

400880



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6424/I

3700/RA/HW

Int. Cl.: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
FTALIMIDINA.

=====

Solicitante:

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

=====

Esta invención se relaciona con un
procedimiento para la producción de derivados de
ftalimidina.

En particular, esta invención se re-
laciona con un procedimiento para la producción de com-
puestos de fórmula Ia,

5

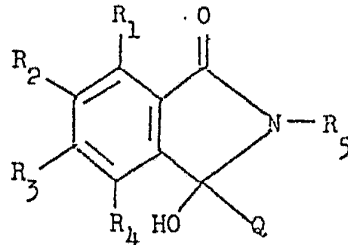
M-2

**POOR
QUALITY**

400880

- 2 -

600-6424/I



Ia

en donde R_1 significa hidrógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro o trifluorometilo,

R_2 significa hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluorometilo, nitro o amino,

5 R_3 significa hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluorometilo, nitro, amino, dialquilamino en donde cada alquilo independientemente es de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo,

10 R_4 significa hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo, o

R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , o R_3 y R_4 juntas significan metilenodioxi,

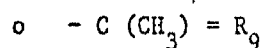
R_5 significa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, alilo, bencilo, 2-hidroxi etilo, N-metil-carbamoiloxietilo o carbetoximetilo,

15 Q significa
$$\begin{array}{c} R_6 \\ | \\ -C-R_7 \\ | \\ R_8 \end{array}$$

en donde cada una de R_6 y R_7 independientemente significa metilo o etilo, o juntas forman una cadena $-CH_2-$ de 4 a 6 átomos de carbono, y



R_8 significa metilo, vinilo o alilo,



en donde R_9 significa alquilo de

1 a 4 átomos de

carbono,

5

con la condición de que i) no más de dos de los símbolos R_1 a R_4 tengan un significado que no sea hidrógeno,

10

ii) cuando uno de los símbolos R_1 y R_3 es halógeno, el otro símbolo no sea halógeno,

iii) solamente uno de los símbolos R_1 y R_3 , o R_2 y R_4 sea alcoxi,

15

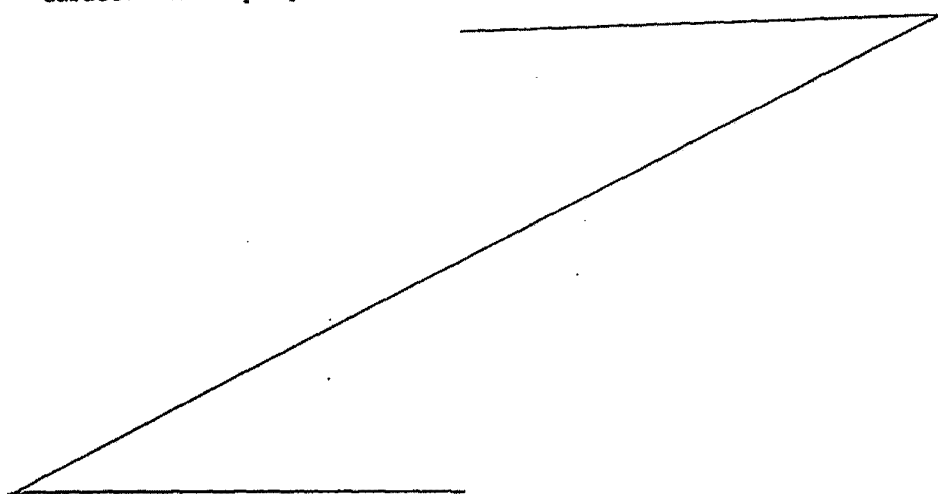
iv) no se encuentren dos grupos trifluorometilo en átomos de carbono adyacentes,

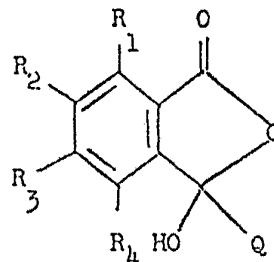
v) solamente uno de los símbolos R_2 y R_3 sea nitro o amino,

vi) cuando R_1 a R_5 son hidrógeno entonces Q no sea butilo terc,

20

caracterizados porque se trata un compuesto de fórmula II,





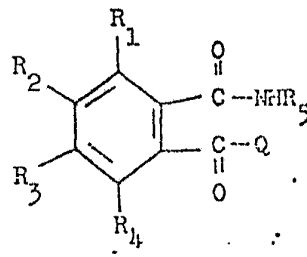
II

en donde R_1 a R_4 y Q tienen los significados
arriba indicados,

con un haluro de ácido inorgánico en un disolvente orgánico
inerte, y se reacciona el aducto resultante con una amina de
fórmula R_5NH_2 , en donde R_5 tiene el significado arriba
indicado.

En el procedimiento el haluro de ácido
inorgánico convenientemente es bromuro o cloruro de tionilo o
pentacloruro de fósforo, y el disolvente orgánico inerte con-
venientemente es benceno, éter o dicloruro de metileno. La re-
acción se lleva a cabo preferentemente sin separación del aducto,
a una temperatura de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo. Los períodos
de reacción son de aprox. 1 a 3 horas, bajo las condiciones prefe-
ridas aprox. 2 horas. La temperatura usada y el disolvente parti-
cular no son críticos.

Los compuestos de fórmula Ia también existen en la
forma tautomérica de estructura Iat,

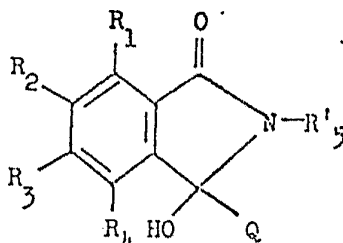
Iat

en donde R_1 a R_5 y Q tienen los significados arriba indicados,
pero con el fin de simplificar la descripción sólo se usará la
fórmula Ia. Deberá de entenderse que ambas formas tautoméricas
quedan incluidas en el alcance de la presente invención.



Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula Ia',



Ia'

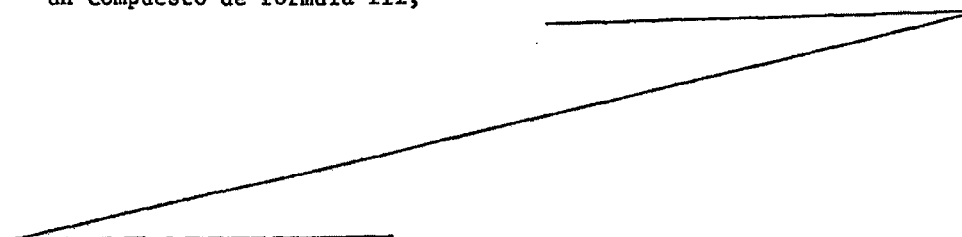
5 en donde R_1 a R_4 y Q tienen los significados arriba indicados, y

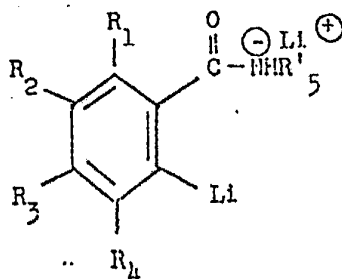
R_5' es metilo o fenilo,

con una base fuerte tal como hidróxido de potasio o de sodio, en un alcohol mono- o dihidrico acuoso, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o glicol etilénico. Los períodos de reacción adecuados son de 50°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, preferentemente la temperatura de reflujo. Los períodos de reacción normales son aprox. 12 a 72 horas, bajo las condiciones preferidas 18 a 40 horas. La mezcla de la reacción se acidifica luego con un ácido mineral concentrado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula II, con la excepción del compuesto en donde R_1 a R_4 son hidrógeno y Q es butilo terc., son nuevos.

20 Los compuestos resultantes de fórmula II pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula Ia' pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula III,



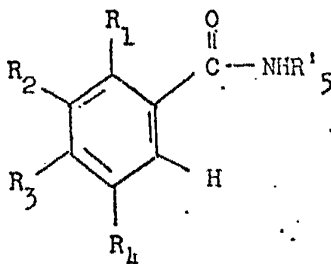


III

en donde R_1 a R_5 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula $Q-CO-X$, en donde Q tiene el significado arriba indicado y X significa cloro o bromo, en un disolvente orgánico inerte y en ausencia de oxígeno, y luego se hidroliza el producto de la reacción.

En el procedimiento el disolvente convenientemente es éter dietílico, tetrahydrofurano, hexano o heptano. La reacción se lleva a cabo preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte, p.ej. bajo nitrógeno, helio o argón. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de -60 a $-40^\circ C$, preferentemente a -55 a $-45^\circ C$. Los períodos de reacción son de aprox. 1 a 3 horas, bajo las condiciones preferidas aprox. 2 horas. La hidrólisis puede efectuarse en una forma convencional, preferentemente con cloruro de amonio acuoso. La temperatura usada y el disolvente particular usado no son críticos.

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula V,



V

en donde R_1 a R_4 y R_5 tienen los significados arriba indicados, con un alcano de litio de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, tetrahydrofurano, hexano o heptano, y en ausencia de oxígeno, preferentemente



bajo un gas inerte, p.ej. nitrógeno, helio o argón. Las temperaturas de reacción adecuadas son de -70 a 20°C.

Todos los compuestos preparados mediante los procedimientos arriba indicados pueden recuperarse y purificarse usando las técnicas convencionales, tal como la cristalización.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, los compuestos son conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula Ia poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad hipnótica sedativa/calman-
te menor, demostrada, p.ej., por experimentos con ratones a los que se les aplica el compuesto y se someten a ensayo de acuerdo con el experimento de 30 palabras adjetivas, básicamente tal como descrito por Irwin, S. (Gordon Research Conference, Medicinal Chemistry, 1959) y Chen (Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs, Williams and Wilkins, 1954), el experimento de los ataques inducidos químicamente, básicamente tal como descrito por Orloff et al. (Proc.Soc.Exp.Biol. 70, 254 [1949]), el experimento del reinducimiento del hexobarbital, en el que inmediatamente después de haber recuperado los animales su reflejo de erguimiento, que perdieron al aplicárseles el hexobarbital, se dice que ocurre el "reinducimiento" si los animales nuevamente pierden su reflejo de erguimiento, básicamente tal como descrito por Winter et al. (J.Pharmacol.Exp.Therap. 94, 7-11 [1948]), y el experimento de la pelea de ratones inducida por el shock, básicamente tal como descrito por Tedeschi et al. (J.Pharmacol.Exp.Therap. 125, 28-34 [1969]).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como hipnóticos sedativos/calman-^{total}tes menores. La dosificación diaria/inducida es alrededor de 60 a 3000 mg, aplicados convenientemente

400880

- 8 -

600-6424/I



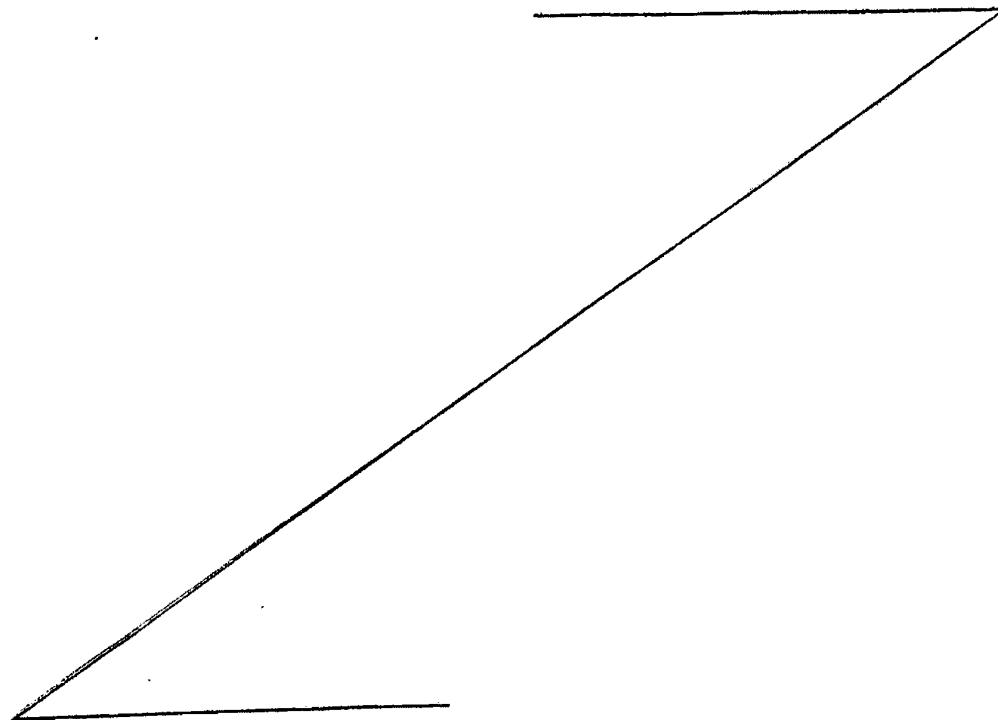
2 a 4 veces por día en forma de dosis única en la que la cantidad del compuesto activo es alrededor de 15 a 1500 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los siguientes son compuestos particularmente interesantes:

- 5 3-butilo terc.-3-hidroxi-2-metilftalimidina, 3-butilo terc.-3-hidroxi-5-metoxi-2-metilftalimidina, 3-butilo terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-metilftalimidina, 3-butilo terc.-2,5-dimetil-3-hidroxi-ftalimidina y 2-etil-5-metil-3-butilo terc.-3-hidroxi-ftalimidina.

10 Para los usos arriba indicados, los compuestos de fórmula Ia pueden aplicarse en forma de sal de metal alcalino. Tales formas de sal pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula Ia con una base tal como hidróxido de sodio, de potasio o de litio.

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia o una forma de sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula Ia, en asociación con un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Una forma farmacéutica adecuada es una cápsula conteniendo el compuesto activo.





EJEMPLO 1: 3-Butil terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-etilftalimidina

a) 3-Butil terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-fenilftalimidina

(compuesto de fórmula Ia', variante b) del procedimiento)

En un matraz provisto de un agitador, embudo de gotas,
5 condensador y tubo para introducción de gas, mantenido bajo una
atmósfera de nitrógeno, se colocan 50 g (0,216 molécula-gramo) de
4-clorobenzanilida y 1,0 litro de tetrahydrofurano. La mezcla se
enfria a -60°C, y se añaden por gotas 318 cc (0,475 molécula-gramo)
de n-butilo-litio (al 15 % en hexano), manteniéndose la tempera-
10 tura entre -50° y -60°C. Una vez finalizada la adición, la mezcla
se agita a -60°C durante 2 horas y luego se añaden por gotas
25,99 g (0,216 molécula-gramo) de cloruro de pivaloilo en 200 cc
de tetrahydrofurano, manteniéndose la temperatura entre -50° y
-60°C. La mezcla se agita durante 2 horas a -60°C, se calienta a
15 -20°C y se trata con 200 cc de solución saturada de cloruro de
amonio. La mezcla se filtra, las capas se separan y la capa orgáni-
ca se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se eva-
pora. El sólido blanco resultante se tritura con éter para ob-
tener 3-butil terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-fenilftalimidina con un
20 P.F. de 198,5-200,5°C.

b) 3-Butil terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-fenilftalidina

(compuesto de fórmula II)

Una mezcla de 42 g (0,136 molécula-gramo) de 3-butil-
terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-fenilftalimidina, 50 g (0,720 molécula-

400880

- 10 -

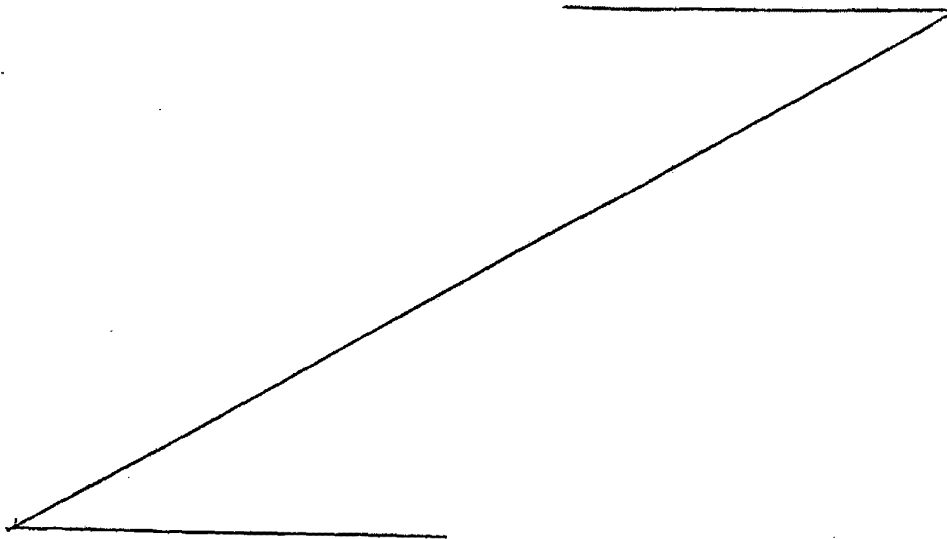
600-6424/I



gramo) de hidróxido de potasio, 300 cc de glicol etilénico y 150 cc de agua se calienta al reflujo durante 24 horas. Los disolventes se separan en vacío, se le añade agua al residuo y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla pastosa blanca se filtra y se recrystaliza de isopropanol/agua (1:1) para obtener 3-butyl terc.-5-cloro-3-hidroxi-ftálica con un P.F. de 160-161°C.

c) 3-Butyl terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-etilftalimidina
(compuesto de fórmula Ia)

Una mezcla de 4,09 g (0,016 molécula-gramo) de 3-butyl terc.-5-cloro-3-hidroxi-ftálica, 3 cc (0,04 molécula-gramo) de cloruro de tionilo y 100 cc de benceno se calienta al reflujo durante 2 horas. El disolvente se separa en vacío y el residuo se disuelve en 50 cc de éter y se añade a 25 g de una solución al 70% de etilamina en agua (0,26 molécula-gramo). La mezcla resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y los disolventes se separan en vacío. El sólido amarillo resultante se purifica mediante trituración con agua para obtener 3-butyl terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-etilftalimidina con un P.F. de 144-145°C.



EJEMPLO 2:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c), pero usando como material inicial 3-butilo terc.-3-hidroxiftálida en lugar de 3-butilo terc.-5-cloro-3-hidroxiftálida, y

- 5 a) metilamina,
b) alilamina,
c) bencilamina,
d) etanolamina,
e) N-metilcarbamoiloxietilamina, o

- 10 f) carbetoximetilamina,
en lugar de etilamina,

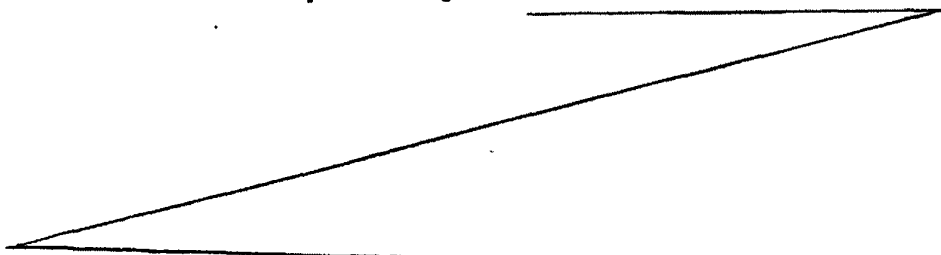
se obtienen los productos de fórmula Ia siguientes:

- a) 2-metil-3-butilo terc.-3-hidroxiftalimidina, RE. 166.8-167°C.,
b) 2-alil-3-butilo terc.-3-hidroxiftalimidina, P.F. 126-127°C,
15 c) 2-bencil-3-butilo terc.-3-hidroxiftalimidina, P.F. 172,5-173°C,
d) 2-(2-hidroxietil)-3-butilo terc.-3-hidroxiftalimidina, P.F. 121-124°C,
e) 3-butilo terc.-3-hidroxi-2-[(N-metil)carbamoiloxietil] ftalimidina,
P.F. 98°C (descomp.), o
f) 3-butilo terc.-2-carbetoximetil-3-hidroxiftalimidina,
20 P.F. 140-141°C,

respectivamente.

EJEMPLO 3:

Procedimiento en forma análoga al Ejemplo 1 c) y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes,
25 se obtienen los compuestos siguientes:



400880

- 12 -

600-6424/I



- a) 3-butyl terc.-3-hidroxi-5-metoksi-2-metilftalimidina,
P.F. 165-166,5°C,
- b) 3-butyl terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-metilftalimidina, P.F. 192°C,
- c) 3-butyl terc.-7-cloro-3-hidroxi-2-metilftalimidina, P.F.
5 202,5-203,5°C,
- d) 3-butyl terc.-3-hidroxi-2-fenilftalimidina, P.F. 165-165,5°C,
- e) 3-butyl terc.-5-fluoro-3-hidroxi-2-metilftalimidina, P.F.
165-167°C,
- f) 3-butyl terc.-3-hidroxi-2-metil-5-fenilftalimidina, P.F.
10 202-203°C,
- g) 3-butyl terc.-5-dimetilamino-3-hidroxi-2-metilftalimidina,
P.F. 178-183°C,
- h) 3-butyl terc.-3-hidroxi-6-metoksi-2-metilftalimidina,
P.F. 140,5-141,5°C,
- 15 i) 3-butyl terc.-2,5-dimetil-3-hidroxi-2-metilftalimidina, P.F. 167°-
169 °C,
- j) 3-butyl terc.-5,6-dicloro-3-hidroxi-2-metilftalimidina,
P.F. 195,5-196,5°C,
- k) 3,5-bis(butyl terc.)-3-hidroxi-2-metilftalimidina, P.F.
20 182,5-183,5°C,
- l) 3-butyl terc.-5-etil-3-hidroxi-2-metilftalimidina, P.F.
136-137°C,
- m) 3-butyl terc.-5-cloro-2-etil-3-hidroxi-2-metilftalimidina, P.F.
144-145°C,
- 25 n) 3-butyl terc.-4,5-dimetoksi-3-hidroxi-2-metilftalimidina,
P.F. 150-151,5°C,
- o) 3-butyl terc.-3-hidroxi-2-metil-5-nitroftalimidina,
- p) 5-amino-3-butyl terc.-3-hidroxi-2-metilftalimidina,
- q) 3-butyl terc.-3-hidroxi-2-metil-5,6-metilenodioxiftalimidina,



- r) 3-butyl-terc.-3-hidroxi-5-metoxi-2-metilftalimidina,
 - s) 3-butyl-terc.-3-hidroxi-2-etil-5-metilftalimidina,
 - t) 3-butyl-terc.-2-etil-5-metoxi-3-hidroxiftalimidina, P.F. 180-182°C,
 - u) 3-butyl-terc.-2-etil-3-hidroxi-5-metilftalimidina, P.F. 143-144°C,
 - 5 v) 3-butyl-terc.-3-hidroxi-2-propilftalimidina, P.F. 134-135°C, o
 - w) 3-butyl-terc.-3-hidroxi-2-isopropilftalimidina, P.F. 160-161.5°C,
- respectivamente.

EJEMPLO 4: (compuestos de fórmula II)

- Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 b) y empleando
- 10 materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes,
- se obtienen los compuestos siguientes:
- a) 3-butyl terc.-3-hidroxi-5-metoxi-ftálida,
 - b) 3-butyl terc.-5-cloro-3-hidroxi-ftálida,
 - c) 3-butyl terc.-7-cloro-3-hidroxi-ftálida,
 - 15 d) 3-butyl terc.-3-hidroxi-ftálida,
 - e) 3-butyl terc.-5-fluoro-3-hidroxi-ftálida,
 - f) 3-butyl terc.-3-hidroxi-5-fenil-ftálida,
 - g) 3-butyl terc.-5-dimetilamino-3-hidroxi-ftálida,
 - h) 3-butyl terc.-3-hidroxi-6-metoxi-ftálida,
 - 20 i) 3-butyl terc.-2,5-dimetil-3-hidroxi-ftálida,
 - j) 3-butyl terc.-5,6-dicloro-3-hidroxi-ftálida,
 - k) 3,5-bis(butyl terc.)-3-hidroxi-ftálida,
 - l) 3-butyl terc.-5-etil-3-hidroxi-ftálida,
 - m) 3-butyl terc.-5-cloro-3-hidroxi-ftálida,
 - 25 n) 3-butyl terc.-4,5-dimetoxi-3-hidroxi-ftálida,
 - o) 3-butyl terc.-3-hidroxi-5- ó 6-nitro-ftálida,
 - p) 5- ó 6-amino-3-butyl terc.-3-hidroxi-ftálida,
 - q) 3-butyl terc.-3-hidroxi-5,6-metilenodioxo-ftálida,

400880

- 14 -

600-6424/I



- r) 3-butil terc.-3-hidroxi-7-metoxi-ftálida,
 s) 3-butil terc.-3-hidroxi-4,7-bis(trifluorometil)-ftálida,
 t) 3-butil terc.-4-metil-3-hidroxi-ftálida,
 u) 3-butil terc.-3-hidroxi-4-metoxi-ftálida,
 5 v) 3-(1-[1,1-ciclopentametileno]etil)-3-hidroxi-ftálida,
 w) 3-(1,1-dimetil-3-butenil)-5-cloro-3-hidroxi-ftálida,
 x) 3-hidroxi-3-isopropenil-5-cloro-ftálida,
 y) 3-(1-[1,1-ciclohexametileno]etil)-3-hidroxi-ftálida,
 z) 3-(1-etil-2-metilpropil)-3-hidroxi-ftálida,
 10 z') 3-hidroxi-3-(1-metilciclopentil)-ftálida, o
 z'') 3-hidroxi-3-(1,1,2-trimetilalil)-ftálida, respectivamente.

EJEMPLOS 5 y 6:

Tabletas y cápsulas adecuadas para aplicación oral

Tabletas y cápsulas conteniendo los ingredientes abajo
 15 indicados se preparan mediante las técnicas convencionales y están
 indicadas para usarse como hipnóticos sedativos/calmanes menores
 a una dosis de una tableta o cápsula 2 a 4 veces por día.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>	
		<u>tableta</u>	<u>cápsula</u>
20	3-Butilo terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-metil-ftalimidina	25	25
	Tragacanto	10	-
	Lactosa	222,5	275
	Almidón de maíz	25	-
	Talco	15	-
25	Estearato de magnesio	2,5	-

EJEMPLOS 7 y 8:Suspensión estéril para inyección y suspensión líquida oral

Las composiciones farmacéuticas siguientes se formulan con la cantidad indicada de agente activo usando las técnicas convencionales. La suspensión inyectable y la suspensión líquida oral representan formulaciones que pueden usarse como dosis únicas y pueden aplicarse como hipnóticos sedativos/calmanes menores. La suspensión inyectable está indicada para aplicarse una vez al día, mientras que la suspensión líquida oral está indicada para aplicación 2 a 4 veces por día para tal uso.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>	
		<u>suspensión inyectable estéril</u>	<u>suspensión líquida oral</u>
	3-Butilo terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-metil-ftalimidina	25	25
	Carboximetilcelulosa sódica, U.S.P.	1,25	12,5
15	Metilcelulosa	0,4	-
	Polivinilpirrolidona	5	-
	Lecitina	3	-
	Alcohol bencílico	0,01	-
	Silicato de magnesio y aluminio	-	47,5
20	Aromatizante	-	Q.S.
	Colorante	-	Q.S.
	Metilparabeno, U.S.P.	-	4,5
	Propilparabeno, U.S.P.	-	1,0
	Polisorbato 80 (p.ej. Tween 80), U.S.P.	-	5
25	Solución de sorbita al 70 %, U.S.P.	-	2.500
	Agente regulador para ajustar el pH a la estabilidad deseada	Q.S.	Q.S.
	Agua	para inyección Q.S. hasta 1 cc	Q.S. hasta 5 cc

400880

- 16 -

600-6424/I



EJEMPLOS 9 y 10:

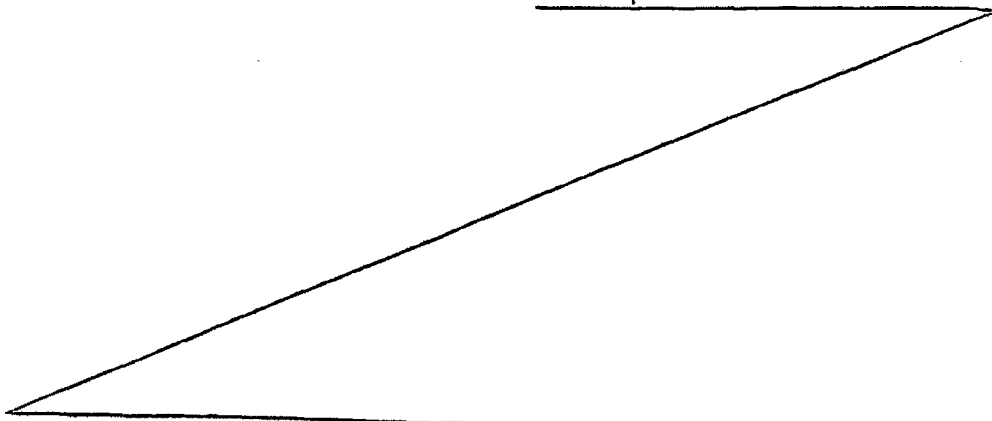
Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 5 y 6, pero usando en lugar de 3-butilo terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-metil-ftalimidina

- 5 a) 3-butilo terc.-3-hidroxi-2-metilftalimidina,
b) 3-butilo terc.-3-hidroxi-5-metoxi-2-metilftalimidina,
c) 3-butilo terc.-2,5-dimetil-3-hidroxi-ftalimidina, o
d) 3-butilo terc.-2-etil-3-hidroxi-5-metilftalimidina,
- 10 pueden prepararse tabletas y cápsulas que están indicadas para usarse como hipnóticos sedativos/calmanes menores a una dosis de una tableta o cápsula 2 a 4 veces por día.

EJEMPLOS 11 y 12:

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 8, pero usando en lugar de 3-butilo terc.-5-cloro-3-hidroxi-2-metil-ftalimidina

- 15 a) 3-butilo terc.-3-hidroxi-2-metilftalimidina,
b) 3-butilo terc.-3-hidroxi-5-metoxi-2-metilftalimidina,
c) 3-butilo terc.-2,5-dimetil-3-hidroxi-ftalimidina, o
d) 3-butilo terc.-2-etil-3-hidroxi-5-metilftalimidina,
- 20 se preparan suspensiones inyectables y suspensiones líquidas orales, que están indicadas para usarse como hipnóticos sedativos/calmanes menores a una dosis de una tableta o cápsula 2 a 4 veces por día.



400880

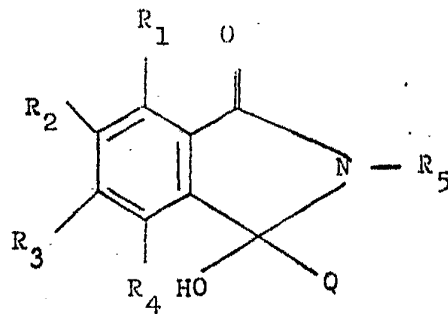


-17-

N O T A.-

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 invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, Ser. no. 126.272, de fecha de 19 de marzo de 1.971, acogiéndose 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 OBTENCION DE DERIVADOS DE FTALIMIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la obtención de derivados de ftalimidina, de fórmula Ia,



Ia

en donde R₁ significa hidrógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro o trifluorometilo, R₂ significa hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluorometilo, nitro o amino, R₃ significa hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, trifluorometilo, nitro, amino, dialquilamino

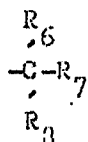
mg

400880



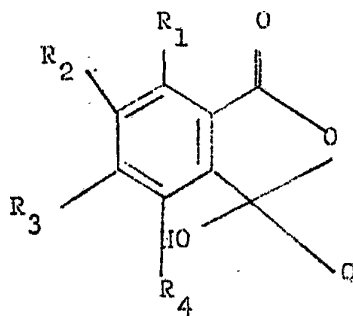
en donde cada alquilo independientemente es de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo, R_4 significa hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo, o R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , o R_3 y R_4 juntas significan metilenodioxo, R_5 significa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, alilo, bencilo, 2-hidroxi etilo, N-metil-carbamoi-loxi etilo o carbetoxi metilo, Q significa

10



en donde cada una de R_6 y R_7 independientemente significa metilo o etilo, o juntas forman una cadena $-CH_2-$ de 4 a 6 átomos de carbono, y R_8 significa metilo, vinilo o alilo, o $-C(CH_3) = R_9$ en donde R_9 significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que i) no más de dos de los símbolos R_1 a R_4 tengan un significado que no sea hidrógeno, ii) cuando uno de los símbolos R_1 y R_3 es halógeno, el otro símbolo no sea halógeno, iii) solamente uno de los símbolos R_1 y R_3 , o R_2 y R_4 sea alcoxi, iv) no se encuentren dos grupos trifluorometilo en átomos de carbono adyacentes, v) solamente uno de los símbolos R_2 y R_4 sea nitro o amino, vi) cuando R_1 a R_5 son hidrógeno entonces Q no sea butilo terc, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula II,

25



30

mc

**POOR
QUALITY**

400880

-19-



5 en donde R_1 a R_4 y Q tienen los significados arriba indicados, con un haluro de ácido inorgánico, en un disolvente orgánico inerte, y se reacciona el aducto resultante con una amina de fórmula R_5NH_2 , en donde R_5 tiene el significado arriba indicado, convenientemente a una temperatura de $0^{\circ}C$ a la temperatura de reflujo.

2a.- Procedimiento para la obtención de derivados de ftalimidina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado.

10 Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

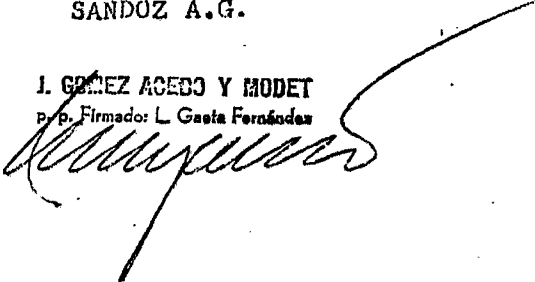
11 JUL. 1974

Madrid,

SANDOZ A.G.

J. GÓMEZ ACEDO Y MODET

p. p. Firmado: L. Gasta Fernández



mg