



258380

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

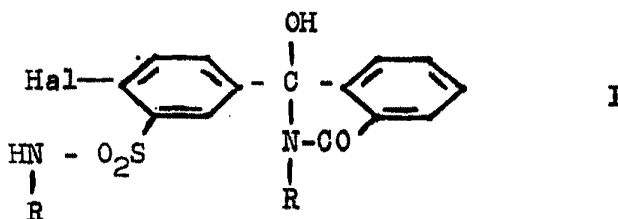
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA ISOINDOLINA", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Se ha encontrado sorprendentemente que los isoindolin-
5. derivados de fórmula general





253300

en la que significan

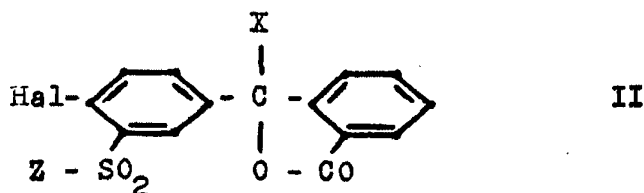
Hal un átomo de halógeno,

R un grupo alkilo de bajo peso molecular,

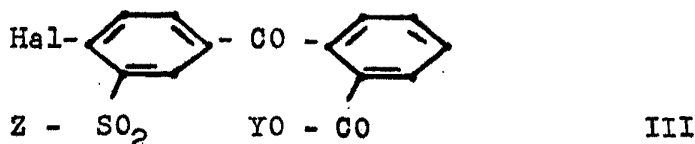
presentan excelente eficacia diurética y salurética y que producen el efecto de hacer descender la presión sanguínea. La proporción cuantitativa de los iones segregados es muy favorable, puesto que la cantidad de iones de potasio segregada es reducida en comparación con la de los iones de sodio. A la intensa segregación de los iones de sodio, por otra parte, corresponde una intensa segregación de iones de cloro, así como de agua. En contraposición a los compuestos correspondientes que contienen en el fenilsubstituyente un grupo sulfamido insubstituido en el átomo de nitrógeno, no obstante, los diuréticos preparados con arreglo a la invención, no presentan ningún efecto inhibitor frente a la anhidratasa de ácido carbónico, no pudiendo, por consiguiente, causar ningunas alteraciones del equilibrio de ácidos-bases en el cuerpo.

Entre los nuevos isoindolinderivados son preferidos particularmente aquellos, en cuya fórmula general I significan Hal = cloro, y R = hidrógeno, o el grupo metilo.

Para la preparación de los compuestos antes definidos se transpone un compuesto de fórmula general



o





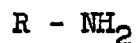
en la que significan

X, Z cloro, o bromo;

Y hidrógeno, o un radical alkilo de bajo peso molecular, y

Hal átomo de halógeno

5. con la cantidad por lo menos dos veces molar de una amina de fórmula general IV



IV

en la que R tiene el significado antes indicado, preferentemente en presencia de fijadores de ácidos, por ejemplo de amina en exceso.

10. Substancias de partida de fórmula general III pueden ser obtenidas, partiendo de halógenobencenos, por una parte, y anhídridos ftálicos, o halogenuros de ésteres ftálicos, por la otra. Mediante condensación de tales componentes reaccionales según Friedel-Crafts son obtenidas 4'-halógeno-2-carboxi-benzofenonas que pueden ser nitradas en posición 3'. Mediante reducción de las 4'-halógeno-3'-nitro-2-carboxi-benzofenonas, diazotación de los 3-aminocompuestos obtenidos y descomposición de los halogenuros de diazonio con dióxido de azufre en presencia de sales de cobre como cloruro cuproso o bromuro cuproso, son obtenidos los sulfohalogenuros de fórmula general III. Por tratamiento con halogenuros de ácidos minerales, por ejemplo cloruro de tienilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, o tribromuro de fósforo, pueden ser transformados tales sulfohalogenuros de fórmula general III en halógenolactonas de fórmula general II.
- 15.
- 20.
- 25.

Como ejemplos de substancias de partida de fórmula general II se indica los compuestos siguientes:



258333

ftaluro de 3-cloro-3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenilo);
ftaluro de 3-bromo-3-(3'-bromosulfonil-4'-cloro-fenilo);
ácido 3'-clorosulfonil-4'-cloro-benzofenon-2-carboxílico.

5. Como sustancias de partida de fórmula general IV entran en cuenta, por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, n-amilamina, isoamilamina.

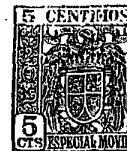
10. El ejemplo siguiente dilucidará más detenidamente la preparación de los nuevos isoindolinderivados, sin limitar al mismo la invención. En el mismo significan las partes partes en peso; estas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

15. E J E M P L O: 37,7 partes del 3-cloro-ftaluro de 3-(3'-clorosulfonil-4'-cloro-fenilo) que puede ser fácilmente preparado mediante ebullición durante una hora de ácido 3'-clorosulfonil-4'-cloro-benzofenon-3-carboxílico con cinco veces la cantidad ponderal de cloruro de tionilo y subsiguiente separación por destilación del exceso, son incorporadas dentro de 15 minutos a 20 - 30° en una mezcla de cada vez 50 partes en volumen de dioxano y de solución de metilamina acuosa al 40%. Para completar la reacción es calentado el conjunto a 70°. Después del enfriamiento es separada por filtración la 1-oxo-2-metil-3-(3'-metilsulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina segregada cristalina, siendo recristalizada de dioxano.

20. Punto de fusión 251 - 253°.

25.

30. Del mismo modo se obtiene mediante etilamina la 1-oxo-2-etil-3-(3'-etilsulfamil-4'-cloro-fenil)-3-hidroxi-isoindolina del punto de fusión 224 - 227°, con empleo de n-propilamina la 1-oxo-2-n-propil-3-(3'-n-propilsulfamil-4'-cloro-fenil)-3-



258380

-hidroxi-isocindolina del punto de fusión 230 - 232°.

El ácido 3'-clorosulfonil-4'-cloro-benzofenon-2-carboxílico necesitado como sustancia de partida puede ser preparado de la manera siguiente:

5. 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% es mezclada a 0 - 10° paulatinamente con 15 partes de solución de nitrito sódico al 46%. La solución de la sal de diazonio es dejada afluir en una
10. mezcla enfriada por hielo de 200 partes de solución de dióxido de azufre al 30% en ácido acético glacial y 3 partes de cloruro cúprico cristalizado en 15 partes de agua. Se escapa nitrógeno y después de un tiempo breve cristaliza el ácido 3'-clorosulfonil-4'-clorobenzofenon-2-carboxílico. Al cabo de
15. una hora es separado por filtración y lavado con agua. Punto de fusión 178 - 182°.

20. 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.

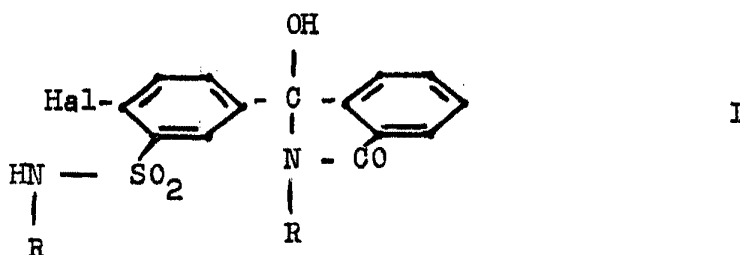


258380

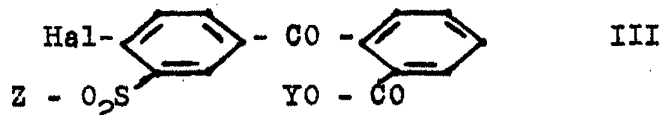
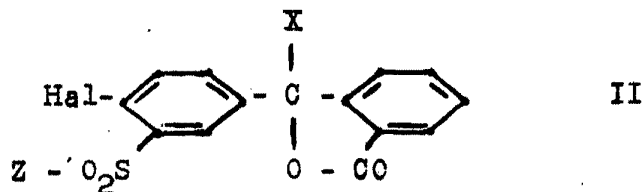
N O T A

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza Nº 73 629 del 27 de Mayo de 1959:

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



en la que Hal significa un átomo de halógeno y R un grupo alquilo de bajo peso molecular, un compuesto de fórmula general



en la que significan



258380

X, Z cloro, o bromo;

Y hidrógeno, o un radical alkilo de bajo peso molecular, y

Hal átomo de halógeno

con por lo menos la cantidad molar doble de un compuesto de fórmula general IV

5.



IV

en la que R tiene la significación antes indicada.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 25 de Mayo de 1960.

J. R. GEIGY, A.G.

p. a.

JAIMÉ IBERN MIRALLES

P.P.

tr:jpt

R/rm.