



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46860

Kl. 12 p, 2
Kl. internat. C 07 d

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych izoindoliny

Patent trwa od dnia 20 stycznia 1961 r.

Pierwszeństwo: 29 stycznia 1960 r. dla zastrz. 1, 2 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych izoindoliny, o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że otrzymuje się pochodne izoindoliny, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , oznacza atom chlorowca albo niższą grupę alkoksylową, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza wodór, albo niższą grupę alkilową, R_4 oznacza wodór, atom chlorowca, niższą grupę alkoksy — albo alkanoiloaminową, grupę karboksylową, grupę nitrową albo podstawioną przy atomie azotu ewentualnie jedną lub dwu niższymi resztami alkilowymi resztę polimetylenową, albo podstawioną resztą 3-oksapentylenową-(1,5) grupę karbamylową lub sulfamylową, R_5 oznacza wodór, chlor, brom lub niższą grupę alkoksylową, gdy pochodne dwufenylometanu, o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 oznacza resztę odpowiadającą znaczeniu podanemu dla R_4 albo niższą resztę alkilową, a R_1 , R_2 , R_3 i R_5

mają wyżej podane znaczenie, traktuje się środkami utleniającymi. Jako takie środki nadają się np. nadmanganian potasowy lub nadmanganian magnezowy, w słabo-kwaśnym do słabo alkalicznego odczynu roztworze lub kwas chromowy. Jednocześnie z grupą metylenową ewentualnie obecna niższa reszta alkilowa R_4 utlenia się do grupy karboksylowej.

Przykładem produktów wyjściowych, o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 oznacza wodór są: 3-sulfamilo-4-chloro-2'-karbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-chloro-2'-metylokarbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-chloro-2'-etylokarbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-fluoro-2'-karbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-fluoro-2'-metylokarbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-bromo-2'-karbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-bromo-2'-etylokarbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-metoksy-2'-karbamylodwufenylometan, 3-sulfamilo-4-chloro-2'-

karbamyl-4'-bromodwufenylometan, 3-sulfamyl-4-chloro-2'-karbamyl-4'-nitrodwufenylometan, 3-sulfamyl-4-chloro-2'-karbamyl-4'-acetyloaminodwufenylometan, 3-sulfamyl-4-chloro-2', 4'-bis-karbamyldwufenylometan, 3-sulfamyl-4-chloro-2', 5'-bis-metylokarbamyldwufenylometan, 3-sulfamyl-4-chloro-2', 4'-bis-etylokarbamyldwufenylometan, 3-sulfamyl-4-chloro-2'-karbamyl-4'-metoksydwufenylometan, 3-sulfamyl-4, 4'-dwuchloro-2'-karbamyldwufenylometan i 3-sulfamyl-4-chloro-2', 5'-bis-karbamylo-4'-etoksydwufenylometan. Przykładem produktów wyjściowych, o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 oznacza niższy alkil, są: 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyldwufenylometan, 3-etylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyldwufenylometan, 3-n-propylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyldwufenylometan, 3-izopropylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyldwufenylometan, 3-etylosulfamyl-4-chloro-2'-metylokarbamyldwufenylometan, 3-etylosulfamyl-4-chloro-2'-etylokarbamyldwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-fluoro-2'-karbamyldwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-fluoro-2'-metylokarbamyldwufenylometan, 3-etylosulfamyl-4-fluoro-2'-karbamyldwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-bromo-2'-karbamyldwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-bromo-2'-metylokarbamyldwufenylometan, 3-etylosulfamyl-4-bromo-2'-etylokarbamyldwufenylometan, 3-n-propylosulfamyl-4-bromo-2'-karbamyldwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyl-4'-bromodwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyl-4'-nitrodwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyl-4'-acetylamindwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-chloro-2', 4'-bis-karbamyldwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-chloro-2', 5'-bis-metylokarbamyldwufenylometan, 3-etylosulfamyl-4-chloro-2', 4'-bis-etylokarbamyldwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamyl-4'-metoksydwufenylometan, 3-metylosulfamyl-4, 4'-dwuchloro-2'-karbamyldwufenylometan i 3-metylosulfamyl-4-chloro-2', 5'-bis-karbamylo-4'-etoksydwufenylometan.

Poprzednio wymienione i dalsze związki o wzorze ogólnym 2 z niepodstawioną grupą karbamylową otrzymuje się z odpowiedniego 4-podstawionego 3-chlorowcosulfonylo-2'-chlorowcokarbonyldwufenylometanu, zwłaszcza 3-chlorosulfonylo-2'-chlorokarbonyldwufenylometanu, ewentualnie z 4-podstawionego 3-alkylosulfamyl-2'-chlorowcokarbonyldwufenylometanu przez reakcję z amoniakiem. Produkty wyjściowe z podstawioną grupą karbamylową,

w których R_3 oznacza niskocząsteczkową resztę alkilową, można otrzymywać np. przez nitrowanie 4-podstawionego 2'-karboksybenzofenonu, redukcję otrzymanego 4-podstawionego 3-nitro-2'-karboksybenzofenonu do 4-podstawionego 3-amino-2'-karboksydwufenylometanu, przekształcenie tego ostatniego przez dwuazowanie i traktowanie halogenku dwuazoniowego dwutlenkiem siarki w 4-podstawiony 3-chlorowcosulfonylo-2'-karboksydwufenylometan, wymianę z amoniakiem ewentualnie z niższą alkiolaminą, przeprowadzenie otrzymanego 4-podstawionego 3-sulfamyl-ewentualnie 3-alkylosulfamyl-2'-karboksydwufenylometanu w odpowiedni halogenek kwasu karboksylowego i reakcję tego ostatniego z niższą alkiolaminą. Zamiast wprowadzania występującego w wyżej podanym procesie 4-podstawionego 3-chlorowcosulfonylo-2'-karboksydwufenylometanu-natychmiast w reakcję z amoniakiem lub niższymi alkiilaminami, można go, jak wyżej wspomniano, najpierw przekształcić w 4 podstawiony 3-chlorowcosulfonylo-2'-chlorowcokarbonyldwufenylometan, który daje z amoniakiem produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza wodór, ewentualnie z niższymi alkiilaminami również tworzy produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 oznaczają takie same reszty alkilowe. Niektóre odpowiednie do powyższego procesu w położeniu 4 i ewentualnie w drugim pierścieniu (odpowiednio do znaczenia R_1 ewentualnie R_4 i R_5) dalej podstawione 2'-karboksybenzofenony są znane, a inne w analogiczny sposób można wytwarzać. Poza reakcjami Friedel-Craftsa lub Grignarda z bezwodnikiem kwasu ftalowego lub podstawionymi bezwodnikami kwasu ftalowego można stosować do wytwarzania ich np. kondensację 4-podstawionego haloidku benzoilu z odpowiednio podstawionym toluenem, oraz m-ksylenem lub p-ksylenem według Friedel-Craftsa z następnym utlenieniem grupy metylowej lub grup metylowych. Tutaj zamiast 4-podstawionych haloidków benzoilu mogą występować także 4-podstawione haloidki 3-nitrobenzoilu wskutek czego zbyteczne jest przeprowadzanie nitrowania na początku procesu.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 posiadają wybitne działanie diuretyczne. Przy tym jest bardzo korzystny dla niektórych terapeutycznych celów wzajemny stosunek wydzielonych jonów. Silnemu wydzielaniu sodu odpowiada z drugiej strony także znaczne zwiększenie wydzielania jonów chloru oraz wody. Częściowo na-

dają się związki o wzorze ogólnym 1 także jako produkty pośrednie do wytwarzania dalszych substancji o działaniu diuretycznym. Szczególnie odnosi się to do związków w których R_4 oznacza grupę nitrową, którą można np. za pomocą redukcji i ewentualnie acylowania, lub przez dwuazowanie i ogrzewanie do wrzenia z alkoholem lub za pomocą reakcji Sandmayer'a zastąpić grupą aminową, acyloaminową, alkoksylową ewentualnie atomem chlorowca.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej przeprowadzenie sposobu według wynalazku, jednakże nie przedstawiają one jedynej postaci realizowania tego sposobu. Części oznaczają części wagowe, które mają się do części objętościowych jak g do cm^3 . Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 26,1 części kwasu 3-amino-4-chlorodwufenylometano-2'-karboksylowego (temperatura topnienia $128-129^\circ$) rozpuszcza się w 100 częściach kwasu octowego w temperaturze 50° i zadaje 27 częściami objętościowymi 10 n kwasu solnego. Otrzymaną krystaliczną breję po dodaniu lodu dwuazuje się 16 częściami 46% -owego roztworu azotynu sodowego w temperaturze 10° w ciągu 5 minut. Jasnożółty roztwór soli dwuazoniowej wlewa się do wstępnie ogrzanej do temperatury 20° mieszaniny z 200 części roztworu 20% -owego dwutlenku siarki w lodowatym kwasie octowym i 4 części dwuwodzianu chłorku miedzi. Ogrzewa się do temperatury 30° i po 1/2 godzinie sączy wytrącony w postaci proszku kwas 3-chlorosulfonylo-4-chlorodwufenylometano-2'-karboksylowy, o temperaturze topnienia $153-157^\circ$.

Ten sulfochlorek ogrzewa się z 70 częściami objętościowymi chłorku tionylu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, po czym nadmiar tego ostatniego usuwa w próżni. Otrzymany chlorek kwasu 3-chlorosulfonylo-4-chlorodwufenylometano-2'-karboksylowego rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych chloroformu i wlewa w ciągu 10 minut w trakcie bieżenia lodem do mieszaniny z 50 części 25% -owego wodnego amoniaku i 100 części dioksanu. Po 2-godzinnym odstaniu w temperaturze 30° dioksan i nadmiar amoniaku odparowuje się wprowadzając parę wodną i odsącza wykrystalizowany amid kwasu 3-sulfamilo-4-chlorodwufenylometano-2'-karboksylowego. Temperatura topnienia $207-208^\circ$ (z alkoholem).

32,5 części amidu kwasu 3-sulfamilo-4-chlorodwufenylozetano-2'-karboksylowego miesza się

z 500 częściami wody, 25,3 częściami nadmanganianu potasowego i 21 częściami siedmiowodzianu siarczanu magnezowego podczas około 30 minut w temperaturze 90° , aż do zniknięcia fioletowego zabarwienia. Wytrącony brausztyn rozpuszcza się przez dodawanie kroplami około 300 części stężonego roztworu kwaśnego siarczynu sodowego i odsącza prawie bezbarwne kryształy 1-keto-3-(3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo)-3-hydroksyizoindoliny.

Temperatura topnienia $214-217^\circ$ (z rozkładem, z rozcieńczonego kwasu octowego).

W analogiczny sposób wytwarza się:

1 - keto - 3 - (3 - sulfamilo-4'-chlorofenylo) - 3-hydroksy-6-chloroizoindolinę, temperatura topnienia $230-232^\circ$ (rozkład);

1 - keto - 3 - (3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo) - 3-hydroksy-6-bromoizoindolinę, temperatura topnienia $237-243^\circ$ (rozkład);

1 - keto - 3 - (3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo) - 3-hydroksy-6-nitroizoindolinę, temperatura topnienia $253-255^\circ$ (rozkład);

1 - keto - 3 - (3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo) - 3-hydroksy-6-metoksyizoindolinę,

1 - keto - 3 - (3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo) - 3-hydroksy-6-karbamiloizoindolinę,

1 - keto - 3 - (3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo) - 3-hydroksy-6-dwumetylokarbamiloizoindolinę,

1 - keto - 3 - (3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo) - 3-hydroksy - 6 - acetaminoizoindolinę, temperatura topnienia $270-273^\circ$,

1 - keto-2-metylo-3-(3'-sulfamilo - 4'-chlorofenylo)-3-hydroksyizoindolinę, temperatura topnienia $232-234^\circ$ (rozkład);

1 - keto-3-(3' - sulfamilo-4'-metoksyfenylo) - 3-hydroksyizoindolinę;

1 - keto-3-(3' - sulfamilo - 4'-bromofenylo) - 3 - hydroksyizoindolinę.

Przykład II. a) 26,1 części kwasu 3-amino-4-chlorodwufenylometano-2'-karboksylowego (temperatura topnienia $128-129^\circ$) rozpuszcza się w 100 częściach kwasu octowego lodowatego w temperaturze 50° i zadaje 27 częściami objętościowymi 10 n kwasu solnego.

Otrzymaną breję krystaliczną po dodaniu lodu dwuazuje się 16 częściami 46% -owego roztworu azotynu sodowego w temperaturze 10° w przeciągu 5 minut. Roztwór soli dwuazoniowej wlewa się do wstępnie ogrzanej do temperatury 20° mieszaniny z 200 części roztworu 20% -owego dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym i 4 części dwuwodzianu chłor-

ku miedzi w małej ilości wody, przy czym zachodzi reakcja z wydzielaniem azotu i temperatura podnosi się do około 30°. Po pół godziny wytrącamy w postaci proszku kwas 3-chlorosulfonylo-4-chlorodwufenylometano-2-karboksyowy (temperatura topnienia 153—157°) odsącza się i przemywa wodą.

b) Powyższy związek chlorosulfamylowy przeprowadza się przez trwające 15 minut ogrzewanie do wrzenia z 70 częściami objętościowymi chlorku tionylu, którego nadmiar w końcu oddestylowuje się w próżni, w chlorek kwasu 3-chlorosulfonylo-4-chlorodwufenylometano-2'-karboksylowego. Ten zaś rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych chloroformu i w ciągu 10 minut podczas oziębiania lodem wprowadza do mieszaniny z 50 części 35%owego wodnego roztworu metyloaminy i 50 części dioksanu. Po dwugodzinnym odstaniu roztwór reakcyjny odparowuje się w próżni do sucha, pozostałość rozciera z wodą i odsącza.

Po przekrystalizowaniu odsączonego osadu w alkoholu otrzymuje się 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-metylokarbamylodwufenylometan, o temperaturze topnienia 181—183°.

c) 35,3 części 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-metylokarbamylodwufenylometanu ogrzewa się do wrzenia z 1000 częściami wody, 42,5 częściami nadmanganianu potasowego i 26,1 częściami siedmiowodzianu siarczanu magnezowego, aż do zniknięcia zabarwienia nadmanganianu w ciągu około 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Wytrącony brausztyn odsącza się i kilkakrotnie z wodą ogrzewa do wrzenia. Połączone przesącze odparowuje się do 100 części objętościowych i wytrącony surowy produkt odsącza się. Przez kilkakrotne przekrystalizowanie w rozcieńczonym kwasie octowym otrzymuje się 1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksyizoindolinę, o temperaturze topnienia 252—254°.

W analogiczny sposób otrzymuje się stosując etyloaminę ewentualnie n-propyloaminę zamiast metyloaminy 1-keto-2-etylo-3-(3'-etylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksyizoindolinę, o temperaturze topnienia 226—228° i 1-keto-2-n-propylo-3-(3'-n-propylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksyizoindolinę, o temperaturze topnienia 231—232°.

Przykład III. Otrzymany sposobem z przykładu I jako produkt pośredni kwas 3-chlorosulfonylo-4-chlorodwufenylometano-2'-karboksylowy wprowadza się mieszając i oziębiając w 100 części 35%owego wodnego roztworu metyloaminy. Po dwugodzinnym odstaniu

w temperaturze 30—40° odparowuje się roztwór w próżni do sucha, pozostałość rozpuszcza się w 400 częściach wody i roztwór zakwasza kwasem solnym. Wykrystalizowany surowy kwas 3-metylosulfamyl-4-chlorodwufenylometano-2-karboksylowy ogrzewa się do temperatury 50° w 400 częściach chlorku tionylu 2 godziny. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się w próżni i pozostałość zalewa się 200 częściami wolnego od wody ciekłego amoniaku. Po odparowaniu amoniaku i przekrystalizowaniu pozostałości otrzymuje się 3-metylosulfamyl-4-chloro-2'-karbamylodwufenylometan, który utlenia się analogicznie do sposobu z przykładu I nadmanganianem potasowym do 1-keto-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksyizoindoliny. Temperatura topnienia 223° z rozkładem.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-chloroizoindolinę, 1-keto-3-(3'-etylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-chloroizoindolinę, 1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-bromoizoindolinę, 1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-nitroizoindolinę, 1-keto-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-metoksyizoindolinę, 1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-karbamylizoindolinę, 1-keto-2-etylo-3-(3'-etylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-dwumetylokarbamylizoindolinę, 1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-chlorofenyl)-3-hydroksy-6-acetaminoizoindolinę, 1-keto-3-(3'-metylosulfamyl-4'-metoksyfenyl)-3-hydroksyizoindolinę, 1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-metoksyfenyl)-3-hydroksyizoindolinę, 1-keto-3-(3'-metylosulfamyl-4'-bromofenyl)-3-hydroksyizoindolinę i 1-keto-2-metylo-3-(3'-metylosulfamyl-4'-bromofenyl)-3-hydroksyizoindolinę.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych izoindoliny, o wzorze ogólnym I, w którym R_1 oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoxyłową, R_2 oznacza wodór, R_3 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_4 oznacza wodór, atom chlorowca, niższą grupę alkoxyłową lub alkanolioaminową, grupę karboksylową, grupę nitrową albo podstawioną przy atomie azotu ewentualnie jedną albo dwoma resztami alkilowymi resztą polimetylenową lub podstawioną resztą 3-oksa-

- tylenową (1,5) grupę karbamyłową lub sulfamylową, R_5 oznacza wodór, chlor, brom lub niższą grupę alkoksyłową, znamienny tym, że pochodną dwufenylometanu, o wzorze 2, w którym R'_4 oznacza resztę odpowiadającą znaczeniu R_4 lub niższą resztę alkilową, R_1 , R_2 , R_3 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, traktuje się środkiem utleniającym.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek utleniający stosuje się nadmanganian potasowy lub nadmanganian magnezowy w słabokwaśnym do słaboalkalicznego roztworze.
3. Sposób wytwarzania pochodnych izoindoliny o wzorze ogólnym 1, według zastrz. 1, w którym to wzorze R_1 , R_2 , R_3 , R_4 R_5 mają znaczenie podane w zastrz. 1, R_2 zaś oznacza niższą grupę alkilową, znamienny tym, że pochodną dwufenylometanu o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R'_4 ma znaczenie podane w zastrz. 1, traktuje się środkiem utleniającym.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Adwokat Gustaw Lauter

