

**AÑO** 1.959

**Expediente núm.**



248698

**REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

248698

**PATENTE DE** I N V E N C I O N

**MEMORIA DESCRIPTIVA**

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCION por 20 años, en España

a favor de

la firma J.R. GEIGY A.G., de nacionalidad

suiza domiciliado en BASILEA (Suiza)

calle de ..... núm. ....

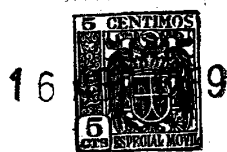
por:

«PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ISO-INDOLINA».

Nº 13729

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES.

24 86 98



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

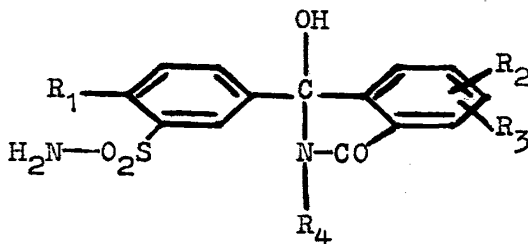
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ISOINDOLINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. DE BASILEA (Suiza).

= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoindolina con valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha descubierto de forma sorprendente que los derivados de isoindolina de la fórmula general





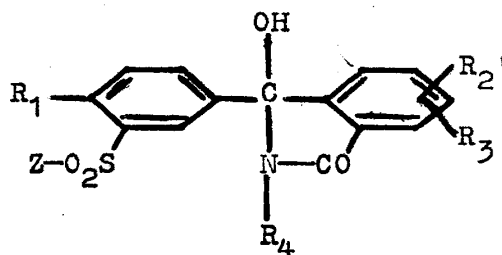
16 59

24 86 98

en la cual significan

- R<sub>1</sub> un átomo de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,
5. R<sub>2</sub> hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, alcoxi, alcanoilamino, carbalcoxi, carbalcoxialcoxi o carbamilalcoxi de bajo peso molecular, un grupo nitrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbamilo o sulfamilo o un grupo carbamilo, carbamilalcoxi o sulfamilo substituído por uno o dos radicales alquilo, alqueno o bien hidroxialquilo de bajo peso molecular
10. R<sub>3</sub> hidrógeno, cloro, bromo o un grupo alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, y
- R<sub>4</sub> hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno o hidroxialquilo de bajo peso molecular o un grupo cicloalquilo,
15. poseen excelente acción diurética y salurética. En esto es muy favorable la proporción de iones separados, por cuanto la cantidad de iones potásicos separada es escasa en comparación con la de iones sódicos. La gran separación de iones sódicos corresponde por otra parte a una gran separación de iones de cloro, así como de agua.
- 20.

Para la preparación de los compuestos que se acaban de definir, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



II



24 86 98

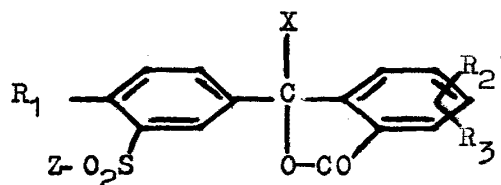
en la cual significan

R<sub>2</sub>' un radical correspondiente a la definición para R<sub>2</sub> o bien un grupo cloro- o bromosulfonilo o, respectivamente un grupo cloro- o bromocarbonilo, y

5. Z cloro o bromo,

mientras R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado antes, con amoníaco en una cantidad molar correspondiente por lo menos al número de átomos de halógeno enlazados no aromáticamente, de preferencia en presencia de agentes fijadores de ácidos, por ejemplo amoníaco en exceso.

Una forma particular de realización del procedimiento mencionado para la preparación de compuestos en que R<sub>4</sub> está representado por hidrógeno, consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



III

15. en la cual X significa cloro o bromo y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub> y Z tienen el significado antes indicado, con amoníaco en una cantidad molar correspondiente por lo menos al número de átomos de halógeno enlazados no aromáticamente, de preferencia en presencia de agente fijador de ácidos, por ejemplo exceso de amoníaco. Esta reacción se realiza a través de las materias iniciales de la fórmula general II como productos intermedarios.

20. Productos iniciales de la fórmula general II pueden obtenerse partiendo, por ejemplo, de bencenos halogenados, bencenos alquílicos o bencenos alcóxicos, por una parte,

24 86 98 16



- y eventualmente anhídridos de ácido ftálico o halogenuros de ésteres ftálicos substituídos, por otra parte. Por condensación de tales componentes de reacción según el método de Friedel-Crafts, se obtienen 4'-halógeno-, 4'-alquil- o 4'-alcoxi-2-carboxi-benzofenonas, las cuales pueden nitrificarse en posición 3'. Por reducción de las 3'-nitro-2-carboxi-benzofenonas substituídas en 4', diazoación de los compuestos 3-amino obtenidos y descomposición de los halogenuros de diazonio con anhídrido sulfuroso en presencia de sales cúpricas como el cloruro cúprico o el bromuro cúprico, se obtienen
5. 2'-carboxi-benzofenon-3-sulfohalogenuros substituídos en 4. Estos se pueden transformar en lactonas halógenas de la fórmula general III por tratamiento con halogenuros de ácidos minerales. Si se hacen reaccionar dichas lactonas halógenas
10. con un mol de amoníaco o un mol de una amina primaria distinta del amoníaco que contenga el radical  $R_4$ , se obtienen por último las materias iniciales de la fórmula general II.

Con esta enumeración no quedan de manera alguna agotadas las posibilidades de preparación de materias iniciales apropiadas de las fórmulas generales II y III por métodos ya conocidos. Como ejemplos de materias iniciales de esta clase merecen consignarse los compuestos siguientes:

- 1-oxo-3-hidroxi-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-isoindolina,
20. 1-oxo-3-hidroxi-3-(3'-bromosulfonil-4'-cloro-fenil)-isoindolina,
- 1-oxo-2-metil-3-hidroxi-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-isoindolina,
25. 1-oxo-2-etil-3-hidroxi-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-isoindolina,
- 30.

- 5 -

24 86 98<sup>16</sup>



- 1-oxo-2-n-butil-3-hidroxi-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-  
-isoindolina,  
1-oxo-2-alil-3-hidroxi-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-  
-isoindolina,  
5. 1-oxo-2-(beta-hidroxi-etil)-3-hidroxi-3-(3'-clorosulfonil-4'-  
-cloro-fenil)-isoindolina,  
3-cloro-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-ftalida,  
3-bromo-3-(3'-bromosulfonil-4'-metil-fenil)-ftalida,  
3-cloro-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-6-metoxi-ftalida y  
10. 3-cloro-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-5-clorocarbonil-  
-ftalida.

El ejemplo que se da a continuación tiene por objeto aclarar más detenidamente la preparación de los nuevos derivados de isoindolina, sin por eso limitar el alcance del invento. Por "partes" se entienden partes en peso, las cuales están en relación a los volúmenes como gramos a centímetros cúbicos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

- 15.

E J E M P L O

- Una 3-cloro-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenil)-ftalida que se obtuvo calentando durante 3 horas 35,9 partes de ácido 3'-clorosulfonil-4'-cloro-benzofenon-2-carboxílico con 50 partes de cloruro de tionilo a 30-35°, calentando durante 1 hora a 45° y separando por destilación en vacío el cloruro de tionilo excedente, con lo que la ftalida quedó en forma de masa cristalizada, se disuelve en 150 partes de cloroformo y en el curso de media hora, con agitación y refrigeración a unos 10°, se agrega a la solución gota a gota una mezcla de 200 partes de solución acuosa de amoníaco al 25% y 200 partes de etanol. Al cabo de una hora de agitación a 40° se separan los disolventes por destilación en el vacío y se tra
- 20.
- 25.
- 30.

24 86 98 16 A



ta el residuo con ácido clorhídrico diluído, con lo que se separa la 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina. Esta funde, después de recristalización de etanol diluído, a 215° con descomposición.

5. En lugar de hacer reaccionar la cloroftalida con amoníaco en solución acuosa, se la puede hacer reaccionar también con amoníaco líquido en gran exceso a temperatura de -50 a -40°. El producto bruto que queda después de la eliminación del amoníaco se recristaliza en la forma explicada antes.
- 10.

El ácido 3'-clorosulfonil-4'-cloro-benzofenon-2-carboxílico necesario como materia inicial se prepara de la manera siguiente:

15. Se trata gradualmente a 0-10° con 15 partes de solución acuosa de nitrito sódico al 46% una mezcla de 27,5 partes de ácido 4'-cloro-3'-amino-benzofenon-2-carboxílico, 200 partes de ácido acético glacial y 20 partes de ácido clorhídrico al 37%. Se hace afluir la solución de sal diazónica en una mezcla enfriada con hielo de 200 partes de solución al 30% de anhídrido sulfuroso en ácido acético glacial y 3 partes de cloruro cúprico cristalizado en 15 partes de agua. Se desprende nitrógeno y al cabo de poco tiempo cristaliza el ácido 3'-clorosulfonil-4'-cloro-benzofenon-2-carboxílico. Al cabo de una hora se le separa por filtración y se le lava con agua. Punto de fusión, 178-182°.
- 20.
- 25.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por que-

30



dar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

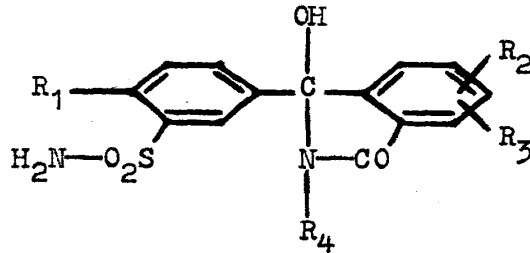
= . =

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza No 70 156 del 27 de febrero de 1.959.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoindolina, caracterizado por el hecho de preparar compuestos de la fórmula general



I

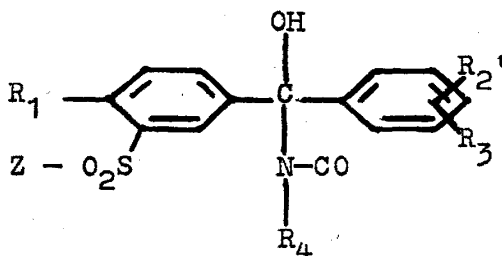
en la cual significan

- 10. R<sub>1</sub> un átomo de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,
- R<sub>2</sub> hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, alcoxi, alcancilamino, carbalcoxi, carbalcoxialcoxi o carbamilalcoxi de bajo peso molecular, un grupo nitrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbamilo o sulfamilo o bien un grupo carbamilo, carbamilalcoxi o sulfamilo substituído por uno o dos radicales alquilo, alqueno o bien hidroxialquilo de bajo peso molecular o un radical polimetilen- o 3-oxa-pentilen- (1,5),
- 15. R<sub>3</sub> hidrógeno, cloro, bromo o un grupo alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, y
- 20. R<sub>4</sub> hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno o hidroxial-



248098

quilo de bajo peso molecular o un grupo cicloalquilo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



II

en la cual significan

5.  $R_2'$  un radical correspondiente a la definición para  $R_2$ , un grupo cloro- o bromosulfonilo o bien un grupo cloro- o bromocarbonilo y

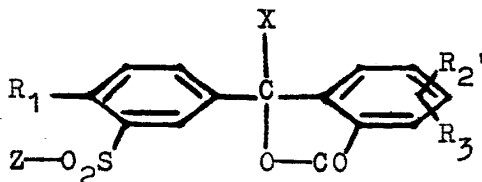
Z cloro o bromo,

con amoníaco, en una cantidad molar correspondiente por lo menos al número de átomos de halógeno enlazados no aromáticamente.

10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula general I en los cuales  $R_4$  está representado por hidrógeno, en el que como variante de ejecución se caracteriza por el hecho de hacer

15. reaccionar un compuesto de la fórmula general



III

en la cual X significa cloro o bromo y  $R_1$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$  y Z tienen el significado indicado en la reivindicación 1, con amoníaco, en una cantidad molar correspondiente por lo menos al número de átomos de halógeno enlazados no aromáticamente,

248698

16



con lo cual se origina, a través de un producto intermedio de la fórmula general II indicada en la reivindicación 1, un compuesto de la fórmula general I.

5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoindolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de nueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de abril de 1.959.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIWE ISEKN MIRALLES  
P. P.

248698

tr:sb

.ag.