400 mg) ble tilsatt under omrøring. Da blandingen var oppvarmet til 20°C ble en oppløsning av

α, α' -dibrom-o-xylene (2,6 g) og N-benzylmaleimid (2 g) i dimetylformamid (15 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 6 timer. Sinkstøv (200 mg) ble tilsatt hver time. Etter 18 timer ble blandingen filtrert gjennom "Hyflo", og filtratet ble hellet i vann (250 ml). Det gule, oljeaktige, faste stoff ble ekstrahert med etylacetat, og den organiske fase ble vasket med saltoppløsning, tørret og inndampet for å gi en gul olje som krystalliserte ved utgnidning med eter. Omkrystallisasjon fra etylacetat ga farveløse mikrokrystaller med sm.p. $160,6^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 1

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, maleat

(a) 1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid

1,2,3,4-tetrahydro-2,3-naftalen-dikarboksylsyreanhydrid (1,5 g) ble behandlet med vandig metylamin (33%, 20 ml), og oppløsningen ble inndampet til tørrhet i vakuum. Det brune residuum ble oppvarmet ved 210°C i 10 minutter og avkjølt for å gi et fast stoff som krystalliserte fra lettbensin (k.p. $80-100^{\circ}\text{C}$) som farveløse klumper med sm.p. $146,1^{\circ}\text{C}$.

(b) 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, maleat

1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid (0,9 g) ble kontinuerlig ekstrahert fra et Soxhlet-apparat inn i en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (1 g) i tørr eter (130 ml). Etter 2 dager ble reaksjonsblandingen avkjølt, og overskudd av hydridet ble spaltet med vann. Eterlaget ble fraskilt, tørret (MgSO_4) og inndampet, og residuet ble omdannet til et maleat-salt med sm.p. 155°C .

Ved en lik fremgangsmåte ble de tilsvarende forbindelser fremstilt fra det tilsvarende anhydrid og det primære amin.

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-ol, sm.p. 228°C (EtOH).

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-isopropylbenz[f]isoindolin, maleat, sm.p. 205°C (MeOH/EtOAc).

2-benzyl-3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin, maleat, sm.p. 172° (EtOH/EtOAc).

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-fenetylbenz[f]isoindolin, hydroklorid, sm.p. 211°C (spaltn.) (MeOH/EtOAc).

2-[2-(dietylamino)etyl]-3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin, dimaleat, sm.p. 165°C (EtOH/EtOAc).

139685

12

2-[3-(dimetylamino)propyl]-3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin,
hydroklorid, sm.p. 273°C (MeOH/EtOAc).

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-benz[f]isoindolinetanol,
sm.p. 86°C (lettbensin k.p. 80-100°C).

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-propylbenz[f]isoindolin, maleat,
sm.p. 101°C (fra eter).

EKSEMPEL 2

2-etyl-3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin, maleat

(a) N-etyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-naftalen-dikarboksimid

1,2,3,4-tetrahydro-2,3-naftalen-dikarboksylysyreanhydrid
(2 g) ble oppløst i 70% vandig etylamin (30 ml), og oppløsningen
ble inndampet til tørrhet. Residuet ble oppvarmet ved 180°C i
10 minutter, og derefter avkjølt for å gi imidet med sm.p. 92 - 93°C
(lettbensin, k.p. 80 - 100°C).

(b) 2-etyl-3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin, maleat

En oppløsning av N-etyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,3-naftalen-
dikarboksimid (500 mg) i eter (50 ml) ble satt til en suspensjon
av litiumaluminiumhydrid (500 mg) i eter (100 ml). Etter oppvarming
under tilbakeløpskjøling natten over ble reaksjonsblandingen avkjølt,
og overskudd av hydrid ble spaltet med vann. Eteren ble fraskilt,
tørret (MgSO₄) og inndampet for å gi en farveløs olje som ble
omdannet til et maleatsalt med sm.p. 93°C (Et₂O/EtOAc).

EKSEMPEL 3

3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin, maleat

En oppløsning av 2-benzyl-3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]-
isoindolin (490 mg) fremstilt i henhold til eksempel 1 i etanol
(50 ml) ble hydrogenert i nærvær av 10% palladiumoksyd på kull-
katalysator (200 ml). Etter at den teoretiske volummengde hydrogen
var opptatt, ble katalysatoren og oppløsningsmidlet fjernet for å
etterlate en farveløs olje som krystalliserte ved henstand. Dette
ga et maleatsalt med sm.p. 158°C (EtOAc).

På samme måte ble 3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-endometanobenz-
[f]isoindolin, hydroklorid, sm.p. 266°C (fra MeO/EtOAc) fremstilt
fra 2-benzyl-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-endo-metanobenz[f]isoindolin.

EKSEMPEL 4

3a,4,9,9a-tetrahydro-2(3-metylbut-2-enyl)benz[f]isoindolin,
hydroklorid

En blanding av 3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin (1,6 g), dimetylallylbromid (1,5 g), kaliumkarbonat (1,6 g) og natriumjodid (1,5 g) i 2-butanon (50 ml) ble omrørt under tilbake-løpskjøling i 48 timer. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble residuet surgjort, vasket med etylacetat og derefter gjort basisk. Den basiske oppløsning ble ekstrahert tre ganger med eter, og ekstrakten ble tørret og inndampet for å gi en brun olje som krystalliserte ved henstand. Kromatografi på aluminiumoksyd (150 g Laporte "H") med cykloheksan/etylacetat (3:1) ga hovedproduktet som en gul olje som ble omdannet til et hydrokloridsalt. Omkrystallisasjon fra etylacetat ga farveløse mikrokrystaller med sm.p. 159°C.

EKSEMPEL 5

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-6-nitrobenz[f]isoindolin,hydroklorid

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, maleat (15 g) ble satt porsjonsvis til en omrørt blanding av konsentrert salpetersyre (38 ml) og konsentrert svovelsyre (19 ml) ved -20°C. Den ravfarvede oppløsning fikk oppvarmes til 10°C og ble derefter hullet på knust is, gjort basisk og ekstrahert med eter. Inndampning av den tørrede ekstrakt ga en ravfarvet olje som ble omdannet til et hydrokloridsalt med sm.p. 264°C (MeOH/EtOAc).

EKSEMPEL 6

6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin

En oppløsning av 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-6-nitrobenz-[f]isoindolin-hydroklorid (20 g) i metanol (450 ml), konsentrert saltsyre (5 ml) og etanol (50 ml) ble hydrogenert over 10% palladiumoksyd på trekullkatalysator (1 g). Etter at den teoretiske mengde hydrogen var absorbert, ble oppløsningsmiddel og katalysator fjernet. Residuet ble oppløst i natriumkarbonatoppløsning og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av den tørrede ekstrakt ga en ravfarvet olje som krystalliserte fra lettbensin (k.p. 80 - 100°C) som farveløse prizmer med sm.p. 143°C.

139685

14

EKSEMPEL 7

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-ol

Natriumnitritt (2,1 g) i vann (15 ml) ble satt dråpevis i løpet av 45 minutter til en omrørt oppløsning av 6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin (5 g) og konsentrert svovelsyre (5,5 ml) i vann (55 ml) ved temperaturer mellom -5 og 0°C og under nitrogen. Den gule oppløsning ble oppvarmet til 70°C, en oppløsning av konsentrert svovelsyre (36 ml) i vann (36 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 min., og temperaturen steg til 80°C i løpet av 30 minutter. Oppløsningen ble avkjølt, hellet i isvann og gjort basisk med ammoniumhydroksyd (150 ml). Det lysebrune bunnfall ble frafiltrert og krystallisert fra etanol for å gi blekgule plater med sm.p. 228°C.

EKSEMPEL 8

3a,4,9,9a-tetrahydro-2,3a-dimetylbenz[f]isoindolin, (-)di-p-toluoyl-tartrat, hemihydrat

(a) 1,2,3,4-tetrahydro-2-metyl-2,3-naftalen-dikarboksylysyre

En oppløsning av nydestillert citrakonsyreanhydrid (6,5 g) i dimetylformamid (75 ml) ble avkjølt til 0°C. Sink (1 g) og kobber(I)klorid (200 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur. En oppløsning av α,α' -dibrom-o-xylen (5 g) og citrakonsyreanhydrid (2 g) i dimetylformamid (50 ml) ble derefter tilsatt dråpevis i løpet av 7 timer. Ytterligere porsjoner sink (0,25 g) ble også tilsatt med en halv times mellomrom. Blandingene ble omrørt natten over, filtrert gjennom "Hyflo", hellet i vann (550 ml) og konsentrert saltsyre (5 ml), og ekstrahert med eter. Inndampning av de tørrede ekstrakter ga en brun gummi. Denne ble behandlet med 2N natriumhydroksyd, og oppløsningen ble vasket med etylacetat. Den vandige fase ble surgjort og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av de tørrede ekstrakter ga en brun gummi som ga farveløse mikrokrystaller, smeltepunkt 160°C, ved utgnidning med benzen.

(b) 1,2,3,4-tetrahydro-N,2-dimetyl-2,3-naftalen-dikarboksimid

1,2,3,4-tetrahydro-2-metyl-2,3-naftalen-dikarboksylysyre (0,9 g) ble oppløst i etanolisk metylamin (10 ml), og oppløsningen ble inndampet til tørrhet. Residuet ble oppvarmet ved 180°C inntil damputviklingen opphørte, og ble derefter avkjølt for å gi det

krystallinske imid med sm.p. 127,5°C.

(c) 3a,4,9,9a-tetrahydro-2,3a-dimetylbenz[f]isoindolin,
(-)di-p-toluoyltartrat, hemihydrat

En oppløsning av 1,2,3,4-tetrahydro-N,2-dimetyl-2,3-naftalen-dikarboksimid, (600 mg) i tørr tetrahydrofuran (25 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (400 mg) i tørr eter (100 ml). Etter oppvarming under tilbakeløpskjøling natten over ble reaksjonsblandingen avkjølt, og overskudd av hydridet ble spaltet med vann. Blandingen ble filtrert gjennom "Hyflo", og eterlaget ble fraskilt, tørret (MgSO₄) og inndampet for å gi en brun olje. En oppløsning av dette residuum i eter (15 ml) ble behandlet med (-)di-p-toluoylvinsyre (1 g) i eter (10 ml), og tilstrekkelig metanol ble tilsatt til å oppløse det resulterende klebrige, faste stoff. Et gulbrunt, mikrokrySTALLINSK, fast stoff ble utskilt ved henstand, sm.p. 141°C.

EKSEMPEL 9

3a,4,9,9a-tetrahydro-6-metoksy-2metylbenz[f]isoindolin, maleat

Trimetyloksosulfoniumklorid (282 mg) ble suspendert i tørr tetrahydrofuran (50 ml) inneholdende natriumhydrid (106 mg; 50% oljesuspensjon), og blandingen ble oppvarmet under forsiktig tilbakeløpsbehandling i en atmosfære av nitrogen i 3 timer. En oppløsning av 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-ol (400 mg) i tørr tetrahydrofuran (100 ml) ble raskt tilsatt, og oppvarming ble fortsatt under nitrogen natten over. Suspensjonen ble filtrert gjennom "Hyflo", og filtratet ble inndampet for å gi en brun gummi (500 mg). Kromatografi på aluminiumoksyd (Laporte grad "H") med etylacetat ga det basiske hovedprodukt som en gulaktig brun gummi (250 mg). En oppløsning av denne i eter ble behandlet med maleinsyre (135 mg) i eter for å danne farveløse mikrokrySTALLER med sm.p. 135°C.

EKSEMPEL 10

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-ol, acetat (ester)

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-ol (1 g), pyridin (5 ml) og eddiksyreanhydrid (13 ml) fikk stå ved romtemperatur i 72 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet, og den gjen-

værende gummi ble destillert ved 0,1 torr for å gi et blekgult, krystallinsk, fast stoff med sm.p. 57°C.

EKSEMPEL 11

N-(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)metan-
sulfonamid

En blanding av 6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]-isoindolin (1 g), metansulfonylchlorid (1 ml), pyridin (5 ml) og benzen (25 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 1 1/2 time. Oppløsningsmidlet ble fradekantert, og det oljeaktige residuum ble oppløst i vann, ekstrahert med kloroform, gjort basisk med bikarbonat og ekstrahert påny med kloroform. Inndampning av den tørrede ekstrakt ga et gulbrunt, fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat for å gi gulbrune mikrokrystaller med sm.p. 171°C.

EKSEMPEL 12

(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)acetamid,
acetat, hemihydrat

6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin (1 g) ble oppløst i eddiksyreanhydrid (2 ml), og den ravfarvede oppløsning ble inndampet til tørrhet. Omkrystallisering av residuet fra etylacetat ga farveløse mikrokrystaller med sm.p. 103°C.

EKSEMPEL 13

6-klor-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, maleat

6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin (7,2 g) i konsentrert saltsyre (10 ml) og vann (10 ml) ble avkjølt til 0°C, og en oppløsning av natriumnitritt (2,4 g) i vann (5 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 - 15 minutter mens temperaturen ble holdt under 5°C ved tilsetning av knust is.

Den kolde oppløsning ble under omrøring satt langsomt til en kald oppløsning av kobber(I)klorid (6,5 g) i konsentrert saltsyre (20 ml), og ble derefter oppvarmet til romtemperatur. Etter oppvarming til 60°C ble blandingen ekstrahert med dikloretan (2 x 30 ml), og den organiske fase ble tørret og inndampet for å gi en brun gummi (12 g). Denne ble behandlet med 5N natriumhydroksyd-oppløsning (150 ml), og suspensjonen ble ekstrahert med eter (2 x 40 ml). Inndampning av den tørrede ekstrakt efterlot en flyktig, brun olje (5,8 g) som ble oppløst i etylacetat og behandlet med en varm oppløsning av maleinsyre (3 g) i etylacetat (25 ml).

Avkjøling ga maleatsaltet som gulbrune mikrokrystaller med et sm.p. 137°C.

EKSEMPEL 14

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-karbamidsyre, etylester, hydroklorid

En oppløsning av 6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin (1 g) i tørr benzen (30 ml) ble satt dråpevis i løpet av 1 time til en omrørt oppløsning av etylklorformiat (0,6 ml) i tørr benzen (100 ml) som kokte under tilbakeløpskjøling. Etter ytterligere 2 timer ble blandingen avkjølt, og bunnfallet (1,4 g) ble frafiltrert og omkrySTALLISERT fra metanol/etylacetat for å gi hydrokloridsaltet som gulbrune mikrokrystaller med sm.p. 173°C.

Ved en lik fremgangsmåte ble 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-6-(metylamino)benz[f]isoindolin omdannet til 3a,4,9,9a-tetrahydro-N,2-dimetylbenz[f]isoindolin-6-karbamidsyre, etylester, (-)di-p-toluoyltartrat, sm.p. 143°C (etylacetat).

EKSEMPEL 15

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-6-(metylamino)benz[f]isoindolin

En oppløsning av 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-karbamidsyre, etylester (1 g) i tørr eter (30 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (300 mg) i tørr eter (100 ml). Etter oppvarming under tilbakeløpskjøling natten over ble overskudd av reduksjonsmiddel spaltet med vann, blandingen ble filtrert gjennom "Hyflo", og filtratet ble tørret og inndampet for å etterlate et farveløst, fast stoff med sm.p. 96 - 99°C. OmkrySTALLISASJON fra bensin (60 - 80) ga farveløse krySTALLBUNTER, sm.p. 101°C.

Ved en lik fremgangsmåte ble 3a,4,9,9a-tetrahydro-N,2-dimetylbenz[f]isoindolin-6-karbamidsyre, etylester omdannet til 6-(dimetylamino)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, sm.p. 62°C.

EKSEMPEL 16

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4 α -ol(a) 1,2,3,4-tetrahydro-1 α -hydroksy-N-metyl-2,3-naftalendikarboksimid

En oppløsning av 1,2,3,4-tetrahydro-1 α -hydroksy-2,3-naftalen-dikarboksylysreanhydrid (800 mg) i etanolisk metylamin (25 ml) ble inndampet til tørrhet, og residuet ble pyrolysert ved 180°C inntil bobling opphørte. Den brune olje krystalliserte ved avkjøling for å gi gule mikrokrystaller (800 mg). Omkrystallisasjon fra etanol ga imidet som farveløse mikrokrystaller, sm.p. 162°C.

(b) 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4 α -ol

En oppløsning av 1,2,3,4-tetrahydro-1 α -hydroksy-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid (500 mg) i tetrahydrofuran (25 ml) og eter (10 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litium-aluminiumhydrid (300 mg) i eter (100 ml), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling natten over. Overskudd av reduksjonsmiddel ble spaltet med vann, og den organiske fase ble fradekantert, tørret, og inndampet for å etterlate en farveløs olje (400 mg). Krystallisasjon fra kald eter ga aminet som farveløse mikrokrystaller, sm.p. 123 - 125°C.

EKSEMPEL 17

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4 β -ol(a) 1-brom-1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid

N-bromsuccinimid (33 g) ble satt porsjonsvis til en omrørt oppløsning av 1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid (27 g) og benzoylperoksyd (3 krystaller) i karbontetraklorid (250 ml) ved tilbakeløpstemperatur. Etter 2 timer ble blandingen avkjølt, succinimidet ble frafiltrert, og filtratet ble inndampet. Krystallisasjon av det oljeaktige residuum fra metanol ga fløtefarvede mikrokrystaller, sm.p. 134°C.

(b) 1- β -acetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid

1-brom-1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-2,3-naftalendikarboksimid (18 g) og sølvacetat (12 g) i iseddik (100 ml) ble holdt i mørket og omrørt ved romtemperatur natten over. Oppløsningen ble filtrert, og filtratet ble hallet på is (300 g) og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av de tørrede ekstrakter og utgning av residuet med etanol ga farveløse mikrokrystaller (7 g), sm.p. 134°C. Fraksjonert

139685

krystallisasjon fra etanol ga α -acetatet (3,2 g), sm.p. 161°C, og fra moderlutene, det rå β -acetat (3,8 g), sm.p. 110 - 140°C.

(c) 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4 β -ol

En oppløsning av det ovennevnte rå 1 β -acetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-2,3-naftalendikarboksimid (2,5 g) i tørr eter (20 ml) og tørr tetrahydrofuran (15 ml) ble satt dråpevis til en omrørt, under tilbakeløpskjøling kokende suspensjon av litium-aluminiumhydrid (2,4 g) i tørr eter (90 ml). Etter 2 timer ble overskudd av reduksjonsmiddel spaltet med fortynnet saltsyre, og den vandige fase ble fraskilt, vasket med eter og gjort basisk. Emulsjonen ble filtrert gjennom "Hyflo", og filtratet ble ekstrahert med etylacetat. Inn dampning av de tørrede ekstrakter etterlot et fløtefarvet, fast stoff (1,4 g). To omkrystallisasjoner fra etylacetat ga farveløse mikrokrystaller, sm.p. 173 - 175°C.

EKSEMPEL 18

3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-ekso-metano-2-metylbenz[f]isoindolin, maleat

(a) 1,2,3,4-tetrahydro-1,4,ekso-metano-2,3,-naftalendikarboksylysyre-anhydrid

1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-2,3-naftalen-trans-dikarboksylysyre (10 g) ble omrørt og oppvarmet ved 260°C i 1 time under redusert trykk. Ved avkjøling ble det krystallinske residuum og sublimatet forenet og omkrystallisert 2 ganger fra etylacetat for å gi farveløse mikrokrystaller, sm.p. 159°C (blanding av ekso- og endo-isomerer ved tynnskiktkromatografi). Kromatografering av blandingen (2,5 g) på silikagel (100 g) med etylacetat ga den hurtigereløpende ekso-isomer som farveløse mikrokrystaller, sm.p. 149°C. Omkrystallisasjon fra petroleter (80 - 100) ga farveløse, fnokkdannende fjær, sm.p. 155°C.

(b) 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-ekso-metano-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid

1,2,3,4-tetrahydro-1,4,-ekso-metano-2,3-naftalen-dikarboksylysyreanhydrid (400 mg) ble oppløst i etanolisk metylamin (10 ml), og oppløsningen ble inndampet til tørrhet. Residuet ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling natten over i toluen (100 ml) under anvendelse av et Dean-Start-apparat. Blandingene ble avkjølt, filtrert, og filtratet inndampet for å etterlate et fløtefarvet,

139685

fast stoff. Omkrystallisasjon fra metanol ga farveløse nåler, sm.p. 146°C.

(c) 3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-ekso-metano-2-metylbenz[f]isoindolin, maleat

En oppløsning av 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-ekso-metano-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid (400 mg) i tørr eter (30 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (350 mg) i tørr eter (100 ml) og oppvarmet til tilbakeløpstemperatur. Etter 4 timer ble overskudd av hydridet spaltet med vann. Eteren ble fraskilt, tørret og inndampet for å etterlate en farveløs gummi. Denne ble oppløst i eter (20 ml) og behandlet med en oppløsning av maleinsyre (200 mg) i eter (20 ml) for å gi farveløse mikrokrystaller, sm.p. 184°C.

EKSEMPEL 19

3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-endo-metano-2-metylbenz[f]isoindolin, hydroklorid

En oppløsning av 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-endo-metano-N-metyl-2,3-naftalen-dikarboksimid (1,2 g) i tørr tetrahydrofuran (25 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (500 mg) i tørr eter (120 ml) og oppvarmet til tilbakeløpstemperatur. Etter 5 timer ble blandingen avkjølt, og overskudd av hydridet ble spaltet med vann. Eterlaget ble fraskilt, tørret og inndampet for å etterlate en farveløs olje som ble oppløst i etylacetat (100 ml) og behandlet med eterisk hydrogenklorid. Oppløsningen ble inndampet, og residuet ble utgnidd med aceton for å gi farveløse mikrokrystaller, sm.p. 262°C.

De følgende forbindelser ble fremstilt på samme måte:

2-etyl-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-endo-metanobenz[f]isoindolin, (-)di-p-toluoyltartrat (sm.p. 152°C) (EtOAc).

2-benzyl-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-endo-metanobenz[f]isoindolin, sm.p. 71,5°C.

EKSEMPEL 20

3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-endo-metanobenz[f]isoindolin-2-karboksamid

En oppløsning av 3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-endo-metanobenz[f]isoindolin (600 mg) og natriumcyanat (2 g) i iseddik (3 ml) og

vann (40 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 dager. Avkjøling ga farveløse plater, som igjen ga farveløse mikrokrystaller med sm.p. 205°C etter omkrystallisering fra benzen.

EKSEMPEL 21

7-(dimetylamino)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-
metanol

En oppløsning av 6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz-[f]isoindolin (4 g) i formaldehyd (15 ml; 36%) og maursyre (15 ml; 98%) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 24 timer, og oppløsningsmidlet ble derefter fjernet ved destillasjon. Det oljeaktige residuum ble gjort basisk med natriumhydroksyd (5N) og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av de tørrede ekstrakter ga en gummi (4 g) som ble kromatografert på aluminiumoksyd (80 g Laporte "H"). Eluering med etylacetat ga produktet som en farveløs gummi som krystalliserte ved henstand. Omkrystallisasjon fra lett petroleter (k.p. 60 - 80°C) ga farveløse klumper, sm.p. 106°C.

EKSEMPEL 22

3a,4,9,9a-tetrahydro- α ,2-dimetylbenz[f]isoindolin-6-metanol

(a) metyl(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)keton

En oppslemning av 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]-isoindolin, hydroklorid (6,5 g) i kokende acetylklorid (60 ml) ble i løpet av 10 minutter satt til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (13 g) i karbontetraklorid (200 ml). Etter omrøring natten over ble reaksjonsblandingen spaltet med is/HCl, og den vandige fase ble fraskilt, vasket med eter og gjort basisk. Ekstrahering med etylacetat ga en brun gummi som krystalliserte fra lett petroleum (k.p. 40 - 60°C) som farveløse mikrokrystaller, sm.p. 55°C.

(b) 3a,4,9,9a-tetrahydro- α ,2-dimetylbenz[f]isoindolin-6-metanol

Metyl(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)-keton (2 g) i tørr eter (20 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (500 mg) i tørr eter (100 ml). Blandingen ble omrørt under tilbakeløpskjøling i 2 timer, avkjølt, og overskudd av hydrid ble spaltet med vann. Den organiske fase ble fraskilt, tørret og inndampet for å etterlate et farveløst, fast stoff som ble omkrystallisert fra lett petroleum (k.p. 40 - 60°C) for å gi kvadratiske plater med sm.p. 73 - 83°C.

139685

22

EKSEMPEL 23

2-[metyl(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)amino]-
etanol

6-(dimetylamino)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-benz[f]-isoindolin (2 g) i vandig formaldehyd (25 ml; 36%) ble holdt ved 70°C i 3 dager. Blandingen ble derefter gjort basisk og ekstrahert med eter. Inndampning av de tørrede ekstrakter etterlot en ravfarvet gummi, som ble filtrert nedover gjennom en aluminiumoksydkolonne (60 g; Laporte "H") med etylacetat for å gi den i tittelen angitte forbindelse som en ravfarvet gummi. Krystallisasjon av denne fra lett petroleum (k.p. 40 - 60°C) ga farveløse mikrokrystaller, sm.p. 84°C.

EKSEMPEL 24

3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin-2-karboksamid

3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin (1,2 g) og natriumcyanat (6 g) i iseddik (6 ml) og vann (80 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 dager. Avkjøling ga farveløse nåler som omkrystallisert fra benzen for å gi farveløse mikrokrystaller, sm.p. 182°C.

EKSEMPEL 25

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-5,7-dinitrobenz[f]isoindolin, hydroklorid

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, hydroklorid (10 g) ble satt til rykende salpetersyre (30 ml) og rykende svovelsyre (35 ml) under omrøring, mens temperaturen ble holdt under 40°C. Etter omrøring i 1 time ble blandingen hullet på is, gjort basisk og ekstrahert med eter. Under inndampning av de tørrede ekstrakter ble et fast stoff utskilt og ble frafiltrert. Inndampning av filtratet etterlot en brun gummi som ble kromatografert på aluminiumoksyd (275 g; Laporte "H") med etylacetat for å gi den i tittelen angitte forbindelse som en lysebrun gummi. Behandling av denne i eter med eterisk HCl ga et gulbrunt, fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat for å gi farveløse mikrokrystaller, sm.p. 232°C.

EKSEMPEL 26

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-6,7-dinitrobenz[f]isoindolin

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, hydroklorid

vann (40 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 dager. Avkjøling ga farveløse plater, som igjen ga farveløse mikrokrystaller med sm.p. 205°C etter omkrystallisering fra benzen.

EKSEMPEL 21

7-(dimetylamino)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-
metanol

En oppløsning av 6-amino-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin (4 g) i formaldehyd (15 ml; 36%) og maursyre (15 ml; 98%) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 24 timer, og oppløsningsmidlet ble derefter fjernet ved destillasjon. Det oljeaktige residuum ble gjort basisk med natriumhydroksyd (5N) og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av de tørrede ekstrakter ga en gummi (4 g) som ble kromatografert på aluminiumoksyd (80 g Laporte "H"). Eluering med etylacetat ga produktet som en farveløs gummi som krystalliserte ved henstand. Omkrystallisasjon fra lett petroleter (k.p. 60 - 80°C) ga farveløse klumper, sm.p. 106°C.

EKSEMPEL 22

3a,4,9,9a-tetrahydro- α ,2-dimetylbenz[f]isoindolin-6-metanol

(a) metyl(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)keton

En oppslemning av 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, hydroklorid (6,5 g) i kokende acetylklorid (60 ml) ble i løpet av 10 minutter satt til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (13 g) i karbontetraklorid (200 ml). Etter omrøring natten over ble reaksjonsblandingen spaltet med is/HCl, og den vandige fase ble fraskilt, vasket med eter og gjort basisk. Ekstrahering med etylacetat ga en brun gummi som krystalliserte fra lett petroleum (k.p. 40 - 60°C) som farveløse mikrokrystaller, sm.p. 55°C.

(b) 3a,4,9,9a-tetrahydro- α ,2-dimetylbenz[f]isoindolin-6-metanol

Metyl(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)keton (2 g) i tørr eter (20 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (500 mg) i tørr eter (100 ml). Blandingen ble omrørt under tilbakeløpskjøling i 2 timer, avkjølt, og overskudd av hydrid ble spaltet med vann. Den organiske fase ble fraskilt, tørret og inndampet for å etterlate et farveløst, fast stoff som ble omkrystallisert fra lett petroleum (k.p. 40 - 60°C) for å gi kvadratiske plater med sm.p. 73 - 83°C.

129685

EKSEMPEL 23

2-[metyl(3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-6-yl)amino]-
etanol

6-(dimetylamino)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-benz[f]-isoindolin (2 g) i vandig formaldehyd (25 ml; 36%) ble holdt ved 70°C i 3 dager. Blandingen ble derefter gjort basisk og ekstrahert med eter. Inndampning av de tørrede ekstrakter etterlot en ravfarvet gummi, som ble filtrert nedover gjennom en aluminiumoksydkolonne (60 g; Laporte "H") med etylacetat for å gi den i tittelen angitte forbindelse som en ravfarvet gummi. Krystallisasjon av denne fra lett petroleum (k.p. 40 - 60°C) ga farveløse mikrokrytaller, sm.p. 84°C.

EKSEMPEL 24

3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin-2-karboksamid

3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin (1,2 g) og natriumcyanat (6 g) i iseddik (6 ml) og vann (80 ml) ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 dager. Avkjøling ga farveløse nåler som omkrystallisert fra benzen for å gi farveløse mikrokrytaller, sm.p. 182°C.

EKSEMPEL 25

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-5,7-dinitrobenz[f]isoindolin, hydroklorid

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, hydroklorid (10 g) ble satt til rykende salpetersyre (30 ml) og rykende svovelsyre (35 ml) under omrøring, mens temperaturen ble holdt under 40°C. Etter omrøring i 1 time ble blandingen hullet på is, gjort basisk og ekstrahert med eter. Under inndampning av de tørrede ekstrakter ble et fast stoff utskilt og ble frafiltrert. Inndampning av filtratet etterlot en brun gummi som ble kromatografert på aluminiumoksyd (275 g; Laporte "H") med etylacetat for å gi den i tittelen angitte forbindelse som en lysebrun gummi. Behandling av denne i eter med eterisk HCl ga et gulbrunt, fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat for å gi farveløse mikrokrytaller, sm.p. 232°C.

EKSEMPEL 26

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-6,7-dinitrobenz[f]isoindolin

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin, hydroklorid

(10 g) ble satt til rykende salpetersyre (30 ml) og rykende svovelsyre (35 ml) under omrøring, mens temperaturen ble holdt under 40°C. Etter omrøring i 1 time ble blandingen hullet på is, gjort basisk og ekstrahert med eter. Under inndampning av de tørrede ekstrakter ble det utskilt et fast stoff som ble frafiltrert og omkrystallisert fra cykloheksan for å gi farveløse mikrokrySTALLER, sm.p. 122°C.

EKSEMPEL 27

4-(3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin-2-yl)-4'-fluorbutyrofenon,
hydroklorid

3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin, hydroklorid (4 g), kaliumkarbonat (6 g), natriumjodid (3 g) og α -klor-p-fluorbutyrofenon (6 g) i 2-butanon (100 ml) ble omrørt under tilbakeløpskjøling i 3 dager. Uoppløst, fast stoff ble frafiltrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble oppløst i etylacetat, og oppløsningen ble ekstrahert fullstendig med 5N saltsyre. De samlede ekstrakter ble gjort basiske og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av de tørrede ekstrakter etterlot en mørkebrun olje som ble kromatografert på aluminiumoksyd (150 g; Laporte "H") med cykloheksan/etylacetat (2:1) for å gi den i tittelen angitte forbindelser som en lærbrun gummi. En oppløsning av denne i eter ble behandlet med eterisk HCl, og det resulterende bunnfall ble krystallisert fra metanol/etylacetat for å gi gulbrune mikrokrySTALLER, sm.p. 200°C.

EKSEMPEL 28

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-4-fenylbenz[f]isoindolin

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-4-fenylbenz[f]isoindolin-4-ol (1,2 g) i etanol (25 ml) fremstilt i henhold til eksempel 29, og konsentrert saltsyre (2 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfærisk trykk over 10% palladiumoksyd på trekullkatalysator (1 g). Etter at opptagelsen av hydrogen har opphørt, ble katalysator og oppløsningsmiddel fjernet for å etterlate et farveløst, klebrig, fast stoff. Dette ble oppløst i vann (20 ml), gjort basisk med fortynnet, vandig natriumhydroksyd og ekstrahert flere ganger med etylacetat. Inndampning av de tørrede ekstrakter etterlot et farveløst, fast stoff, som ble omkrystallisert fra lett petroleum (k.p. 40 - 60°C) for å gi farveløse mikrokrySTALLER med sm.p. 123 - 126°C.

139685

På samme måte ble det fremstilt 3a,4,9,9a-tetrahydro-2,4-dimetylbenz[f]isoindolin, (-)di-p-toluoyltartrat, sm.p. 145°C (EtOAc) fra 3a,4,9,9a-tetrahydro-2,4-dimetylbenz[f]isoindolin-4-ol.

EKSEMPEL 29

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-4-fenylbenz[f]isoindolin-4-ol

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4-on (2 g) fremstilt i henhold til eksempel 34 i tørr tetrahydrofuran (50 ml) ble satt dråpevis til en omrørt oppløsning av fenylmagnesiumbromid (4,4 g) i tørr eter (50 ml). Etter omrøring under tilbakeløpskjøling natten over, ble blandingen spaltet ved tilsetning av en mett, vandig oppløsning av ammoniumklorid. Den organiske fase ble fraskilt, tørret og inndampet for å etterlate et gulbrunt, fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat ga et farveløst, fjæraktig, fast stoff med sm.p. 180°C.

EKSEMPEL 30

3a,4,9,9a-tetrahydro-2,4-dimetylbenz[f]isoindolin-4-ola) 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4-on

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4-ol (4 g) i aceton (100 ml) ble behandlet med Jones' reagens [fra kromtrioksyd (7 g), vann (50 ml) og konsentrert svovelsyre (6,1 ml)] (40 ml) ved 10°C ved omrøring. Etter 2 timer ble oppløsningen gjort basisk med 5N natriumhydroksydoppløsning (60 ml), og det faste stoff ble filtrert og vasket godt med etylacetat. Den organiske fase ble skilt fra filtratet, vasket med vann, tørret og inndampet for å etterlate en lysebrun olje (3,5 g). Destillasjon ga en farveløs olje, k.p. 120°C ved 0,1 torr. (-)di-p-toluoyltartratsaltet hadde sm.p. 145°C (fra etylacetat).

b) 3a,4,9,9a-tetrahydro-2,4-dimetylbenz[f]isoindolin-4-ol

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metylbenz[f]isoindolin-4-on (500 mg) i tørr tetrahydrofuran (25 ml) ble behandlet med omrøring ved -50°C under nitrogen med en 2,18 M oppløsning av metyllitium i eter (7 ml). Etter 18 timer ble oppløsningen spaltet med en mett, vandig oppløsning av ammoniumklorid. Den organiske fase ble fraskilt, tørret og inndampet for å etterlate en rød gummi, som krystalliserte ved henstand. Omkrystallisering fra lett petroleum (k.p. 60 - 80°C) ga farveløse mikrokrystaller, sm.p. 110°C.

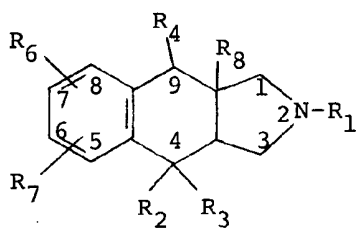
EKSEMPEL 31

3a,4,9,9a-tetrahydro-2-[2-(o-metoksyfenoksy)-1-metyl-etyl]benz[f]-isoindolin

3a,4,9,9a-tetrahydrobenz[f]isoindolin (1 g) og 1-(o-metoksyfenoksy)-2-propanon (1 g) i etanol (50 ml) ble hydrogenert over 5% platina på trekullkatalysator (500 mg) ved romtemperatur og atmosfærisk trykk. Katalysator og oppløsningsmiddel ble fjernet for å etterlate en lærbrun gummi som ble kromatografert på aluminiumoksyd (75 g; Laporte "H") med cykloheksan/etylacetat (2:1) for å gi en farveløs gummi som krystalliserte ved henstand. Omkrystallisering fra lett petroleum (k.p. 40-60°C) ga farveløse mikrokrytaller, smp. 71-73°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive isoindolinderivater med den generelle formel (I):



(I)

og ugiftige, farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, hvor

R_1 betyr et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet alkylgruppe (C_1-C_6) som kan være substituert med hydrokso-, alkokso-, aryl-, aryloksy-, aroyl-, amino-, alkylamino- eller dialkylaminogrupeer, eller betyr en alkenyl- (C_2-C_6), karbamoyl- eller alkylkarbamoylgruppe,

R_2 betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe (C_1-C_6), en hydroksygruppe, eller en fenylgruppe; eller er bundet sammen med R_4 for å danne en metylenbro;

R_3 betyr et hydrogenatom, en (C_1-C_6) alkylgruppe eller en fenylgruppe;

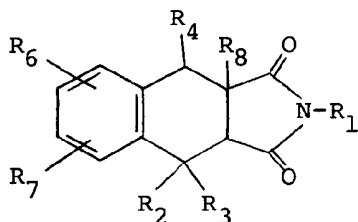
R_4 betyr et hydrogenatom eller en hydroksygruppe eller sammen med R_2 en metylenbro;

R_6 og R_7 , som kan være like eller forskjellige, betyr en eller flere grupper valgt fra hydrogen, alkyl, hydroksy, hydroksyalkyl, alkoksy, acyloksy, halogen, nitro eller en gruppe med formelen $-NR_9R_{10}$, hvor R_9 og R_{10} , som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen, alkyl, hydroksyalkyl, alkylsulfonfyl, acyl eller alkoksykarbonyl; og

R_8 betyr hydrogen eller alkyl (C_1-C_6),

k a r a k t e r i s e r t v e d :

(A) reduksjon av et imid med formel III:



(III)

hvor R_1-R_4 og R_6-R_8 har de ovenfor angitte betydninger, eller

(B) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er hydroksyalkyl, foretas en reduksjon av en forbindelse med formel III hvor R_6 eller R_7 er acyl; eller

(C) for fremstilling av forbindelser hvor R_4 er hydroksy, foretas en omsetning av en forbindelse med formel III med N-bromsuccinimid, fortrenngning av halogenet og reduksjon av en hvilken som helst av de to diastereoisomere former;

(D) for fremstilling av forbindelser hvor R_2 er alkyl eller fenyl og R_3 er hydroksy, foretas en omsetning av en forbindelse med formel I hvor R_2 og R_3 sammen betyr en ketofunksjon, med et Grignard- eller organolitiumreagens;

eventuelt med påfølgende omdannelse av gruppene R_1-R_4 og R_6-R_8 til andre grupper med de angitte betydninger; hvorved

- a) for fremstilling av forbindelser med formel I, hvor R_1 er alkyl eller alkenyl, foretas en alkylering eller alkenylering av en forbindelse med formel I, hvor R_1 betyr hydrogen; eller
- b) for fremstilling av forbindelser hvor R_1 betyr et hydrogenatom, foretas en debenzylering av den tilsvarende forbindelse hvor R_1 er benzyl; eller
- c) for fremstilling av forbindelser hvor R_1 betyr karbamoyl ($-\text{CONH}_2$), foretas en omsetning av forbindelsen hvor R_1 er hydrogen med et alkalimetallcyanat under sure betingelser; eller
- d) for fremstilling av forbindelser hvor R_1 er alkyl eller alkenyl, som kan være substituert som angitt ovenfor, foretas en reduktiv alkylering av forbindelsen hvor R_1 er hydrogen med et tilsvarende keton eller et aldehyd; eller
- e) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er nitro, foretas en nitrering av en forbindelse hvor R_6 og R_7 er hydrogen; eller
- f) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er amino, foretas en reduksjon av den tilsvarende forbindelse hvor minst én av dem er nitro; eller
- g) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er hydrokxy, foretas diazotering og hydrolysering av den tilsvarende forbindelse hvor minst én av dem er amino; eller
- h) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er alkoksy, foretas en alkylering av den tilsvarende hydrokxyforbindelse; eller
- i) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er acyloksy, foretas en acylering av den tilsvarende hydrokxyforbindelse; eller
- j) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er alkylsulfonylamino, foretas en omsetning av den tilsvarende aminoforbindelse med et alkylsulfonylchlorid; eller
- k) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er acylaminogrupeer (AlkCONH-), foretas en omsetning av det tilsvarende amin med et acylchlorid eller et anhydrid; eller

l) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er halogen, foretas en omsetning av diazoniumforbindelsen fremstilt fra den tilsvarende aminoforbindelse, med et kobberhalogenid, eller

m) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 eller R_7 er alkylaminogrupeer, foretas en omsetning av den tilsvarende aminoforbindelse med et alkylklorformiat og reduksjon av det resulterende karbamat; eller

n) for fremstilling av forbindelser hvor R_6 er dialkylamino og R_7 er hydroksymetyl, foretas omsetning av forbindelsen hvor R_6 er amino og R_7 er hydrogen, med formaldehyd og maursyre; eller

o) for fremstilling av forbindelser hvor R_2 er alkyl eller fenyl og R_3 er hydrogen, foretas hydrogenolyse av den tilsvarende forbindelse hvor R_2 er alkyl eller fenyl og R_3 er hydroksy; eller

p) for fremstilling av forbindelser hvor R_9 er alkyl og R_{10} hydroksyalkyl, foretas omsetning av den tilsvarende forbindelse hvor R_9 og R_{10} betyr alkyl, med formaldehyd, idet nevnte omdannelser a) til p) utføres enten alene eller i kombinasjon; eventuelt i alle tilfeller med påfølgende omdannelse og/eller isolering av sluttproduktet i form av et ugiftig, farmasøytisk akseptabelt salt.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 3a,4,9,9a-tetrahydro-2-metyl-benz[f]isoindolin, karakterisert ved at det anvendes et utgangsmateriale hvor R_1 er eller omdannes til metyl, og R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 og R_8 er eller omdannes til hydrogen.