

A1 411.325 760101 C 07 C 29/136  
IP.

L 5



F. P. 10-3-75

Int. Cl.: C 07 D

411325

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SANDOZ AG.

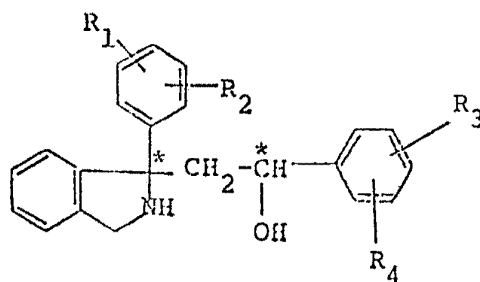
Residencia: CH-4002 BASLE.- SUIZA.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE  
UN ISOMERO OPTICO INDIVIDUAL.

- - - - -

Esta invención se relaciona con derivados de  
isoindol de fórmula I,

# 411325



I

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

5 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 o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, con la condición de que  $R_3$  y  $R_4$  no signifiquen ambas un grupo trifluorometilo.

10

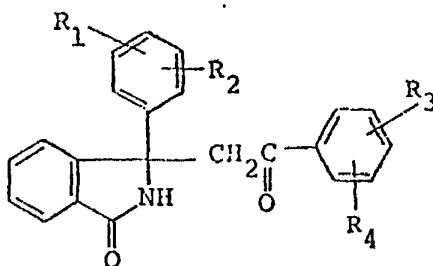
Los compuestos de fórmula I poseen dos átomos de carbono asimétricos (indicados con asteriscos) y, por lo tanto, existen como isómeros ópticos, a saber  $d_1d_2$ ,  $d_1l_2$ ,  $l_1d_2$  y  $l_1l_2$ .

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un isómero óptico individual de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se reduce un isómero óptico de un compuesto de fórmula II,

5



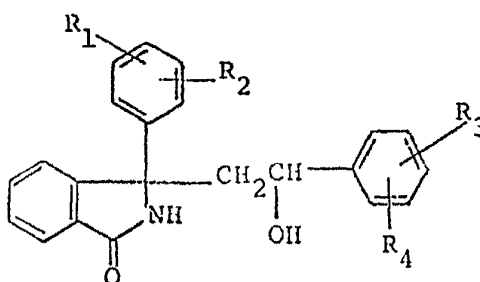
II



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba  
indicados,

con un agente de reducción de hidruro de metal alcalino, en un  
disolvente orgánico inerte, se separa la mezcla resultante de  
isómeros de un compuesto de fórmula III,

5



III

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba  
indicados,

en isómeros individuales, y se reduce un isómero individual tal  
con diborano, en un disolvente orgánico inerte.

10

La primera etapa del procedimiento puede llevarse a cabo  
empleando un agente de reducción de hidruro de metal alcalino,  
preferentemente un agente de reducción de borohidruro de metal  
alcalino, tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio,  
o hidruro de litio y aluminio. Entre los disolventes adecuados se



incluyen los hidrocarburos, tales como benceno, tolueno y xileno,  
y los éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano  
y, cuando no se emplea un borohidruro, los alcoholes inferiores. El  
procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura desde  
5 -70 hasta 80°C, preferentemente -70 hasta -40°C para los hidruros  
de metal alcalino más activos, y 20 hasta 30°C para los boro-  
hidruros de metal alcalino, y el tiempo de reacción puede variar,  
p.ej., de 1 a 5 horas. La reacción se lleva a cabo preferentemente  
en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón o helio.

10 La primera etapa del procedimiento conduce a una mezcla de  
dos isómeros, cuya naturaleza dependerá del isómero inicial del  
compuesto II. Así, cuando se emplea un isómero d, se obtiene una  
mezcla de los isómeros  $d_1d_2$  y  $d_1l_2$ , mientras que cuando se emplea  
un isómero l, se obtiene una mezcla de los isómeros  $l_1d_2$  y  $l_1l_2$ .

15 En todo caso, la mezcla isomérica resultante se separa  
en los isómeros individuales en la segunda etapa del procedimiento,  
empleando las técnicas convencionales, p.ej. cromatografía de  
columna.

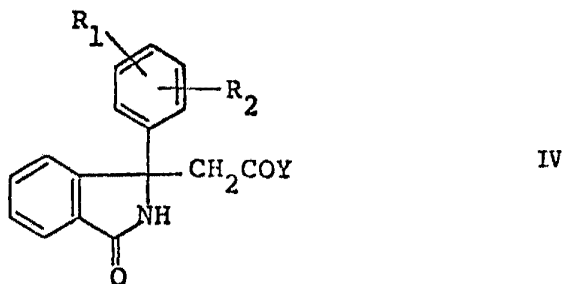
20 En la etapa final del procedimiento, el isómero del com-  
puesto de fórmula III se reduce con diborano en un disolvente  
orgánico inerte. Entre los disolventes adecuados se incluyen los  
arriba mencionados para la primera etapa del procedimiento, que no  
sean los alcoholes inferiores, y por otra parte esta etapa puede  
efectuarse en forma semejante a la primera etapa.

5 FEB 1974



El procedimiento de la invención es particularmente adecuado para la producción de compuestos en donde  $R_3$  se encuentra en la posición para del núcleo bencénico.

Los isómeros (y racematos) de los compuestos de fórmula II pueden producirse reaccionando el isómero o racemato correspondiente de un compuesto de fórmula IV,



en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, e

Y significa un átomo de cloro o bromo,

con un compuesto de fórmula V,



en donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts y en un disolvente orgánico inerte.

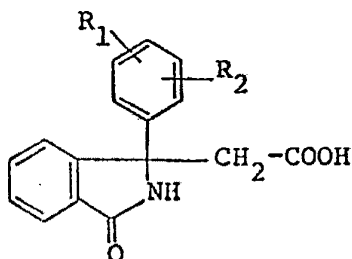
Los catalizadores adecuados incluyen el cloruro férrico, el cloruro estánico, el trifluoruro de boro, el cloruro de cinc y, preferentemente, el tricloruro de aluminio. Los disolventes preferidos incluyen los alcanos halogenados, tales como dicloruro de metileno y dicloruro de etileno, los alcanos, tales como hexano o heptano, y los éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.



Alternativamente, puede emplearse un exceso del compuesto de fórmula V para proporcionar un medio de reacción. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura desde -70 hasta +100°C, preferentemente 0° hasta +30°C y, con mayor preferencia, -40 hasta 0°C. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, p.ej., desde aprox. 30 minutos hasta aprox. 2 horas. La reacción se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón o helio.

Los productos resultantes pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales, p.ej. la cromatografía.

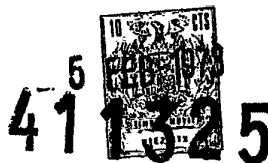
Los isómeros (y racematos) de los compuestos de fórmula IV pueden producirse clorando o bromando un isómero o racemato correspondiente de un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico inerte.

Los agentes de cloración y bromación adecuados incluyen el tricloruro o tribromuro de fósforo, o el cloruro o bromuro de tionilo. Los disolventes adecuados incluyen los hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, pentano, hexano y heptano, y los hidrocarburos halogenados, tales como dicloruro de metileno y



5 cloroformo. Alternativamente, puede emplearse convenientemente un  
exceso del agente de halogenación para proporcionar un medio de  
reacción. El procedimiento se efectúa convenientemente a una  
temperatura desde aprox. 30 hasta aprox. 125°C, preferentemente a  
la temperatura de reflujo del medio de reacción. Los tiempos de  
reacción adecuados pueden variar, p.ej., desde aprox. 30 minutos  
hasta aprox. 24 horas. El procedimiento se efectúa convenientemente  
en presencia de una amida de ácido N,N-dialquilo(inferior) alifático,  
p.ej. dimetilacetamida o dimetilformamida. La reacción se lleva a  
10 cabo preferentemente en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno,  
argón o helio.

Los productos resultantes pueden aislarse y purificarse  
usando las técnicas convencionales.

15 Los isómeros de los compuestos de fórmula VI pueden  
producirse mediante la resolución del racemato correspondiente con  
una base ópticamente activa, seguida por la hidrólisis. Las bases  
adecuadas incluyen cualquier agente de resolución básico normal,  
p.ej. cinconina, conconidina, quinina, estriquina, morfina y,  
particularmente, brucina. La resolución se efectúa convenientemente  
20 en un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol inferior,  
p.ej. metanol o etanol, acetona o tetrahidrofurano, preferentemente  
metanol. El procedimiento se efectúa convenientemente a una tempera-  
tura desde 15 hasta 150°C, preferentemente 20 hasta 30°C, y durante  
un período de, p.ej., unos cuantos minutos hasta varias horas. Las  
25 sales básicas resultantes de los compuestos pueden aislarse y  
purificarse usando las técnicas convencionales. La hidrólisis sub-



- 5

- 8 -

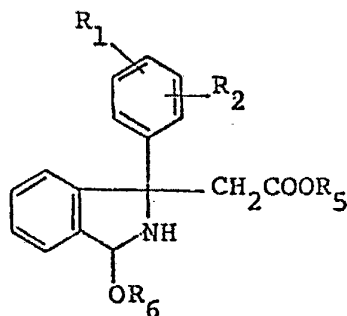
600-6447/E

411325

siguiente puede efectuarse con un ácido y en un disolvente acuoso inerte, p.ej. agua, o agua y un disolvente orgánico mezclable con agua, tal como un alcohol, p.ej. metanol o etanol. Los ácidos adecuados incluyen los ácidos inorgánicos, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y los ácidos orgánicos, tal como ácido trifluoroacético. Los ácidos preferidos son los ácidos inorgánicos, particularmente ácido clorhídrico. La hidrólisis puede convenientemente efectuarse a una temperatura de 20 a 150°C, preferentemente 50 a 80°C.

Los productos resultantes pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos racémicos de fórmula VI pueden producirse mediante hidrólisis de compuestos de fórmula VII,



VII

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

$R_5$  significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

$R_6$  significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El procedimiento se efectúa convenientemente usando un agente de hidrólisis básico o ácido. Agentes de hidrólisis ácidos adecuados son los arriba mencionados en relación con la resolución

411325

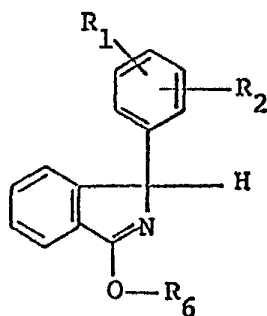


600-6447/E

de los racematos de fórmula VI, y los agentes básicos adecuados incluyen el hidróxido de potasio o de sodio. El procedimiento se efectúa convenientemente en forma similar a la hidrólisis arriba descrita en el procedimiento para la producción de los isómeros de los compuestos de fórmula VI, y se lleva a cabo convenientemente en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón o helio.

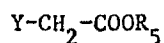
Los productos resultantes pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula VII se producen convenientemente reaccionando un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_6$  tienen los significados arriba indicados, con un hidruro de metal alcalino y un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde Y y  $R_5$  tiene los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico inerte.

En el compuesto de fórmula IX, Y preferentemente significa bromo. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura desde 0° hasta 80°C, preferentemente 20 a 30°C, y los tiempos de adecuados reacción/pueden variar, p.ej., desde 1 a 24 horas. Los hidruros de metal alcalino adecuados incluyen el hidruro de sodio y el hidruro de



# 411325

potasio, y los disolventes adecuados incluyen la dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo convenientemente en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón o helio.

Los productos resultantes pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmulas V, VIII y IX son conocidos o pueden producirse en la forma convencional a partir de los materiales disponibles.

Toda referencia en esta Memoria a un isómero o a un isómero individual significa tal isómero en forma esencialmente pura, es decir que el isómero se halla presente a un porcentaje por peso de por lo menos aprox. 95 %.

Los isómeros de los compuestos de fórmula I poseen propiedades farmacológicas. Poseen particularmente una actividad hipocolesterolémica, demostrada por el 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 aplica, oralmente, 30 mg/kg de peso del cuerpo por día del compuesto durante 6 días. Al final de este periodo se anestesian los animales con hexobarbital sódico y se sangran de las carótidas. Se recogen muestras de suero o plasma y se añade 1,0 cc del suero a 9,0 cc de isopropanol redestilado. Se añaden 2 tazas del autoanalizador llenas de una mezcla de ceolita/hidróxido de cobre y reactivo de Lloyd



411325

(G.Kersler y H.Lederer, Technicon Symposium, Mediad Inc.,

Nueva York 1965, 345-347), y la mezcla se sacude durante 1 hora.

Se determinan los niveles de colessterina mediante la metodología

Technicon N24A. Luego se computa el nivel de colessterina total

5 de promedio y se expresa la actividad hipocolesterolémica como

descenso en los niveles de colessterina en forma de un porcentaje

del nivel de control.

Por lo tanto, el uso de los isómeros está indicado para

aliviar la lípidemia. Una dosificación diaria adecuada indicada es

10 de 25 a 2000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de

6,25 a 1000 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de

acción prolongada.

Los isómeros pueden mezclarse con los soportes o

diluyentes farmacéuticos convencionales y aplicarse, p.ej., en forma

15 de cápsulas de relleno duro y tabletas.

Los isómeros pueden usarse en forma de base libre o en

forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables,

cuyas formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las

formas de base libre. Los ácidos adecuados para la formación de sales

20 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.

L 5 FEB 1978



600-6447/E

411325

Como podrá apreciar el experto en la materia, la actividad farmacológica de los compuestos de fórmula I puede provenir predominantemente o aun exclusivamente de uno o más de los isómeros individuales. La presente invención proporciona un procedimiento conveniente para la producción de los isómeros individuales.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención. En los Ejemplos, los datos de rotación óptica se obtuvieron a la longitud de ondas de la línea d del sodio, a una temperatura de 23°C, en etanol como disolvente y a una concentración de 10 mg/ml.

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----



411325

EJEMPLO 1: Isómeros de 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol

a) Acido 1-(p-clorofenil)-3-oxo-isoindolin-acético

5 13 g de hidruro de sodio en 250 cc de dimetilformamida anhídrida se introducen en un matraz provisto de un agitador mecánico, condensador y embudo de gotas, bajo nitrógeno. Se añaden por gotas 136 g de 1-(p-clorofenil)-3-etoxi-1H-isoindol en 500 cc de dimetilformamida absoluta. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se añaden 10 77,5 g de bromoacetato de metilo, por gotas. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en cloruro de metileno. 15 Esta solución se lava con agua y, después de la separación, se disuelve la fase orgánica en 850 cc de metanol y se calienta sobre un baño de María durante 2 horas con 750 cc de ácido clorhídrico 2 normal. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en hidróxido de sodio 2 normal. Después de extraer con éter, se precipita de la capa acuosa una mezcla racémica de los 20



411325

isómeros (+) y (-) del ácido 1-(p-clorofenil)-3-oxo-isoindolin-acético mediante la adición de ácido clorhídrico 2 normal; P.F. 234° - 236° C.

5 añaden a 222 g de la mezcla racémica preparada en la forma arriba indicada en 2500 cc de metanol. 260 g de un complejo sólido precipitan de la solución, se separan mediante filtración, se suspenden en 500 cc de metanol y se acidifican con 160 cc de  
10 ácido clorhídrico 2 normal. Al enfriar, el ácido (+) cristaliza, se filtra y luego se recristaliza de metanol; P.F. 216° - 217° C;  $\alpha_D = +253^\circ$ .

La solución conteniendo el ácido (-) formando un complejo con brucina se evapora hasta un aceite,  
15 el que se disuelve en metanol y se trata con ácido clorhídrico 2 normal. El sólido se separa mediante filtración y se recristaliza de metanol; P.F. 215°-216°C;  $\alpha_D = -244^\circ$ .

20 b) (+) y (-)-3-(p-clorofenacil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina [compuesto II]

30 g del ácido (+) arriba obtenido, se tratan con 60 cc de cloruro de tionilo, bajo nitrógeno, en 300 cc de dicloroetano y 5 gotas de dimetil-



411325

formamida. La mezcla se calienta al reflujo du-  
rante 30 minutos a 50 a 60° C y el disolvente se  
evapora a presión reducida. El cloruro de ácido  
bruto se disuelve en 100 cc de dicloroetano y a  
5 esta solución se le añaden 48 g de clorobenceno.  
La mezcla se enfría hasta -50° C y se añaden 26 g  
de cloruro de aluminio en pequeñas porciones. Des-  
pués de 2 horas se deja calentar la mezcla hasta  
temperatura ambiente. Luego se vierten los compo-  
10 nentes de la reacción sobre hielo, se extrae con  
cloruro de metileno, se lava con solución de  
carbonato de sodio, se seca y se evapora. El mate-  
rial bruto se disuelve en cloruro de metileno y se  
añade éter para formar una mezcla opaca . Se añade  
15 un cristal para inducir la cristalización, con el  
fin de cristalizar la (+)-3-(p-clorofenacil)-3-  
(p-clorofenil)-ftalimidina, P.F. 171-172°C;  
 $\alpha_D = +332^\circ$ .

La (-)-3-(p-clorofenacil)-3-(p-clorofenil)-  
20 ftalimidina, P.F. 170-172°C,  $\alpha_D = -331^\circ$ , se obtiene  
siguiendo el procedimiento arriba indicado y cro-  
matografiando sobre sílice, pero usando una canti-  
dad equivalente de ácido (-)-1-(p-clorofenil)-3-



411325

oxo-isoindolin-acético en lugar de ácido (+)-1-(p-clorofenil)-3-oxo-isoindolin-acético.

c) Isómeros de 3-(α-hidroxi-p-clorofenetil)-3-p-clorofenil)-3-ftalimidina [compuesto III]

5                   3,0 g de borohidruro de sodio se añaden a  
 25 g de (+)-3-(p-clorofenacil)-3-(p-clorofenil)-  
 3-ftalimidina en 500 cc de etanol absoluto, bajo  
 nitrógeno, y enfriados en un baño de hielo. La  
 mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2  
 10 horas. Luego se evapora el disolvente a presión  
 reducida, después de lo cual se disuelve el residuo  
 en cloruro de metileno, se lava con agua hasta que  
 la solución quede neutra, y se seca sobre carbonato  
 de potasio. Se evapora el disolvente, obteniéndose  
 15 un producto bruto, el que se cromatografía sobre  
 gel de sílice, primero con benceno y luego con  
 cloroformo en solución en benceno aumentándose la  
 concentración, para obtener un isómero (+) del  
 compuesto del título; P.F. 231° - 233°C;  $\alpha_D = +182^\circ$ .

20                   La elución continuada con cloroformo propor-  
 ciona un segundo isómero (+),  $\alpha_D = +79^\circ$ .

                  Siguiendo el procedimiento arriba descrito  
 y usando (-)-3-(p-clorofenacil)-3-(p-clorofenil)-



411325

ftalimidina en lugar del isómero (+), se obtiene (-)-3-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina (P.F. 231-233°C;  $\alpha_D = -184^\circ$ ).

5 La elución continuada con cloroformo también proporciona un segundo isómero (-),  $\alpha_D = -79^\circ$ .

d) Isómeros de 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenil)-1-p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol

10 4,5 g de (-)-3-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenil)-3-(p-clorofenil)-3-ftalimidina ( $\alpha_D = -184^\circ$ ) en 100 cc de tetrahidrofurano seco se enfrían con hielo y se reducen con 30 cc de una solución 1 molar de diborano comercial en tetrahidrofurano. La mezcla se deja reposar a 7° C durante 2 días, después de lo cual se evapora el disolvente y se 15 disuelve el producto en cloruro de metileno. Después de lavar con carbonato de potasio y agua y de secar sobre carbonato de potasio, se cromatografía en la forma arriba indicada con benceno y cloroformo, con lo cual se obtiene el isómero (-) del 20 compuesto del título,  $\alpha_D = -71^\circ$ .

Cuando se lleva a cabo la misma reducción con el isómero (+),  $\alpha_D = -184^\circ$ , de la etapa c), se obtiene el (+)-1-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenil)-1-



411325

(p-clorofenil)-2,3-dihidroisoindol correspondiente,  
 $\alpha_D = +05^\circ$ .

5 Cuando se lleva a cabo el procedimiento arriba descrito con el isómero  $\alpha_D = +79^\circ$  y el isómero  $\alpha_D = -79^\circ$  de la etapa c), se obtienen los isómeros  $\alpha_D = -55^\circ$  y  $\alpha_D = +59^\circ$  del compuesto del título, respectivamente. Estos productos parecen ser farmacológicamente inactivos.

EJEMPLO 2:

10 Procediendo en forma análoga a las etapas a) a d) del Ejemplo 1 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, se obtiene lo siguiente:

a) Racematos e isómeros (+) y (-) de  
15 ácido 1-fenil-3-oxo-isoindolin-acético  
y ácido 1-(3,4-diclorofenil)-3-oxo-isoindolin-acético.

b) Isómeros (+) y (-) de  
(i) 3-fenacil-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,  
20 (ii) 3-(p-fluorofenacil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,  
(iii) 3-(p-metoxifenacil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,

5



600-6447/E

411325

- (iv) 3-(p-trifluorometilfenacil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
  - (v) 3-(3,4-diclorofenacil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
  - 5 (vi) 3-(p-metilfenacil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
  - (vii) 3-(p-clorofenacil)-3-fenil-ftalimidina, y
  - (viii) 3-(p-clorofenacil)-3-(3,4-diclorofenil)-ftalimidina,
- a través de los cloruros de ácido de fórmula IV.
- 10 c) Isómeros de
    - (i) 3-( $\alpha$ -hidroxi-fenetil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
    - (ii) 3-( $\alpha$ -hidroxi-p-fluorofenetil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
    - 15 (iii) 3-( $\alpha$ -hidroxi-p-metoxifenetil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
    - (iv) 3-( $\alpha$ -hidroxi-p-trifluorometilfenetil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
    - (v) 3-( $\alpha$ -hidroxi-3,4-diclorofenetil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
    - 20 (vi) 3-( $\alpha$ -hidroxi-p-metilfenetil)-3-(p-clorofenil)-ftalimidina,
    - (vii) 3-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenetil)-3-fenil-



411325

ftalimidina, y

(viii) 3-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenetil)-3-(3,4-dicloro-  
fenil)-ftalimidina.

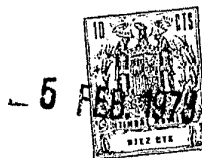
d) Isómeros de

- 5 (i) 1-( $\alpha$ -hidroxifenetil)-1-(p-clorofenil)-2,3-  
dihidroisoindol,
- (ii) 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-fluorofenetil)-1-(p-clorofenil)-  
2,3-dihidroisoindol,
- (iii) 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-metoxifenetil)-1-(p-clorofenil)-  
10 2,3-dihidroisoindol,
- (iv) 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-trifluorometilfenetil)-1-(p-  
clorofenil)-2,3-dihidroisoindol,
- (v) 1-( $\alpha$ -hidroxi-3,4-diclorofenetil)-1-(p-cloro-  
fenil)-2,3-dihidroisoindol,
- 15 (vi) 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-metilfenetil)-1-(p-clorofenil)-  
2,3-dihidroisoindol,
- (vii) 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenetil)-1-fenil-2,3-  
dihidroisoindol, y
- (viii) 1-( $\alpha$ -hidroxi-p-clorofenetil)-1-(3,4-dicloro-  
20 fenil)-2,3-dihidroisoindol.

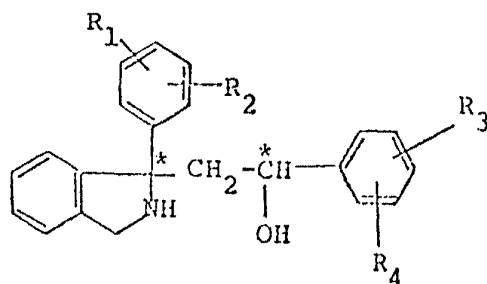
En resumen, la Patente de invención que se so-  
licita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 25 1. Un procedimiento para la producción de un -  
isómero óptico individual de un compuesto de fórmula I,



411325



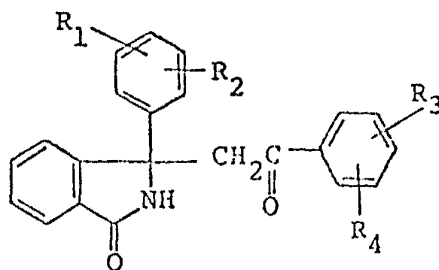
en donde cada una de  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, y

cada una de  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes,

5 significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, con la condición de que  $R_3$  y  $R_4$  no signifiquen ambas un grupo

10 trifluorometilo,

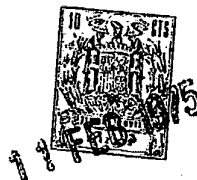
caracterizado porque se reduce un isómero óptico de un compuesto de fórmula II,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados,

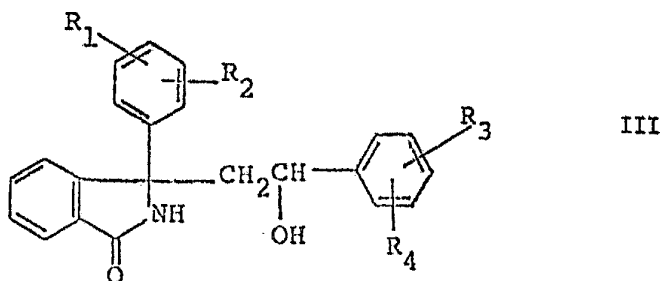
15

Bg



con un agente de reducción de hidruro de metal alcalino, en un disolvente orgánico inerte adecuadamente a una temperatura de  $-70^{\circ}$  a  $+80^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $-70^{\circ}\text{C}$  a  $-40^{\circ}\text{C}$  para los hidruros de metal alcalinos mas activos y de  $20^{\circ}$  a  $30^{\circ}\text{C}$  para borohidruros de metal alcalino, preferentemente bajo una atmosfera de gas inerte, se separa la mezcla resultante de isómeros de un compuesto de fórmula III,

10



15

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados,

en isómeros individuales, y se reduce un isómero individual tal con diborano, en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de temperatura anteriormente indicadas y preferentemente bajo una atmosfera de gas inerte.

20

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ISOMERO OPTICO INDIVIDUAL.

25

*Bz*

411325



Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintitrés páginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de febrero de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.)

5

10

15

20

25