

257725

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 LA ISOINDOLINA", a favor de la firma suiza J.R.GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

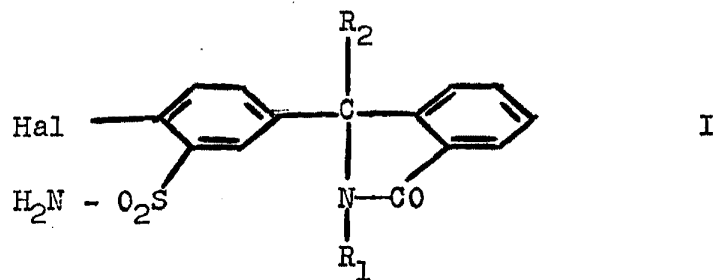
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoindolina con valiosas propiedades farmacológicas, así como a un procedimiento para su preparación.

Se ha encontrado sorprendentemente que los derivados de la isoindolina de fórmula general

5.



en la que significan



257725

Hal un átomo de halógeno,
 R₁ hidrógeno o un grupo alkilo, y
 R₂ un grupo alcoxi- o alquilamino, un grupo dialkilamino,
 cuyos dos grupos alkilo también pueden estar enlazados
 entre sí bajo formación de un anillo de 5 o 6 es-
 labones, o un grupo dialkilamin-alkilamino,

5.

presentan excelente eficacia diurética y salurética y produ-
 cen efecto de hacer descender la presión sanguínea. La propor-
 ción cuantitativa de los iones segregados es muy favorable,
 puesto que la cantidad segregada de iones de potasio es redu-
 cida en comparación con la de iones de sodio. Por otra parte
 corresponde a la intensa segregación de iones de sodio una in-
 tensa segregación de iones de cloro, así como de agua.

10.

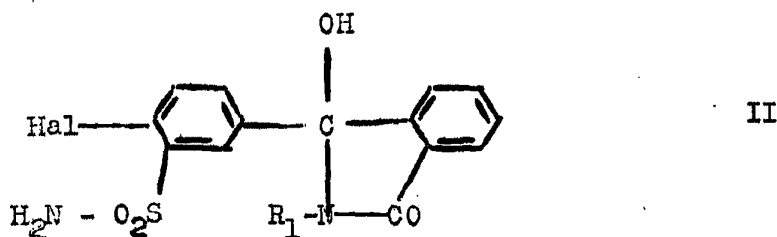
Entre los derivados de isoindolina según el invento
 son particularmente preferidos aquellos, en cuya fórmula ge-
 neral I significan

15.

Hal cloro
 R₁ hidrógeno, y
 R₂ el grupo metoxi, o etoxi.

20.

Para la preparación de los compuestos antes definidos
 se transpone una 1-oxo-3-aryl-3-hidroxi-isoindolina de fórmu-
 la general

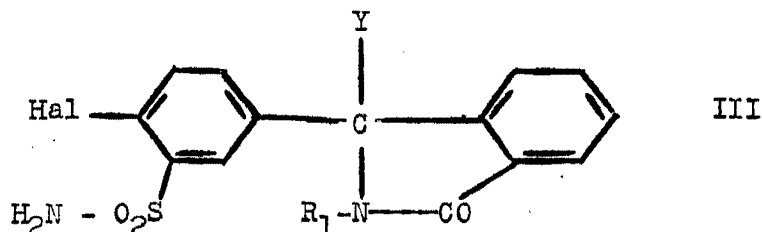


en la que R₁ y Hal tienen el significado antes indicado, di-
 rectamente, o después de tratamiento con un cloruro o bromuro



257725

de ácido inorgánico, bajo transformación en una 1-oxo-3-aril-3-halógeno-isoindolina de fórmula general



en la que Y significa cloro, o bromo, eventualmente en presencia de un medio que disocia agua, o de un fijador de ácidos, con un compuesto de fórmula general

5.



en la que R_2 tiene el significado antes indicado.

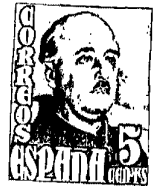
10.

Compuestos de fórmula general II pueden ser fácilmente transpuestos con tales de fórmula general IV, a cuyo efecto puede servir como medio reaccional un exceso en compuestos de fórmula general IV, o un disolvente orgánico inerte. Como medio que disocia agua se ha probado en la transposición con alcoholes el ácido clorhídrico, si bien su adición, particularmente con observación de temperaturas reaccionales superiores a unos 80° , no resulta absolutamente indispensable.

15.

La transformación de las materias de partida de fórmula general II en tales de fórmula general III lo más cómodamente tiene lugar con ayuda de cloruro de tionilo fácilmente eliminable; pero entran en consideración también otros halógenos de ácidos inorgánicos como por ejemplo pentacloruro de fósforo, o tribromuro de fósforo. Tanto esta transformación, como asimismo la subsiguiente transposición con compuestos de fórmula general IV pueden ser llevadas a cabo ya a temperatura ambiente y transcurren de modo exotérmico. En caso deseado

20.



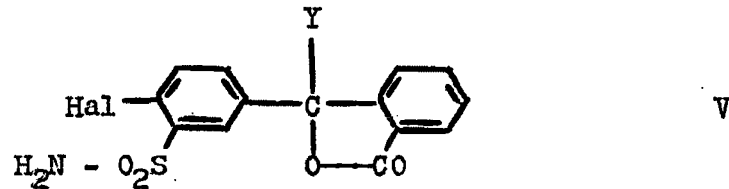
257725

puede servir como fijador de ácidos un exceso en amina a transponer u otra base como piridina, trimetilamina, o carbonato potásico. En las reacciones con alcoholes de fórmula general IV la presencia de un fijador de ácidos igualmente no es indispensable; eventualmente se puede transponer, alcoholes menos apropiados para reaccionar, antes de la reacción principal con fijadores de ácidos adecuados, en compuestos metálicos.

5.

Substancias de partida de fórmula general II son obtenibles, por ejemplo, mediante transposición de compuestos de fórmula general

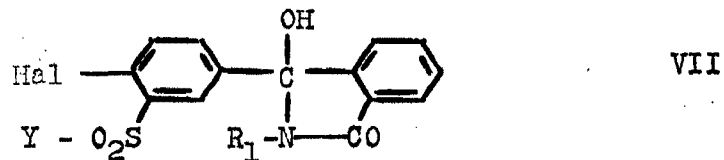
10.



con aminas de fórmula general



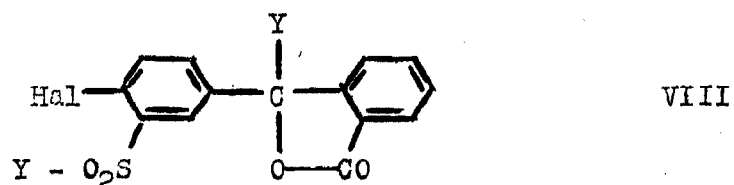
o de compuestos de fórmula general

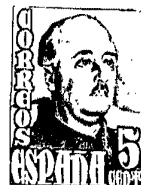


con amoníaco, preferentemente en presencia de fijadores de ácidos, vg. amina o bien amoníaco en exceso. Substancias de partida en las que R₁ está materializada por hidrógeno, no obstante también pueden ser preparadas ventajosamente median-

15.

te transposición de compuestos de fórmula general



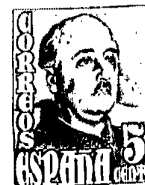


201125

con amoníaco en exceso. En las fórmulas generales anteriores V, VI, VII y VIII tienen R_1 , Hal e Y la significación antes indicada.

5. Los compuestos de fórmulas generales V, VII, y VIII, a su vez pueden ser obtenidos, por ejemplo, partiendo de halógenobencenos, por una parte, y anhídrido ftálico o halogenuros de ésteres ftálicos, por la otra. Mediante condensación de componentes reaccionales de esta naturaleza según Friedel-Crafts son obtenidas 4'-halógeno-2-carboxi-benzofenonas o
10. -2-carbalcoxi-benzofenonas pueden ser nitradas en posición 3'. Por reducción de las 3'-nitro-2-carboxi-benzofenonas 4'-substituídas, diazotación de los 3'-aminocompuestos obtenidos y descomposición de los halogenuros de diazonio con dióxido de azufre en presencia de sales cúpricas, como cloruro cúprico
15. o bromuro cúprico, son obtenidas 3'-halógenosulfonil-2-carboxi-benzofenonas substituídas que pueden ser transpuestas con amoníaco en los correspondientes 3'-sulfamilcompuestos que pueden ser transformados, a su vez, mediante tratamiento con halogenuros de ácidos minerales en halógenolactonas sulfamil-
20. substituídas de fórmula general V. Pero se puede transformar también los 3'-halógenosulfonilcompuestos antes mencionados mediante tratamiento con halogenuros de ácidos minerales en halógenolactonas halógenosulfonil-substituídas de fórmula general VIII. Finalmente, son obtenidas sustancias de partida de fórmula general VII, nitrando 1-oxo-3-(p-halógeno-
25. -fenil)-3-hidroxi-isoindolinas, reduciendo los productos de nitración, diazotando los aminocompuestos y tratando los cloruros de diazonio con dióxido de azufre en presencia de cloruro de cobre.

30. Como ejemplos de sustancias de partida de fórmula



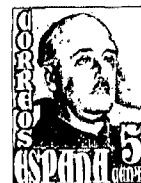
257725

general II se indica los compuestos siguientes:

5. 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina, punto de fusión 215° bajo descomposición; 1-oxo-2-metil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina, punto de fusión 232-234° bajo descomposición; 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina, punto de fusión 216,5 - 219° bajo descomposición; 1-oxo-2-n-butyl-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina punto de fusión 221,5 - 224° bajo descomposición; 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-bromo-fenil)-3-hidroxi-isoindolina; 1-oxo-2-n-butyl-3-(3'-sulfamil-4'-bromo-fenil)-3-hidroxi-isoindolina; 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-fluo-fenil)-3-hidroxi-isoindolina; 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-fluo-fenil)-3-hidroxi-indolina.
- 10.

15. Como sustancias de partida de fórmula general IV entran en cuenta alcoholes, como por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, butanol secundario, alcohol n-amílico, alcohol isoamílico, n-hexanol, n-heptanol, n-octanol, n-decanol y n-dodecanol; aminas primarias y secundarias, como metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, isoamilamina, n-hexilamina, n-heptilamina, n-octilamina, dodecilamina o bien dimetilamina, dietilamina, di-n-propil-amina, di-n-butyl-amina, N-metil-n-butylamina, pirrolidina, piperidina, así como dialkilamino-alkilaminas como la N,N-dimetil-etilendiamina, N,N-dietil-etilendiamina, gamma-dimetilamino-propilamina.
- 20.
- 25.

30. Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de los compuestos según el invento. Las partes en ellos significan partes en peso; éstos se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico.



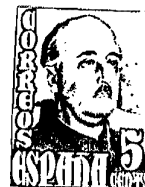
257725

EJEMPLO 1.

5. 34 partes de 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-clorofenil)-3-hidroxi-isoindolina son hervidas bajo reflujo con una solución de 2 partes de ácido clorhídrico en 170 partes de metanol durante 30 minutos y a continuación es evaporada a sequedad bajo vacío la mezcla reaccional. La 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-metoxi-isoindolina bruta, así obtenida, es recristalizada de metanol y seguidamente de benceno. Punto de fusión 200 - 202°.
10. Del mismo modo es preparada con etanol que contiene ácido clorhídrico, la 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-etoxi-isoindolina del punto de fusión 120 - 124° (hidrato, de alcohol).
15. Al hervir la substancia de partida con n-butanol se forma, incluso en ausencia de ácido clorhídrico, la 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-n-butoxi-isoindolina (punto de fusión 183 - 185°).

EJEMPLO 2.

20. 37 partes de 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina son suspendidas a 20° en 160 partes en volumen de cloruro de tionilo. Dentro de 20 minutos pasa todo en disolución. Seguidamente se elimina por evaporación al vacío el exceso de cloruro de tionilo y se obtiene de esta manera 44 partes de 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-cloro-isoindolina como polvo amarillento hidrocópico.
25. Este es incorporado a 0 - 10° por porciones en una mezcla de sendas 90 partes en volumen de etanol y éter. De la solución al principio clara se cristaliza al cabo de un tiempo breve la 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-etoxi-isoindolina del punto de fusión 214-217°.
- 30.



257725

Con n-hexanol es obtenido el correspondiente 3-hexil-oxi-compuesto (amarillento, amorfo).

5. De modo correspondiente se obtiene a base de 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina la 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-etoxi-isoindolina. El tiempo reaccional del cloruro de tionilo aquí es prolongado, debida a la solubilidad difícil de la substancia de partida, convenientemente, a 10 - 30 horas.

EJEMPLO 3.

10. 34 partes de 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina son suspendidas en 250 partes de cloruro de tionilo y agitadas durante 20 horas a 20 - 25°. Seguidamente el cloruro de tionilo excesivo es separado por destilación al vacío y el remanente 3-cloro-compuesto bruto es incorporado paulatinamente en una mezcla enfriada por hielo de 60 partes en volumen de piperidina y 40 partes en volumen de benceno. La solución formada es evaporada al vacío a sequedad. Para la eliminación del clorhidrato de piperidina el residuo es lavado con agua helada, filtrado y secado al alto vacío.
15. Así se obtiene la 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-piperidino-isoindolina del punto de fusión 236°, bajo descomposición (de dioxano).

20. De la misma manera, pero con empleo de n-propilamina, en lugar de piperidina, es obtenida la 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-n-propilamino-isoindolina del punto de fusión 231 - 233°, bajo descomposición (de mezcla de dioxano-benceno).
- 25.

EJEMPLO 4.

30. La 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-cloro-isoindolina es incorporada a 0 - 10° en una mezcla de 120

257725



partes de n-butilamina y 90 partes en volumen de benceno. Se origina una solución amarilla clara que seguidamente es evaporada al vacío a sequedad. El residuo es lavado con agua, secado sobre ácido sulfúrico y recristalizado de dioxano. Así es obtenida la 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-n-butilamino-isoindolina del punto de fusión 148°.

5.

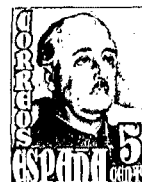
Con empleo de dietilamina en vez de n-butilamina se obtiene de manera por lo demás idéntica la 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-dietil-amino-isoindolina del punto de fusión 197°, y con empleo de N,N-dietil-etilendiamina, la 1-oxo-2-etil-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-(beta-dietilamino-etilamino)-isoindolina del punto de fusión 209° (descomposición).

10.

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 quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

15.

20.

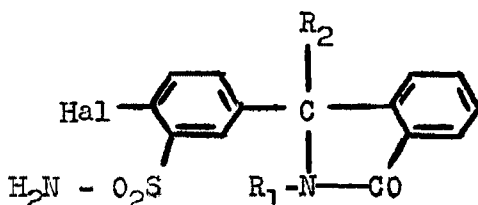


257725

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza nº 72 772 de 30 de abril de 1.959.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la isoindolina, caracterizado porque se preparan
5. compuestos de fórmula general



I

en la que significan

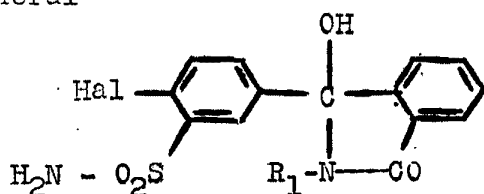
Hal un átomo de halógeno,

R₁ hidrógeno o un grupo alkilo,

10. R₂ un grupo alcoxi- o alkilamino, un grupo dialkilamino, cuyos dos grupos alkilo también pueden estar enlazados entre si bajo formación de un anillo de 5 o 6 eslabones, o un grupo dialkilamino-alkilamino,

transponiendo una 1-oxo-3-aryl-3-hidroxi-isoindolina de fórmula general

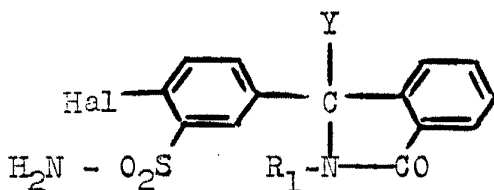
15.



II

directamente o después de tratamiento con un cloruro o bromuro de ácido inorgánico bajo transformación en una 1-oxo-3-aryl-3-halógeno-isoindolina de fórmula general

257725



III

en la que Y significa cloro, o bromo, eventualmente en presencia de un medio que disocia agua o de un fijador de ácidos con un compuesto de fórmula general

R₂ H

IV

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

5.

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

Madrid, a 29 de abril de 1.960.

J.R.GEIGY A.G.

10.

p. a.

JAIMÉ IGERN MIRALLES
P.P.

tr:jpt

R/pp.