

405621



F.C. 5-5-75

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6447

3700/RA/HP

Int. Cl. CO7D

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE
ISOINDOL.

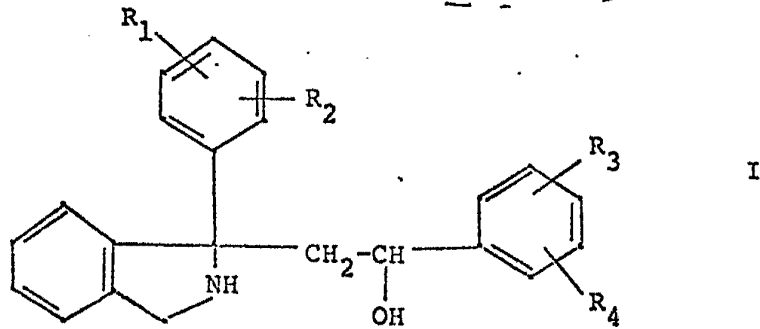
Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

Esta invención se relaciona con un
procedimiento para preparar derivados de isoindol.

El proceso de esta invención propor-
ciona particularmente compuestos de fórmula I,

POOR
QUALITY

405621



en donde cada una de

R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, y cada una de

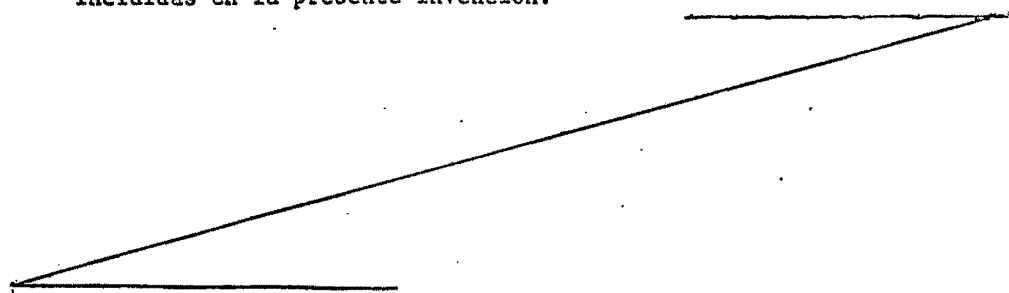
5

R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo,

10

con la condición de que cuando cada una de R_3 y R_4 significa un grupo trifluorometilo, estos grupos no se encuentren en átomos de carbono adyacentes.

15 Los compuestos de fórmula I poseen dos átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, existen como isómeros ópticos, a saber d_1d_2 , d_1l_2 , d_2l_1 y l_1l_2 , como mezclas racémicas, a saber d_1d_2 / l_1l_2 y d_1l_2 / d_2l_1 , y como mezclas diaestereoisoméricas, a saber d_1d_2 / d_1l_2 y l_1l_2 / d_2l_1 . Todas las formas quedan incluidas en la presente invención.

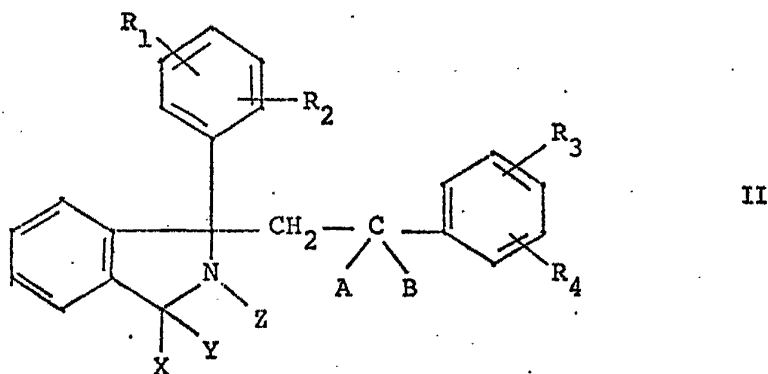


405621



600-6447

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula II,



en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados,

5

A significa un grupo hidroxí y

B significa un átomo de hidrógeno, o

A y B junto con el átomo de carbono al que están

ligadas significan el grupo carbonilo >C=O , y

10

X significa un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono e

Y y Z juntas significan un segundo enlace entre los

átomos de carbono y nitrógeno a los que están

ligadas respectivamente, o

15

X e Y junto con el átomo de carbono al que están

ligadas significan el grupo carbonilo >C=O y

Z significa un átomo de hidrógeno,

con diborano, en un disolvente orgánico inerte.



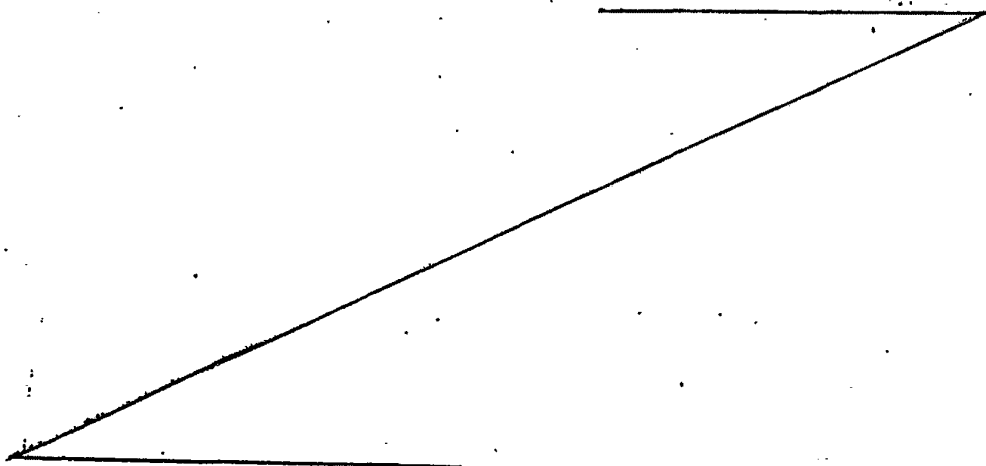
405621

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 0° a 80°C, preferentemente 20 a 30°C, y los disolventes adecuados incluyen los hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno, o los éteres tales como éter dietílico, tetra-
5 hidrofurano y dioxano, preferentemente tetrahidrofurano. El tiempo de reacción puede variar, p.ej., de 1 a 5 horas.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos de fórmula I
10 pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional y viceversa. Si se desea, las mezclas racémicas y diaestereoisoméricas de los compuestos de fórmula I pueden separarse en las formas individuales mediante las técnicas convencionales. Deberá notarse que cuando se emplea un compuesto de
15 fórmula II en donde CAB significa carbonilo, resulta una mezcla isomérica particular. Cuando se emplean otros compuestos de fórmula II, la forma del producto final depende de la forma del material inicial.

Preferentemente se emplea un compuesto de fórmula II
20 en donde CAB significa carbonilo y X significa alcoxi.

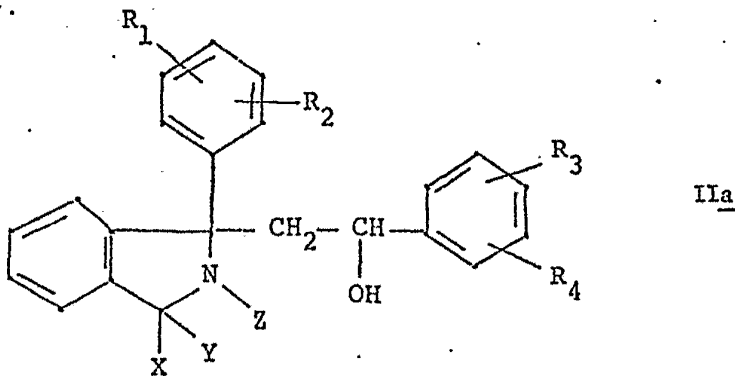
Los compuestos de fórmula II, empleados como materiales iniciales, pueden producirse mediante procedimientos caracterizados porque



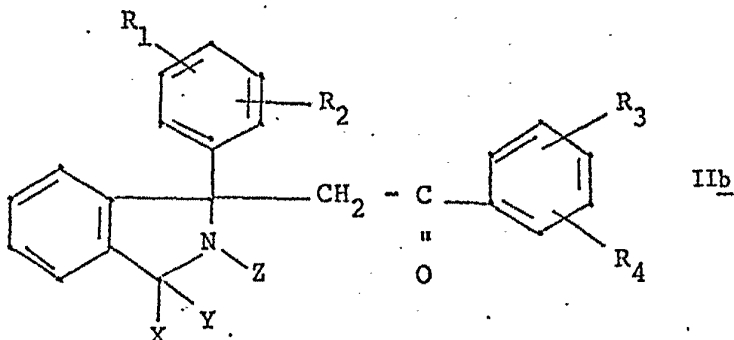


405621

(i) se produce un compuesto de fórmula IIa,



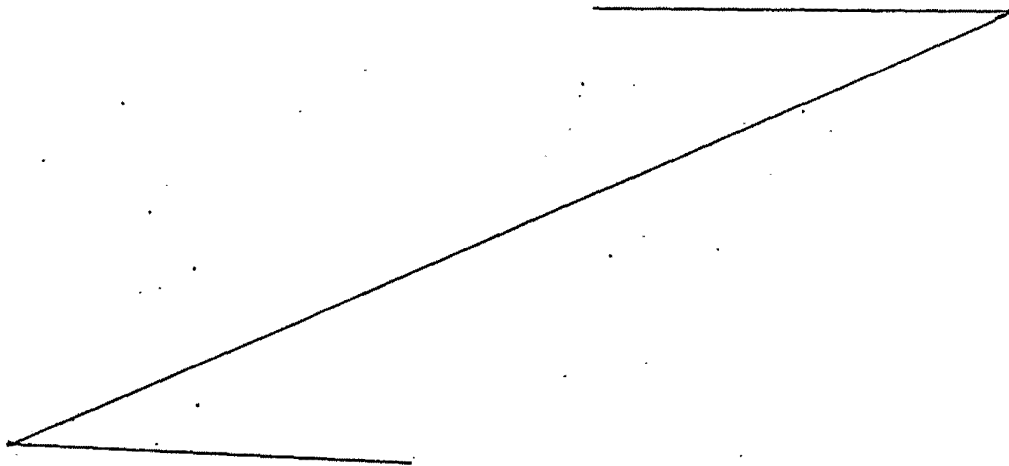
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y y Z tienen los significados arriba indicados, mediante reducción de un compuesto de fórmula IIb,

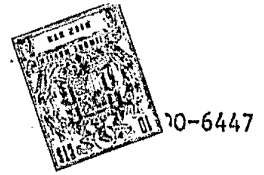


5

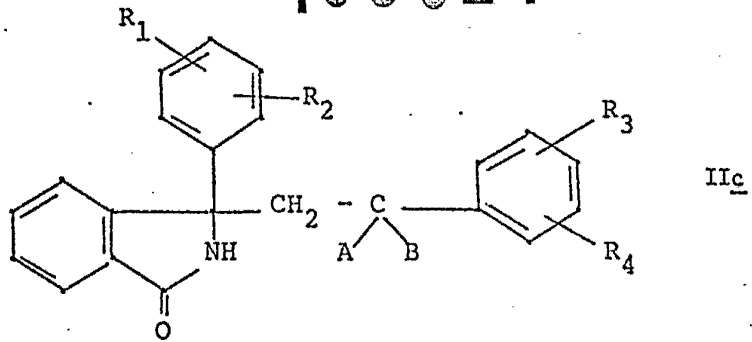
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y y Z tienen los significados arriba indicados, con un agente de reducción de hidruro de metal alcalino, en un disolvente orgánico inerte,

o (ii) se produce un compuesto de fórmula IIc,

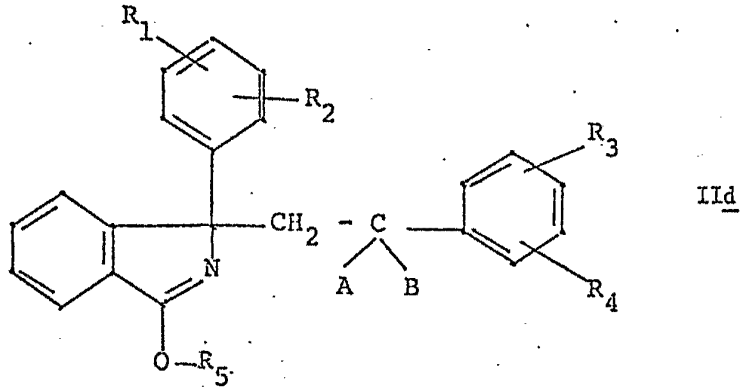




405621



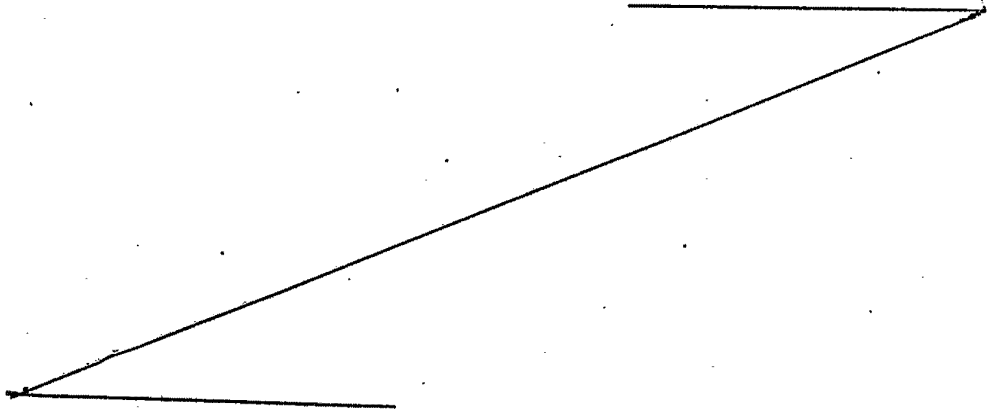
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A y B tienen los significados arriba indicados, mediante hidrólisis ácida de un compuesto de fórmula II_d,



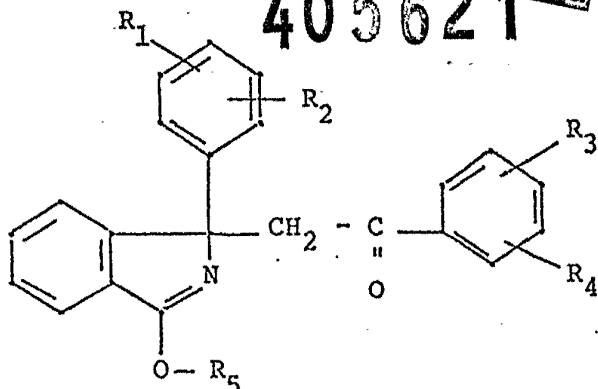
5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A y B tienen los significados arriba indicados, y R_5 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en un disolvente orgánico inerte,

o (iii) se produce un compuesto de fórmula II_e,

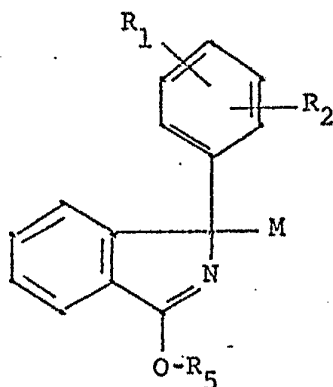


405621



IIe

en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados arriba indicados, mediante reacción de un compuesto de fórmula III,



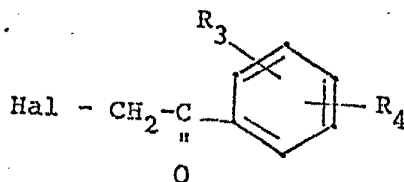
III

en donde R₁, R₂ y R₅ tienen los significados arriba indicados, y

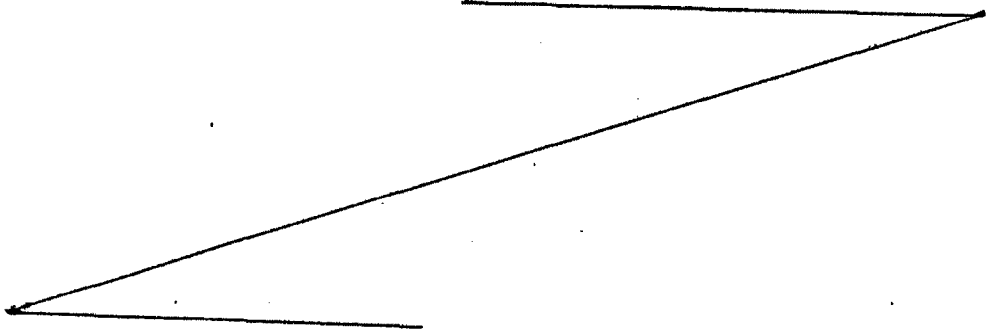
5

M significa un átomo de metal alcalino,

con un compuesto de fórmula IV,



IV





405621

en donde R_3 y R_4 tienen los significados arriba
indicados, y

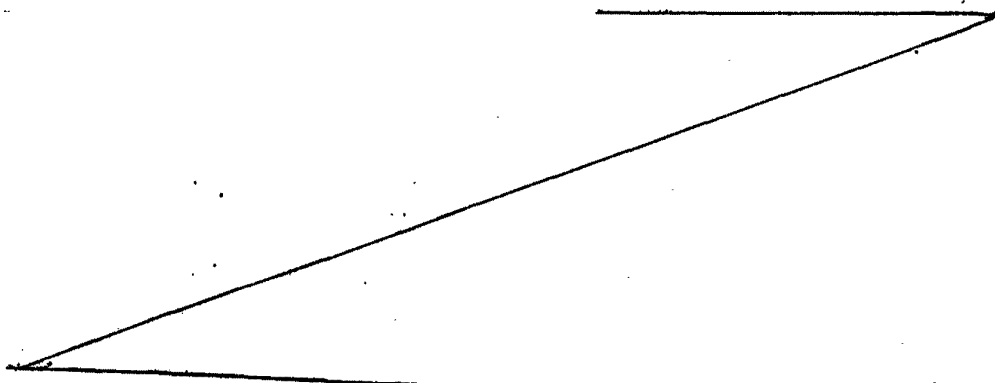
Hal significa un átomo de cloro o bromo,
en un disolvente orgánico inerte.

5 El procedimiento (i) puede llevarse a cabo empleando un agente de reducción de hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio. Los disolventes adecuados incluyen los alcoholes inferiores así como los disolventes indicados para la producción de los compuestos de fórmula I, y el
10 procedimiento puede efectuarse en la forma anteriormente descrita para el procedimiento para la producción de los compuestos I.

El procedimiento (ii) se efectúa convenientemente a un pH menor de 3, preferentemente de 1 a 2. Los ácidos adecuados incluyen los ácidos sulfúrico, *p*-toluenosulfónico o, de preferencia,
15 clorhídrico. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 40 a 100°C, preferentemente 40 a 80°C, y en presencia de un disolvente mezclable con agua, tal como un alcohol inferior, p.ej. metanol o etanol.

El procedimiento (iii) se efectúa convenientemente a una
20 temperatura de 0° a 80°C, preferentemente 20 a 30°C. Los disolventes adecuados incluyen la dimetilformamida, y el tiempo de reacción puede variar, p.ej., de 1 a 5 horas.

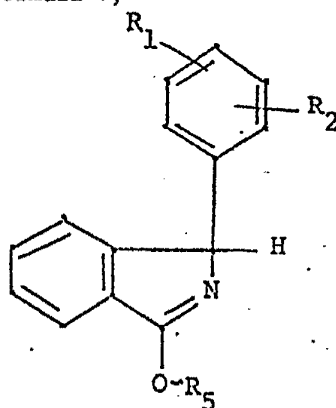
Los compuestos resultantes de fórmula II pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.





Los compuestos de fórmula IIa, al igual que los compuestos de fórmula I, poseen dos átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, existen en las formas ópticas correspondientes que pueden producirse igual como los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula IIb poseen un centro óptico único y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos o racematos. Todas las formas quedan incluidas en la invención. El procedimiento (i) proporciona mezclas diaestereoisoméricas, mientras que los demás procedimientos proporcionan productos cuya forma depende de la forma del material inicial.

Los compuestos de fórmula III, empleados como materiales iniciales en el procedimiento (iii), pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula V,



V

en donde R_1 , R_2 y R_5 tienen los significados arriba indicados,

con un hidruro de metal alcalino.

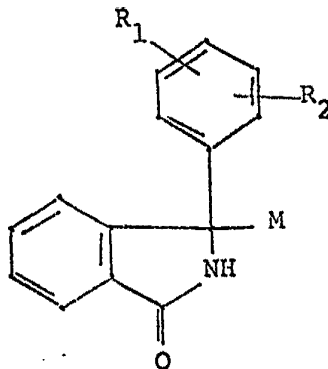
Los hidruros de metal alcalino, adecuados, incluyen el hidruro de sodio o de potasio y, por lo demás, el procedimiento puede efectuarse en la forma anteriormente descrita para el procedimiento (iii).



405621

Si se desea, los compuestos resultantes de fórmula III pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula V son conocidos y pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula VI,



VI

5 en donde M, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, con tetrafluoroborato de trialquiloxonio, preferentemente tetrafluoroborato de trietiloxonio, en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo clorado, p.ej. cloruro de metileno, y a una temperatura de aprox. 20 a 30°C, convenientemente durante aprox.
10 2 a 16 horas.

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

Los compuestos de fórmulas VI y IV son conocidos o pueden producirse en la forma convencional a partir de materiales
15 disponibles.

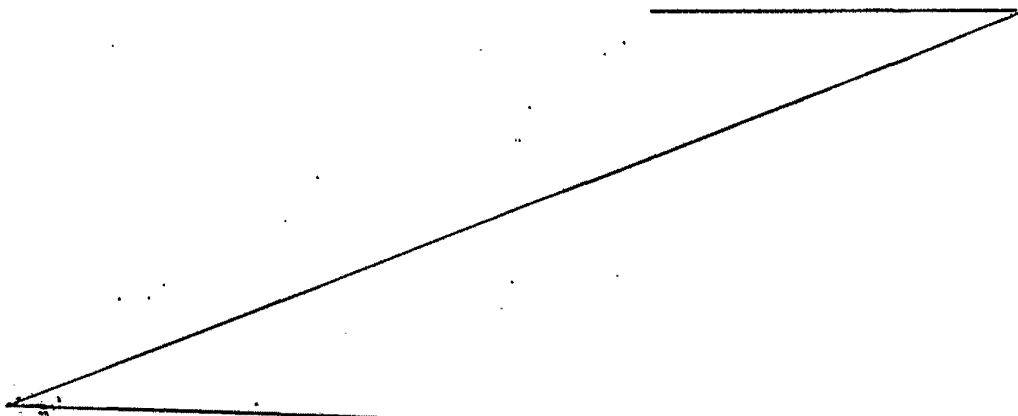
Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad hipocolesterémica, demostrada por es descenso de los niveles de colessterina en machos de ratas Wistar, albinas, con un peso inicial de 110 a 130 g.



Las ratas se mantienen a dieta de laboratorio libre de drogas durante 7 días y luego se dividen en grupos de 8 a 10 animales. A cada grupo, con la excepción del grupo de control, se le aplican, oralmente, 30 mg/kg de peso del cuerpo por día del compuesto durante 6 días. Al final de este periodo, los animales se anestesian con hexobarbital sódico y se sangran de las carótidas. Se colectan muestras de suero o de plasma y se añade 1,0 cc del suero a 9,0 cc de isopropanol redestilado. Se añadan dos tazas del auto-analizador llenas de una mezcla de ceolita/hidróxido de cobre y reactivo de Lloyd (Kersler, G. y Lederer, H., Technicon Symposium, Mediad Inc., Nueva York, 345-347 [1965]), y la mezcla se sacude durante 1 hora. Los niveles de colesterolina se determinan mediante la metodología Technicon N24A. Luego se computa el nivel de colesterolina total de promedio y se expresa la actividad hipocolesterémica en forma del descenso de los niveles de colesterolina como porcentaje del nivel de control.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado para mitigar la lipidemia. Una dosificación diaria adecuada indicada es de 60 a 1500 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de 15 a 750 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos pueden mezclarse con los soportes o diluyentes farmacéuticos convencionales y aplicarse, p.ej., en forma de cápsulas de relleno duro y tabletas.



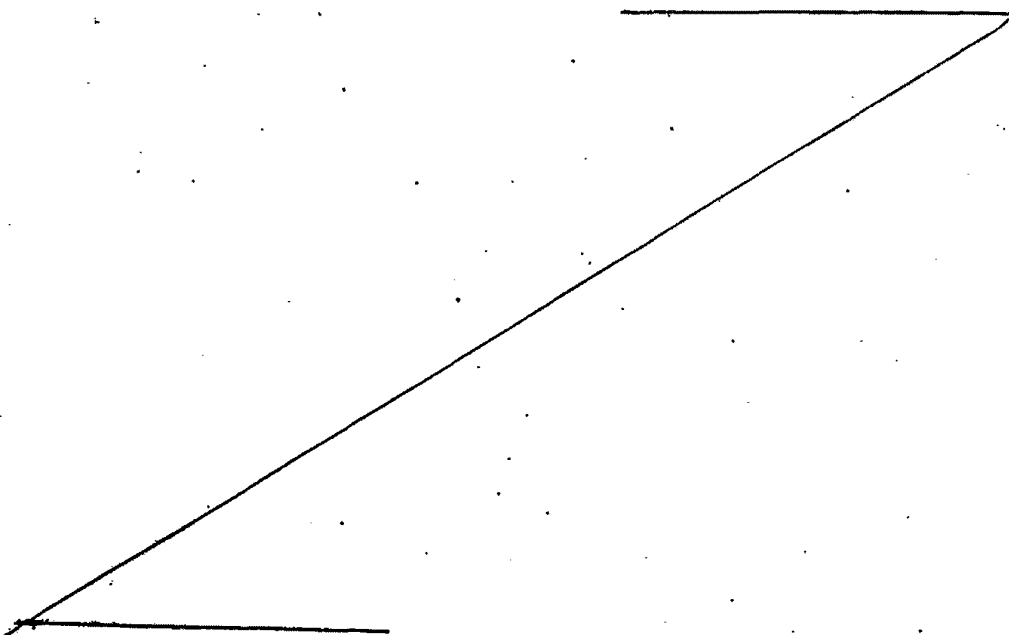


Los compuestos pueden usarse en forma de base libre o en la forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, las cuales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Entre los ácidos adecuados para la formación de sales se incluyen: los ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico y fosfórico, y los ácidos orgánicos, tales como los ácidos succínico, benzoico, acético, p-toluenosulfónico, maleico y bencenosulfónico.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde R_1 es p-cloro y R_2 es hidrógeno, particularmente 1-(α -hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, 1-(α -hidroxi-3,4-diclorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, 1-(α -hidroxi-m-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol y 1-(α -hidroxi-p-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol.

Los compuestos preferentemente tienen la forma isomérica, la que puede obtenerse usando un compuesto de fórmula II en donde CAB es carbonilo y X es alcoxi.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.



405621



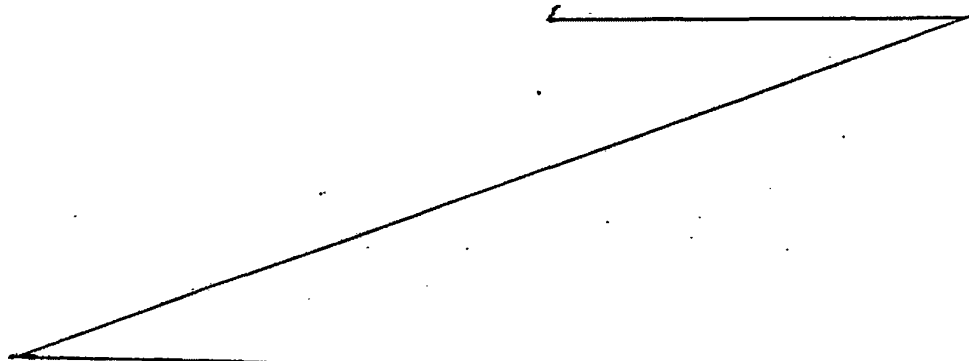
EJEMPLO 1: 1-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-
2,3-dihidroisoindol

a) 1-(p-Clorofenacil)-1-(p-clorofenil)-3-etoxi-
1H-isoindol (procedimiento (iii))

5 En un matraz de 2,5 litros, provisto de un agitador
mecánico, condensador y embudo de gotas, se colocan 5,4 g de
hidruro de sodio en 50 cc de dimetilformamida absoluta, y luego
se añaden por gotas 54,5 g de 1-p-clorofenil-3-etoxi-1H-isoindol
en 500 cc de dimetilformamida absoluta. Una vez finalizada la
10 adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos
horas y luego se añaden por gotas 47,0 g de bromuro de p-cloro-
fenacilo en 500 cc de dimetilformamida absoluta. La mezcla se
agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se
evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en cloruro
15 de metileno y se lava con agua para obtener 1-(p-clorofenacil)-
1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol. P.F. 99-101°C.

b) 1-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-
2,3-dihidroisoindol

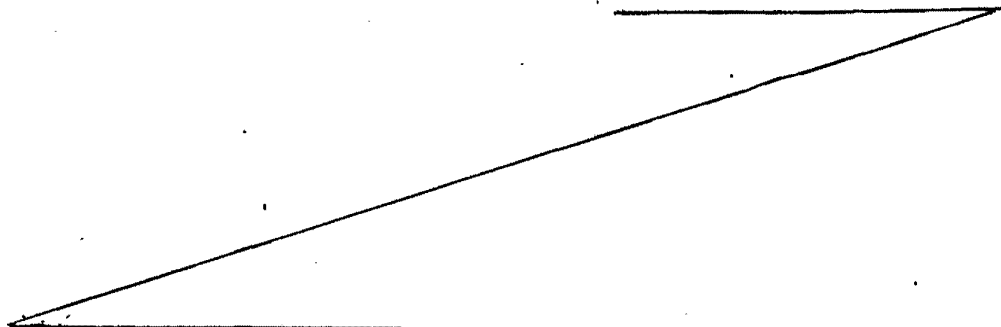
20 100 cc de una solución comercial de diborano 1 molar
en tetrahidrofurano se añaden por gotas a 22,5 g de 1-(p-cloro-
fenacil)-1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol, disuelto en 100 cc
de tetrahidrofurano anhidro y enfriado con un baño de hielo. La
solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, después
de lo cual se evapora el disolvente a presión reducida. Se añaden
25 100 cc de agua y luego se extrae con cloroformo, para obtener



405621



- b) Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 b), pero empleando, en lugar de 1-(p-clorofenacil)-1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol, una cantidad aprox. equivalente de cualquiera de los compuestos indicados en las secciones a) a n) de la etapa a),
- 5 que precede, se obtienen los compuestos siguientes:
- a) 1-(α -hidroxifenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, P.F. 139-140°C,
- b) 1-(α -hidroxi-p-fluorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, P.F. 154-155°C,
- 10 c) 1-(α -hidroxi-p-metoxifenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, P.F. 123-125°C,
- d) 1-(α -hidroxi-o-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- e) 1-(α -hidroxi-m-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-
- 15 2,3-dihidroisoindol,
- f) 1-(α -hidroxi-m-fluorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- g) 1-(α -hidroxi-o-fluorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- 20 h) 1-(α -hidroxi-p-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- i) 1-(α -hidroxi-3,4-diclorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, P.F. 140-142°C,
- j) 1-(α -hidroxi-p-metilfenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
- 25 dihidroisoindol,





405621

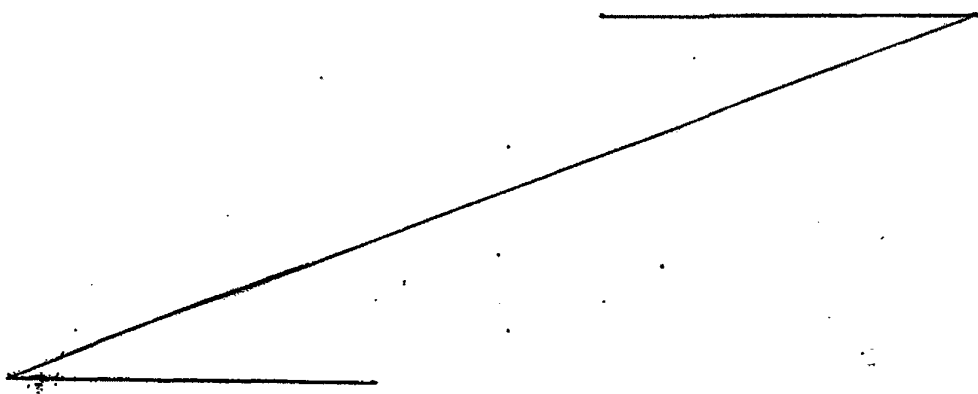
- k) 1-(α -hidroxi-o-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- l) 1-(α -hidroxi-m-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- 5 m) 1-(α -hidroxi-p-clorofenil)-1-fenil-2,3-dihidroisoindol, y
- n) 1-(α -hidroxi-p-clorofenil)-1-(3,4-diclorofenil)-2,3-dihidroisoindol, P.F. 125-126°C.

EJEMPLO 3: Formación de sal

Cuando se disuelve 1-(α -hidroxi-p-clorofenil)-
10 1-fenil-2,3-dihidroisoindol en metanol y se trata con una solución metanólica de ácido maleico, se obtiene 1-(α -hidroxi-p-clorofenil)-1-fenil-2,3-dihidroisoindol en forma de maleato con un P.F. de 151-153°C.

15 Siguiendo esencialmente el procedimiento anteriormente indicado, pero usando en lugar de 1-(α -hidroxi-p-clorofenil)-1-fenil-2,3-dihidroisoindol, una cantidad equivalente de

- a) 1-(α -hidroxi-o-trifluorometilfenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- b) 1-(α -hidroxi-m-trifluorometilfenil)-1-(p-clorofenil)-
20 2,3-dihidroisoindol,
- c) 1-(α -hidroxi-m-fluorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- d) 1-(α -hidroxi-o-fluorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,



405621



- e) 1-(α -hidroxi-p-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-
2,3-dihidroisoindol,
- f) 1-(α -hidroxi-o-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
dihidroisoindol,
- 5 g) 1-(α -hidroxi-m-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
dihidroisoindol,
- h) 1-(α -hidroxi-p-metilfenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
dihidroisoindol, o
- i) 1-(α -hidroxi-3,4-diclorofenetil)-1-(p-clorofenil)-
10 2,3-dihidroisoindol,

se obtiene:

- a) 1-(α -hidroxi-o-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-
2,3-dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 182-184°C,
- b) 1-(α -hidroxi-m-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-
15 2,3-dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 162-164°C,
- c) 1-(α -hidroxi-m-fluorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 192-194°C,
- d) 1-(α -hidroxi-o-fluorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 185-186°C,
- 20 e) 1-(α -hidroxi-p-trifluorometilfenetil)-1-(p-clorofenil)-
2,3-dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 178-180°C,
- f) 1-(α -hidroxi-o-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 183-185°C,
- g) 1-(α -hidroxi-m-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
25 dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 170-172°C,



- h) 1-(α -hidroxi-p-metilfenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 169-170°C, o
- i) 1-(α -hidroxi-3,4-diclorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, forma de maleato, P.F. 197-199°C.

5 EJEMPLO 4: 1-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol

- a) 1-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol (procedimiento (i))

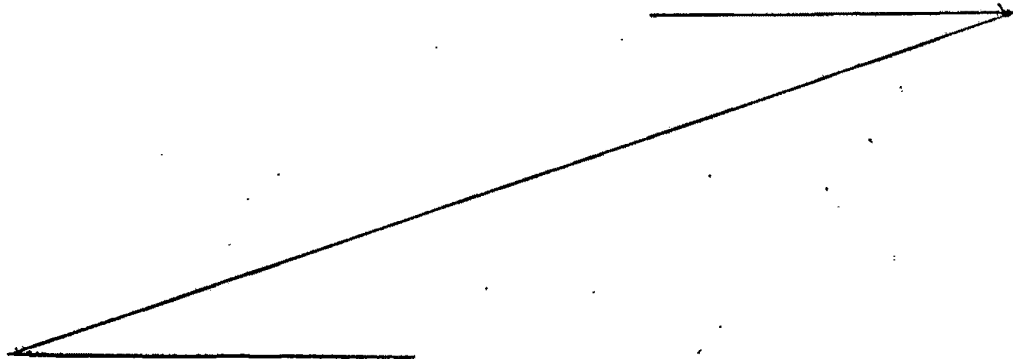
3,0 g de borohidruro de sodio se añaden a 10,4 g de
 10 1-p-clorofenil-1-(4'-clorofenacil)-3-etoxi-1H-isoindol en 100 cc de etanol absoluto. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evapora luego a presión reducida, después de lo cual el residuo se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua hasta que quede neutro y se seca sobre
 15 carbonato de potasio. El disolvente se evapora, con lo cual quedan 11,5 g de un sólido, con un P.F. de 120-123°C, el que se cromatografía sobre gel de sílice para obtener dos mezclas diaestereoisoméricas:

Mezcla A: P.F. 144-146°C (6,3 g) y

20 Mezcla B: P.F. 136-138°C (1,8 g).

- b) 1-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol

2,1 g de 1-(α -hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol (mezcla A, P.F. 144-146°C) se reducen
 25 en 20 cc de tetrahidrofurano con 6 cc de diborano comercial en



405621



solución de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, durante la noche. La elaboración inicial proporciona el producto del título, con un P.F. de la forma de maleato de 191-192°C.

5 Cuando se lleva a cabo la misma reducción con la mezcla B de la etapa A (P.F. 136-138°C), se aísla el producto correspondiente en forma de maleato, P.F. 119-121°C.

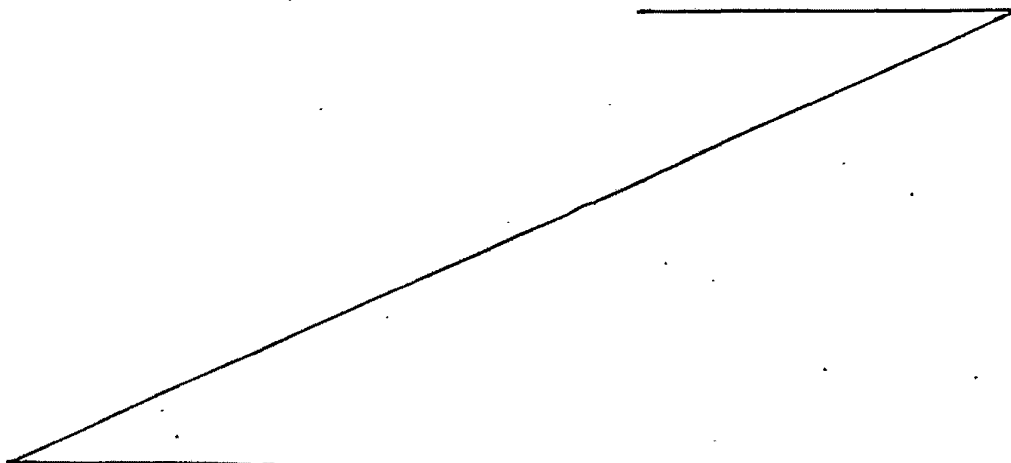
EJEMPLO 5: 1-(α-Hidroxi-p-clorofenil)-1-p-clorofenil)-
2,3-dihidroisoindol

10 a) 3-(α-Hidroxi-p-clorofenil)-3-(p-clorofenil)ftalimidina
(procedimiento (ii))

15 1 g de 1-(α-hidroxi-p-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol (mezcla A, etapa a) del Ejemplo 4) se calienta en 25 cc de etanol al 95 % y 1 cc de ácido clorhídrico 2 normal a 55-60°C durante 90 minutos. Después de evaporar el disolvente, el residuo se filtra y se lava con agua y se recristaliza de cloruro de metileno/hexano para obtener la mezcla A del producto del título con un P.F. de 211-212°C.

20 b) 1-(α-Hidroxi-p-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-
dihidroisoindol

Cuando se trata el producto de la etapa a) de este Ejemplo con diborano de acuerdo con el procedimiento de la etapa b) del Ejemplo 4, se obtiene nuevamente 1-(α-hidroxi-p-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol.



405621



EJEMPLO 6: 1-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol

a) 3-(p-Clorofenacil)-3-(p-clorofenil)ftalimidina
(procedimiento (ii))

5 Cuando se lleva a cabo el procedimiento de hidrólisis ácida de la etapa a) del Ejemplo 5 usando 1-(p-clorofenil)-1-(p-clorofenacil)-3-etoxi-1H-isoindol, se obtiene 3-(p-clorofenacil)-3-(p-clorofenil)ftalimidina. P.F. 192-194°C.

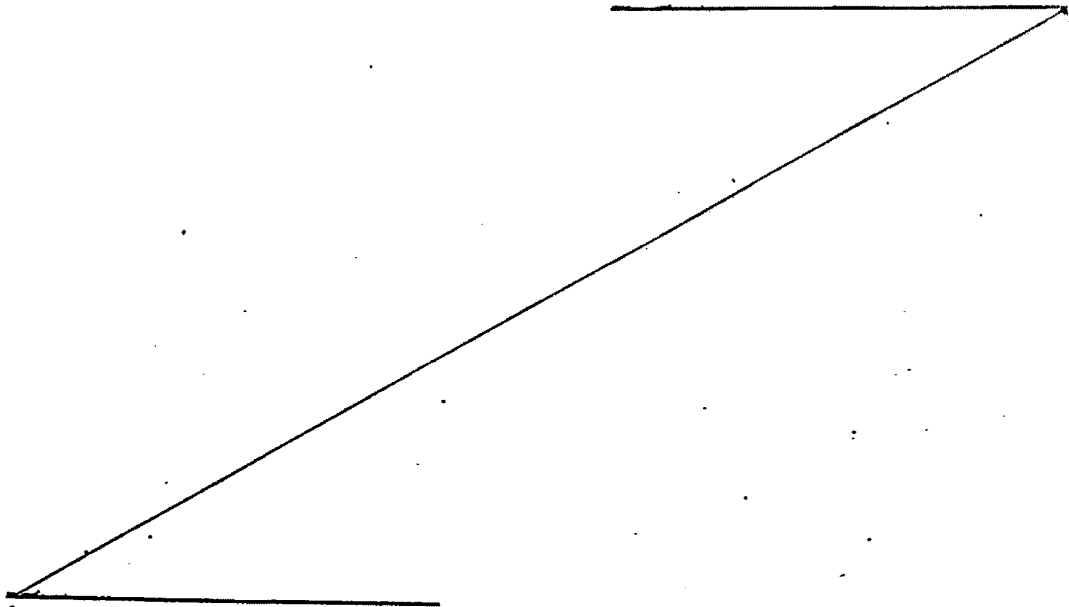
10 b) 3-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-3-(p-clorofenil)ftalimidina
(procedimiento (i))

Cuando se trata el producto de la etapa a) con borohidruro de sodio usando el procedimiento de la etapa a) del Ejemplo 4, se obtiene, después de la cromatografía, 3-(α -hidroxi-p-clorofenetil)-3-(p-clorofenil)ftalimidina. P.F. 211-212°C.

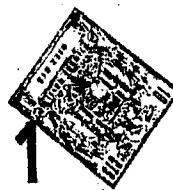
15 c) 1-(α -Hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol

Cuando se trata el producto de la etapa b) de este Ejemplo con diborano usando el procedimiento de la etapa b) del Ejemplo 4, se obtiene 1-(α -hidroxi-p-clorofenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol, P.F. 159-161°C.

20 Forma de maleato, P.F. 191-192°C.

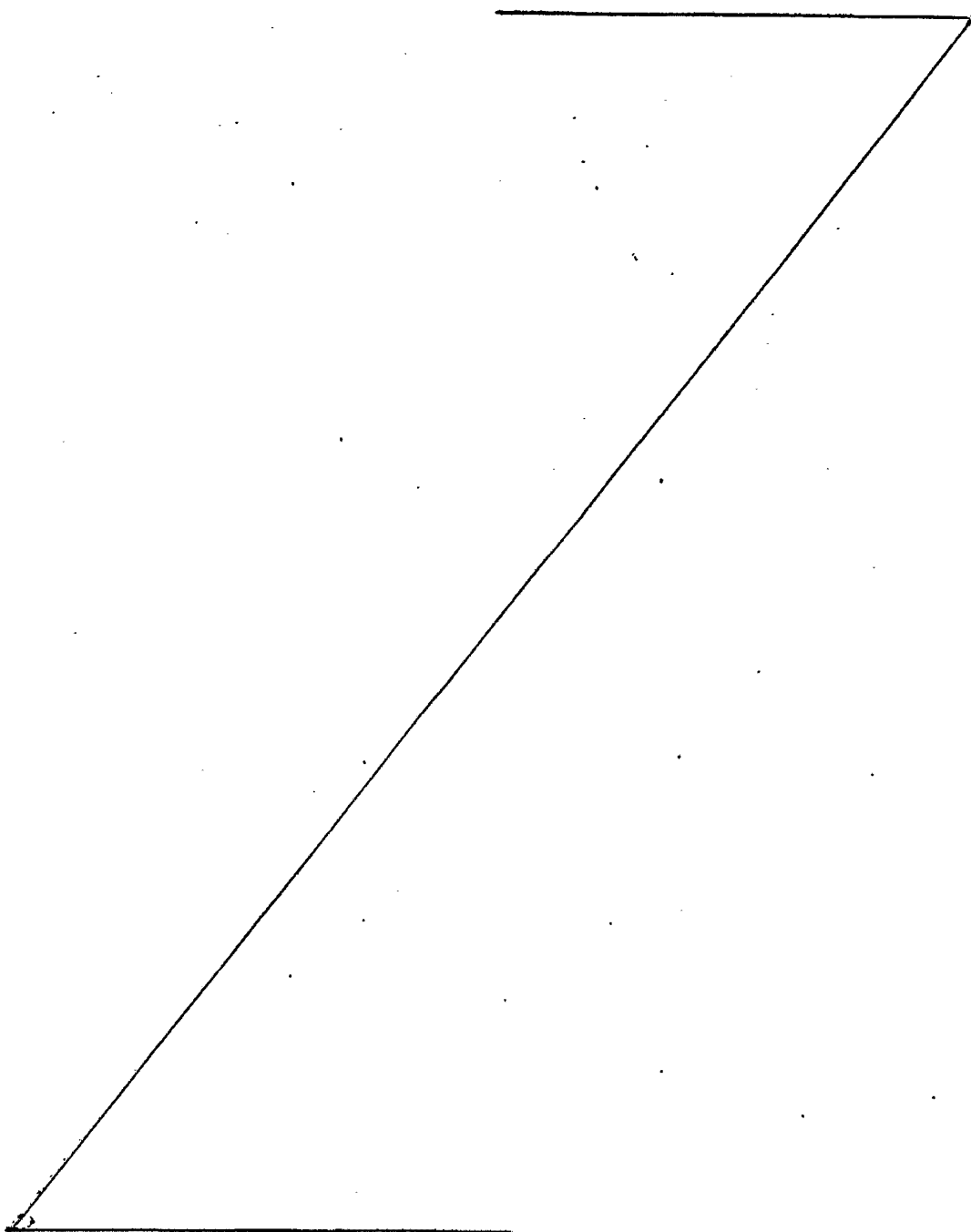


405621



EJEMPLO 7: 1-(α -Hidroxi-p-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-
2,3-dihidroisoindol

Cuando se trata el producto de la etapa a) del
Ejemplo 6 con diborano usando el procedimiento de la etapa b)
5 del Ejemplo 4, se obtiene 1-(α -hidroxi-p-clorofenil)-1-
(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol. P.F. de la forma de maleato
191-192°C.



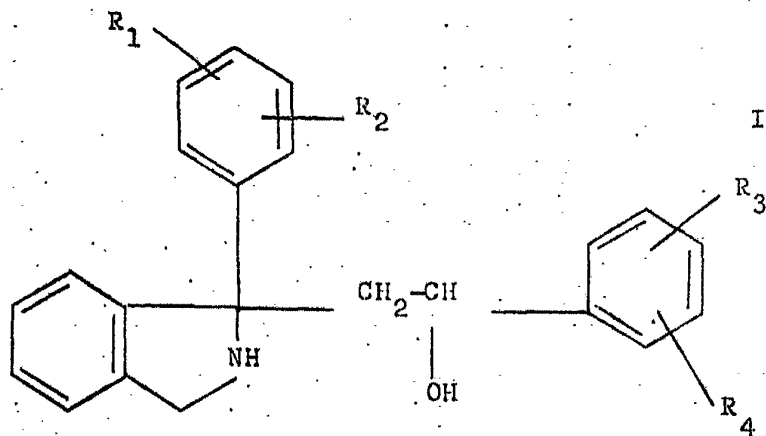


405621

NOTA .-

5 Descripta 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 solicitudes de Patentes presentadas en norteamérica, bajo los números 170.332, de fecha de 9 de agosto de 1.971, 10 220.494, de fecha de 24 de enero de 1.972 y 240.277, de fecha de 31 de marzo de 1.972, 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 15 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ISOINDOL; caracterizándose por lo siguiente:

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

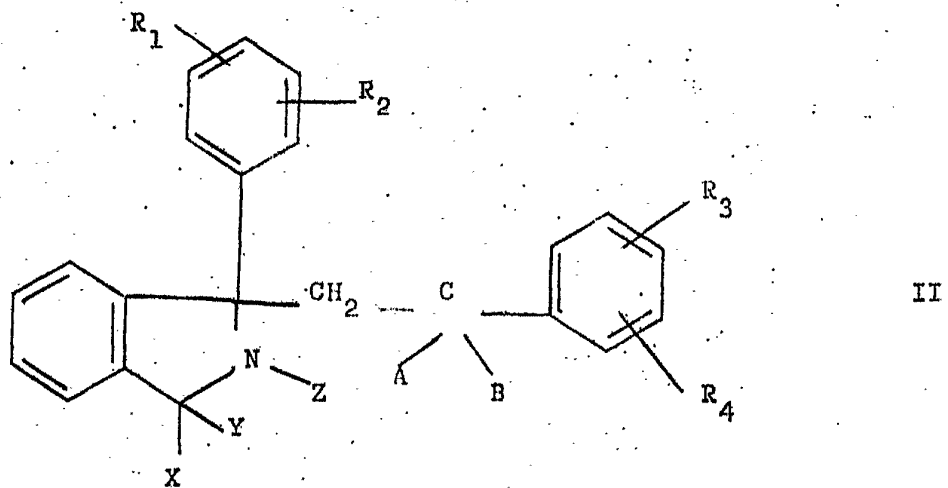


Rg



405621

en donde cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro y cada una de R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, con la condición de que cuando cada una de R_3 y R_4 significa un grupo trifluorometilo, estos grupos no se encuentren en átomos de carbono adyacentes, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula II,



en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, A significa un grupo hidroxil y B significa un átomo de hidrógeno, o A y B junto con el átomo de carbono al que están ligadas significan el grupo carbonilo $>C=O$, y X significa un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono e Y y Z juntas significan un segundo enlace entre los átomos de carbono y nitrógeno a los que están ligadas respectivamente, o X e Y junto con el átomo de carbono al que están ligadas significan el grupo carbonilo $>C=O$ y

Be

405621



-24-

5

Z significa un átomo de hidrógeno, con diborano, en un disolvente orgánico inerte, convenientemente hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno, o eteres tales como eter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano, preferentemente tetrahidrofurano, convenientemente a una temperatura de 0 a 80°C, preferentemente de 20 a 30°C.

10

24.- Procedimiento para la producción de derivados de isoindol; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 FEB. 1975

SANDOZ A.G.

L. GARCÍA AGUIRRE Y IZQUIERDO
p. Firmados L. García Fernández

Rey