

CO7d 27/48



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 43697

Kl. 12 p, 2

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych izoindolinowych

Patent trwa od dnia 8 kwietnia 1959 r.

Pierwszeństwo: 27 lutego 1959 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych izoindolinowych wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że pochodne izoindolinowe, o wzorze ogólnym: (I) w którym R, oznacza atom chlorowca albo niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksylową, R₂ oznacza wodór, atom chlorowca, niskocząsteczkową grupę alkilową, alkoksylową, alkanoiloaminową, karbalkoksylową, karbalkoksyalkoksylową lub karbamylalkoksylową, grupę nitrową, grupę wodorotlenową, grupę karbamylową lub sulfamylową albo też grupę karbamylową, karbamylalkoksylową lub sulfamylową, podstawioną przez jedną lub dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe lub hydroksyalkilowe albo przez resztę polimetylenową lub ~~alkapentyl~~ ^{alkapentyl} ~~enową~~ — (1,5), R₃ oznacza wodór, ~~chlor~~ ^{brom}, brom lub niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksylową, a R₄ oznacza wodór, niskocząsteczkową grupę alkilową, alkenylową lub

hydroksyalkilową albo grupę cykloalkilową, wykazują bardzo dobre działanie diuretyczne i saluretyczne. Stosunek ilościowy wydzielanych jonów jest przy tym bardzo korzystny, gdyż wydzielona ilość jonów potasowych jest niewielka w porównaniu do wydzielanej ilości jonów sodowych. Silnemu wydzielaniu jonów sodowych odpowiada z drugiej strony silne wydzielanie jonów chlorowych, jak też wody.

W celu wytworzenia wyżej określonych związków, związek o wzorze ogólnym: (II) w którym X oznacza chlor lub brom, Y oznacza wodór lub niskocząsteczkową resztę alkilową, R'₂ oznacza resztę odpowiadającą definicji R₂ lub grupę chloro- albo bromosulfonylową, bądź grupę chloro- albo bromokarbonylową, R'₂" oznacza resztę odpowiadającą definicji R₂ lub grupę karboksylową lub grupę chloro- albo bromosulfonylową, a R₁ i R₃ mają znaczenie podane wyżej, poddaje się reakcji ze związkiem c wzorze ogólnym: (IV) R₄ — NH₂, w którym R₄ ma

znaczenie podane wyżej, stosowanym w ilości molowej odpowiadającej co najmniej liczbie niearomatycznie związanych atomów chlorowca albo grup karboksylowych lub karbalkoksylowych. Można też związek o wzorze ogólnym: (V) w którym Z oznacza chlor lub brom, a R_1 , R'_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane wyżej, poddawać reakcji z amoniakiem wziętym w ilości molowej odpowiadającej co najmniej liczbie niearomatycznie związanych atomów chlorowca, najkorzystniej w obecności środków wiążących kwasy, na przykład nadmiaru aminy lub amoniaku.

Szczególną postać wykonania obu wyżej podanych odmian sposobu wytwarzania związków, w których R_4 oznacza wodór, polega na tym, że związek o wzorze ogólnym: (VI) lub (VII) w którym R_1 , R'_2 , R_2'' , R_3 , X, Y i Z mają znaczenie podane wyżej, poddaje się reakcji z amoniakiem wziętym w ilości molowej odpowiadającej co najmniej liczbie niearomatycznie związanych atomów chlorowca, a w przypadku użycia związku o wzorze ogólnym (VII) — liczbie grup karboksylowych lub karbalkoksylowych, najkorzystniej w obecności środków wiążących kwasy, np. nadmiaru amoniaku. Przy użyciu związków o wzorze ogólnym (VI) wspomniana reakcja prowadzi poprzez produkty pośrednie odpowiadające produktom wyjściowym drugiej z wymienionych odmian sposobu, o wzorze ogólnym (V), podczas gdy przy zastosowaniu związków o wzorze ogólnym (VII) występują jako produkty pośrednie — produkty wyjściowe pierwszej z wymienionych odmian sposobu, odpowiadające wzorowi ogólnemu (III).

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym (VII) można otrzymywać wychodząc na przykład z chlorowcobenzenów, alkilobenzenów lub alkoxybenzenów z jednej strony i bezwodników ftalowych lub haloidków estrów ftalowych, ewentualnie podstawionych, z drugiej strony. Przez kondensację takich składników reakcji według Friedel — Crafts'a otrzymuje się 4'-chlorowco-, 4'-alkilo- lub 4'-alkoksy-2-karboksybenzofenony, które można nitrować w położeniu 3'. Przez redukcję 4'-podstawionych 3'-nitro-2-karboksybenzofenonów, dwuazowanie otrzymanych związków 3-aminowych i rozkład haloidków dwuazoniowych za pomocą dwutlenku siarki w obecności soli miedziowych, jak chlorku miedziowego lub bromku miedziowego, otrzymuje się sulfohaloidki, o wzorze ogólnym (VII).

Jeśli te ostatnie poddaje się reakcji z amoniakiem, w stosunkowo łagodnych warunkach reakcji, otrzymuje się materiały wyjściowe, o wzorze ogólnym (III), które znów można przeprowadzić działając haloidkami kwasów mineralnych, np. chlorkiem tionylu, tlenochlorkiem fosforu, pięciochlorkiem fosforu lub trójbromkiem fosforu, w chlorowcolaktony jako materiały wyjściowe, o wzorze ogólnym (II). Można jednak też sulfohaloidki, o wzorze ogólnym (VII) przeprowadzać przez traktowanie haloidkami kwasów mineralnych w chlorowcolaktony, o wzorze ogólnym (VI). Jeśli te ostatnie poddaje się reakcji z jednym molem amoniaku albo, w danym przypadku korzystniej, z jednym molem aminy, różnej od amoniaku, o wzorze ogólnym (IV), wówczas otrzymuje się ostatecznie materiały wyjściowe, o wzorze ogólnym (V).

Inne odmiany jeśli chodzi o R_2 i R_3 otrzymuje się stosując materiały wyjściowe, które można na przykład wytworzyć następująco: Haloidki kwasu 3-nitrobenzoesowego podstawione w położeniu 4 kondensuje się z odpowiednio podstawionymi metylobenzenami, np. z eterem m-krezolowometylowym lub m-krezolowoetylowym, m-chlorotoleuenum lub p-ksylenem według Friedel — Crafts'a na 4'-podstawione 3'-nitro-2-metylobenzofenony. Ich grupę 3'-nitrową można następnie w sposób wyżej podany przeprowadzić w grupę 3-sulfamylową, po czym grupę 2-metylową oraz ewentualnie dalsze grupy metylowe można utlenić do grupy karboksylowej, np. za pomocą roztworu nadmanganianu potasowego. Otrzymuje się przy tym materiały wyjściowe o wzorze ogólnym (III), które w razie potrzeby, można przemieniać w inne materiały wyjściowe, jak to opisano wyżej.

Podane wyszczególnienie w żadnym razie nie wyczerpuje wszystkich możliwości wytwarzania według znanych metod odpowiednich materiałów wyjściowych, o wzorach ogólnych (II), (III), (V), (VI) i (VII). Jako przykłady takich materiałów wyjściowych można wymienić następujące związki:

3-chloro-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorofenyl)-ftalid
 3-chloro-3-(3'-sulfamyl-4'-metylofenyl)-ftalid
 3-chloro-3-(3'-sulfamyl-4'-bromofenyl)-ftalid
 3-chloro-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorofenyl)-6-metoksyftalid
 3'-6-dwuchloro-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorofenyl)-ftalid
 kwas 3'-sulfamyl-4'-chlorobenzofenono-2-karboksylowy

kwas 4-metoksy-3'-sulfamilo-4'-chlorobenzofe-
 nono-2-karboksylowy
 kwas 4,4'-dwuchloro-3'-sulfamylbenzofenono-2-
 karboksylowy
 kwas 3'-sulfamilo-4'-chlorobenzofenono-2,5-
 dwukarboksylowy
 ester etylowy kwasu 3'-sulfamilo-4'-chloroben-
 zofenono-2-karboksylowego
 1-okso-3-hydroksy-3-(3'-chlorosulfonylo-4'-chlo-
 rofenylo)-izoindolina
 1-okso-3-hydroksy-3-(3'-bromosulfonylo-4'-chlo-
 rofenylo)-izondelina
 1-okso-3-metylo-3-hydroksy-3-(3'-chlorosulfony-
 lo-4'-chlorofenylo)-izoindolina
 1-okso-2-etylo-3-hydroksy-3-(3'-chlorosulfonylo-
 4'-chlorofenylo)-izoindolina
 1-okso-2-n-butylo-3-hydroksy-3-(3'-chlorosulfo-
 nylo-4'-chlorofenylo)-izoindolina
 1-okso-2-allilo-3-hydroksy-3-(3'-chlorosulfonylo-
 4'-chlorofenylo)-izoindolina
 1-okso-2-(B-hydroksyetylo)-3-hydroksy-3-(3'-
 chlorosulfonylo-4'-chlorofenylo)-izoindolina
 4-chloro-3-(3'-chlorosulfonylo-4'-chlorofenylo)-
 ftalid
 3-bromo-3-(3'-bromosulfonylo-4'-metylofenylo)-
 ftalid
 3-chloro-3-(3'-chlorosulfonylo-4'-chlorofenylo)-6-
 metoksyftalid
 3-chloro-3-(3'-chlorosulfonylo-4'-chlorofenylo)-5-
 chlorokarbonylo-ftalid
 kwas 3'-chlorosulfonylo-4'-chlorobenzofenono-
 2-karboksylowy
 kwas 4-metoksy-3'-chlorosulfonylo-4'-chloroben-
 zofenono-2-karboksylowy
 kwas 3'-chlorosulfonylo-4'-chlorobenzofenono-
 2,5-dwukarboksylowy.

Jako materiały wyjściowe o wzorze ogólnym (IV) wchodzi w grę obok amoniaku na przykład metyloamina, etyloamina, n-propyloamina, izopropyloamina, n-butyloamina, izobutyloamina, n-amiloamina, izomiloamina, n-heksyloamina, alliloamina, metaliloamina, B-hydroksyetyloamina, B-hydroksypropyloamina, cyklopentyloamina i cyklobeksyloamina.

Podane w dalszym ciągu przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych pochodnych izoindolinowych, bez ograniczenia wynalazku. Podane w nich części oznaczają części wagowe, które mają się do części objętościowych, jak g do cm³. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 3-chloro-3-(3'-chlorosulfonylo-4'-chlorofenylo)-ftalid, otrzymany jako kry-
 staliczna masa przez 3-godzinne ogrzewanie 35,9 części kwasu 3'-chlorosulfonylo-4'-chloro-

benzofenono-2-karboksylowego z 50 częściami chlorku tionylu w temperaturze 30 — 35°, następne jednogodzinne ogrzewanie w tempera-
 turze 45°, i oddestylowanie w próżni nadmiaru chlorku tionylu, rozpuszcza się w 150 częściach chloroformu i do otrzymanego roztworu wkrapla w ciągu 1/2 godziny, mieszając i oziębiając do temperatury około 10°, mieszaninę 200 części 25%-owego wodnego roztworu amoniaku i 200 części etanolu. Po jednogodzinnym mieszanu w temperaturze 40° oddestylowuje się w próżni rozpuszczalniki i pozostałość zadaje rozcień-
 czonym kwasem solnym, przy czym wydziela się 1-okso-3-(3'-sulfamilo-4'-chlorofenylo)-3-hy-
 droksyizoindolina.

Po przekrystalizowaniu w rozcieńczonym eta-
 nolu wykazuje ona temperaturę topnienia 215° z rozkładem.

Zamiast z amoniakiem w wodnym roztworze można chloroftalid poddać reakcji z ciekłym amoniakiem w dużym nadmiarze w tempera-
 turze — 50° do — 40°. Po usunięciu amoniaku pozostały surowy produkt przekrystalizowuje się jak wyżej.

Potrzebny jako materiał wyjściowy kwas 3'-chlorosulfonylo-4'-chlorobenzofenono-2-karboksylowy można otrzymać w następujący spo-
 sób:

Mieszaninę 27,5 części kwasu 4'-chloro-3'-ami-
 nobenzofenono-2-karboksylowego, 200 części kwasu octowego lodowatego i 20 części 37%-o-
 wego kwasu solnego zadaje się stopniowo, w temperaturze 0 — 10°, 15 częściami wodne-
 go 46%-owego roztworu azotynu sodowego. Roztwór soli dwuazoniowej wlewa się do ozię-
 bianej lodem mieszaniny 200 części 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym oraz 3 części krystalicznego chlorku miedziawego w 15 częściach wody. Wydziela się azot i po krótkim czasie wykrystalizowuje kwas 3'-chlorosulfonylo-4'-chlorobenzofenono-2-
 karboksylowy. Odsącza się go po godzinie i przemyla wodą. Temperatura topnienia 178 — 182°.

Przykład II. 20 części 3-chloro-3-(3'-sul-
 familo-4'-chlorofenylo)-ftalidu otrzymanego przez jednogodzinne ogrzewanie kwasu 4'-chlo-
 ro-3'-sulfamylbenzofenono-2-karboksylowego z nadmiaru chlorku tionylu i oddestylowanie nadmiaru chlorku tionylu) pro-
 szkuje się i w temperaturze 0 — 10°, dobrze chłodząc i mieszając, dodaje do 30 części n-butyloaminy, przy czym zachodzi silnie egzotermiczna reak-
 cja. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 15 minut, następnie ogrzewa do tem-

peratury 40° i w tej temperaturze odparowuje pod próżnię lotne składniki. Pozostałość rozpuszcza się w 100 częściach ciepłego 2-n ługu sodowego i wytrąca produkt reakcji przez dodanie siarczanu amonowego. Otrzymane kryształy odsysa się i oczyszcza przez przekryształizowanie w wodnym alkoholu, a następnie w 50%-owym kwasie octowym. Czysta 1-okso-2-n-butyl-3-(3'-sulfamilo-4'-chlorofenilo)-3-hydroksyizoindolina wykazuje temperaturę topnienia 221,5 — 224° z rozkładem.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: 1-okso-2-metylo-3-(3'-sulfamilo-4'-chlorofenilo)-3-hydroksyizoindolinę, o temperaturze topnienia 232 — 234°, z rozkładem, 1-okso-2-etylo-3-(3'-sulfamilo-4'-chlorofenilo)-3-hydroksyizoindolinę, o temperaturze topnienia 216,5 — 219° z rozkładem, 1-okso-2-cykloheksylo-3-(3'-sulfamilo-4'-chlorofenilo)-3-hydroksyizoindolinę, o temperaturze topnienia 187 — 190° (po przekryształizowaniu w 50%-owym kwasie octowym).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych izoindolinowych, o wzorze ogólnym: (I) w którym R_1 oznacza atom chlorowca albo niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksylową, R_2 oznacza wodór, atom chlorowca, niskocząsteczkową grupę alkilową, alkoksylową, alkoniloaminową, karbalkoksylową, karbalkoksylową, karbalkoksyalkoksylową lub karbamiloalkoksylową, grupę nitrową, grupę wodorotlenową, grupę karbamylową lub sulfamylową albo też grupę karbamylową,

karbamiloalkoksylową lub sulfamylową, podstawioną przez jedną lub dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe lub hydroksyalkilowe albo przez resztę polimetylenową lub 3-oksapentilenową-(1,5), R_3 oznacza wodór, chlor, brom lub niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksylową, a R_4 oznacza wodór, niskocząsteczkową grupę alkilową, alkanylową lub hydroksyalkilową albo grupę cykloalkilową, znamienny tym, że poddaje się reakcji związku, o wzorze ogólnym: (II) lub (III) w którym X oznacza chlor lub brom, Y oznacza wodór lub niskocząsteczkową grupę alkilową, R_2 , oznacza resztę odpowiadającą definicji R_2 lub grupę chloro — albo bromosulfonylową, bądź grupę chloro- albo bromokarbonylową, a R_2'' oznacza resztę odpowiadającą definicji R_2 lub grupę karboksylową lub chloro- albo bromosulfonylową, ze związkiem o wzorze ogólnym $R_4 - NH_2$ stosowanym w ilości molowej odpowiadającej co najmniej liczbie niearomatycznie związanych atomów chlorowca albo grup karboksylowych lub karbalkoksylowych,

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się reakcji z amoniakiem, stosowanym w ilości molowej odpowiadającej co najmniej liczbie niearomatycznie związanych atomów chlorowca związek, o wzorze ogólnym (V) w którym Z oznacza chlor lub brom.—

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Gustaw Lauter
adwokat

