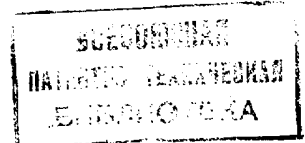




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

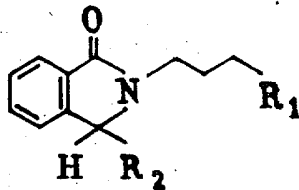


# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

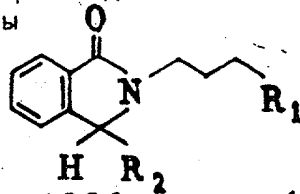
1

2

- (21) 4613666/04  
(22) 07.03.89  
(31) 8802918  
(32) 08.03.88  
(33) FR  
(46) 30.06.91. Бюл. № 24  
(71) Рон-Пуленк Санте (FR)  
(72) Мари-Терез Комт, Клод Гереме и Жерар Понсине (FR)  
(53) 547.759.4.07(088.8)  
(56) Indian. Chemikal Society, 1979, p. 1002.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОИНДОЛИНОНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ  
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению производных изоиндолинона ф-лы



Изобретение относится к способам получения новых производных изоиндолинона общей формулы



где R<sub>1</sub> – 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил или 4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил, или 4-фенил-1-пиперазинил, фенильное кольцо которого замещено в положении 4 атомом галогена или оксигруппой;

R<sub>2</sub> – С<sub>1</sub>–С<sub>2</sub>-алкоксильный радикал, или их солей, обладающих антигониристическими свойствами серотонина (рецепторы 5HT<sub>2</sub>).

где R<sub>1</sub> – 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил или 4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил, или 4-фенил-1-пиперазинил, фенильное кольцо которого замещено в положении 4 атомом галогена или оксигруппой; R<sub>2</sub> – С<sub>1</sub>–С<sub>2</sub>-алкоксильный радикал, или их солей, обладающих антигониристическими свойствами серотонина. Цель – разработка способа получения соединений, обладающих указанным действием. Получение ведут алкилированием соответствующего производного изоиндолинона алифатическим спиртом ф-лы R<sub>2</sub>OH, где R<sub>2</sub> указано выше, в присутствии неорганической кислоты с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли. 1 табл.

Цель изобретения – разработка на основе известных приемов способа получения новых производных изоиндолинона, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

**Пример 1.** К перемешиваемому раствору 5,7 г 2-[3-[4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил]-пропил]-3-окси-1-изоиндолинона в 145 см<sup>3</sup> метанола добавляют при температуре около 20°C в течение 10 мин 28,5 см<sup>3</sup> концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание в течение 5 ч при температуре около 65°C. После охлаждения раствора до температуры около 0°C добавляют в течение 1 ч 70 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 50

см<sup>3</sup> метанола. Фильтрат разбавляют 200 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 50 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония и экстрагируют 3 раза 200 см<sup>3</sup> метиленхлорида. Органические экстракты объединяют, сушат над безводным сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C. Полученный остаток растворяют в 10 см<sup>3</sup> метиленхлорида и раствор выливают на 550 г диоксида кремния, содержащегося в колонне диаметром 8 см. Элюируют смесью метиленхлорида с метанолом (90:10 по объему), первые 900 см<sup>3</sup> удаляют и следующие 200 см<sup>3</sup> выпаривают досуха при пониженном давлении (50 мм рт. ст., 2,7 кПа) при 50°C. Полученный остаток растворяют в 10 см<sup>3</sup> метилэтилкетона. Добавляют раствор 0,6 г щавелевой кислоты в 5 см<sup>3</sup> метилэтилкетона и продолжают перемешивание в течение 1 ч при температуре около 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Таким образом получают 2,4 г оксалата 3-метокси-2-{3-[4-(4-фторфенил)-1-пиперазинил]-пропил}-1-изоиндолинона, плавящегося при 139°C.

**Пример 2.** Процесс ведут как в примере 1 исходя из перемешиваемого раствора 6,8 г 2-{3-[4-(4-фторфенил)-1-пиперазинил]-пропил}-3-окси-1-изоиндолинона в 170 см<sup>3</sup> метанола, к которому добавляют при температуре около 20°C в течение 15 мин 33,5 см<sup>3</sup> концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание в течение 5 ч при температуре около 65°C. После охлаждения раствора до температуры около 0°C в течение 1 ч добавляют 83 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 50 см<sup>3</sup> метанола. Фильтрат разбавляют 200 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 50 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония и экстрагируют 3 раза 200 см<sup>3</sup> метиленхлорида. Органические экстракты объединяют, сушат над безводным сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт. ст., 2,7 кПа) при 40°C. Полученный остаток растворяют в 20 см<sup>3</sup> метиленхлорида и раствор выливают на 50 г диоксида кремния, содержащегося в колонне диаметром 8 см. Элюируют смесью метиленхлорида с метанолом (99:1 по объему). Первые 300 см<sup>3</sup> удаляют и следующие 3500 см<sup>3</sup> выпаривают досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 50°C. Полученный остаток растворяют в 50 см<sup>3</sup> ацетонитрила. Добавляют раствор 1,1 г щавелевой кислоты в

25 см<sup>3</sup> ацетонитрила и продолжают перемешивание в течение 1 ч при температуре около 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Таким образом получают 4,1 г оксалата 3-метокси-2-{3-[4-(4-фторфенил)-1-пиперазинил]-пропил}-1-изоиндолинона, плавящегося при 177°C.

**Пример 3.** Процесс ведут как в примере 1 исходя из перемешиваемого раствора 4,8 г 2-{3-[4-(4-хлорфенил)-1-пиперазинил]-пропил}-3-окси-1-изоиндолинона в 115 см<sup>3</sup> метанола, к которому добавляют при температуре около 20°C в течение 10 мин 22,6 см<sup>3</sup> концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание в течение 5 ч при температуре около 65°C. После охлаждения раствора до температуры около 0°C добавляют в течение 1 ч 55 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 50 см<sup>3</sup> метанола. Фильтрат разбавляют 200 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 50 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония и экстрагируют 3 раза 200 см<sup>3</sup> метиленхлорида. Органические экстракты объединяют, сушат над безводным сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C. Полученный остаток растворяют в 20 см<sup>3</sup> метиленхлорида и раствор выливают на 500 г диоксида кремния, содержащегося в колонне диаметром 8 см. Элюируют смесью метиленхлорида с метанолом (98,5:1,5 по объему). Первые 100 см<sup>3</sup> удаляют и следующие 630 см<sup>3</sup> выпаривают досуха при пониженном давлении (20 мм рт. ст., 2,7 кПа) при 50°C. Полученный остаток растворяют в 30 см<sup>3</sup> ацетонитрила. Добавляют раствор 0,63 г щавелевой кислоты в 15 см<sup>3</sup> ацетонитрила и продолжают перемешивание в течение 1 ч при температуре около 20°C. Образовавшийся осадок отделяют путем фильтрации. Таким образом получают 2,9 г оксалата 3-метокси-2-{3-[4-(4-хлорфенил)-1-пиперазинил]-пропил}-1-изоиндолинона, плавящегося при 200°C.

**Пример 4.** Процесс ведут как в примере 1 исходя из перемешиваемого раствора 7 г 2-[3-(4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил)-пропил]-3-окси-1-изоиндолинона в 265 см<sup>3</sup> этанола, к которому добавляют при температуре около 20°C в течение 15 мин 37 см<sup>3</sup> концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание в течение 4 ч при температуре около 65°C. После охлаждения раствора до температуры около 0°C добавляют в течение 1 ч 90 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония. Образовавшийся

ся осадок отфильтровывают, промывают 50 см<sup>3</sup> метанола. Фильтрат разбавляют 200 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 70 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора аммиака и экстрагируют 3 раза 250 см<sup>3</sup> метилхлорида. Органические экстракты объединяют, сушат над безводным сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C. Полученный остаток растворяют в 30 см<sup>3</sup> метилхлорида и раствор выливают на 500 г диоксида кремния, содержащегося в колонне диаметром 8 см. Элюируют смесью метилхлорида с метанолом (95:5 по объему). Первые 100 см<sup>3</sup> удаляют, следующие 900 см<sup>3</sup> выпаривают досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 50°C. Полученный остаток растворяют в 50 см<sup>3</sup> метилэтилкетона. Добавляют раствор 2,2 г щавелевой кислоты в 20 см<sup>3</sup> метилэтилкетона и продолжают перемешивание в течение 1 ч при температуре около 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Таким образом получают 4,9 г оксалата 3-этокси-2-[3-(4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил)-пропил]-1-изоиндолина, плавящегося при 150°C.

**Пример 5.** Процесс ведут как в примере 1 исходя из перемешиваемого раствора 4,6 г 3-окси-2-[3-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]-пропил]-1-изоиндолина в 115 см<sup>3</sup> метанола, к которому добавляют при температуре около 20°C в течение 15 мин 22,7 см<sup>3</sup> концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание в течение 5 ч при температуре около 65°C. После охлаждения раствора до температуры около 0°C в течение 1 ч добавляют 57 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 50 см<sup>3</sup> метанола. Фильтрат разбавляют 200 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 50 см<sup>3</sup> водного 33%-ного раствора гидрата окиси аммония и экстрагируют 4 раза 100 см<sup>3</sup> метилхлорида. Органические экстракты объединяют, сушат над безводным сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C. Полученный остаток растворяют в 20 см<sup>3</sup> метилхлорида и раствор выливают на 500 г диоксида кремния, содержащегося в колонне диаметром 6 см. Элюируют смесью метилхлорида с метанолом (97:3 по объему). Первые 800 см<sup>3</sup> удаляют и следующие 3000 см<sup>3</sup> выпаривают досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 50°C. Полученный остаток растворяют в 35 см<sup>3</sup> метилэтилкетона. Добавляют раствор 0,8 г щавелевой кислоты в 20 см<sup>3</sup>

метилэтилкетона и продолжают перемешивание в течение 1 ч при температуре около 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из 200 см<sup>3</sup> кипящего ацетонитрила. Таким образом получают 1,4 г 3-метокси-2-[3-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]-пропил]-1-изоиндолина, плавящегося при 147°C.

**Пример 6.** Процесс ведут как в примере 1 исходя из соответствующих соединений формулы (I). Получают 3-метокси-2-[3-(4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил)-фенил]-1-изоиндолин, т. пл. 160°C.

Соединения I обладают антагонистическими свойствами серотонина (рецепторы 5HT<sub>2</sub>) и, следовательно, пригодны для лечения заболеваний, при которых вовлекается серотонин, особенно заболеваний центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечных расстройств.

Сродство соединений формулы (I) к центральным рецепторным участкам с серотином (тип S<sub>2</sub>) определяется согласно способу, который заключается в измерении сродства продуктов к местам связывания содержащего тритий кетансерина. В этом тесте CI<sub>50</sub> соединений формулы (I) ниже 10 нМ.

Соединения формулы (I) также являются антагонистами дрожаний головы, вызванных мескалином у мыши. В этом тесте ЭД<sub>50</sub> соединений формулы (I), введенных перорально, ниже 5 мг/кг.

Кроме того, соединения формулы (I) обладают слабой токсичностью. Их ЛД<sub>50</sub> обычно выше 100 мг/кг перорально у мыши при разовом введении.

Фармакологические испытания.

1. Тест *in vitro* на сродство к рецепторным участкам, содержащим серотонин (тип 5HT<sub>2</sub>).

Опыт заключается в измерении сродства исследуемого продукта к участкам связи тритийсодержащего кетансерина.

Эксперимент состоит в следующем: смешивают промытый гомогенат коры головного мозга самца крысы с конечной концентрацией 0,15 мг/прот./мл в буфере трис-HCl, 50 мМ, pH 7,6, исследуемый продукт с различными концентрациями и тритийсодержащий кетансерин (конечная концентрация 0,4 нМ). Неспецифическую фиксацию определяют в присутствии метилсергида (конечная концентрация 1 мМ).

После 15 мин инкубации при 37°C каждый образец фильтруют на фильтре из стекловолокна Whatman GF/B и измеряют удержанную на фильтре радиоактивность с помощью жидкостной сцинтилляции. Пол-

учают значение  $IC_{50}$ , т. е. концентрацию исследуемого продукта, которая ингибирует 50% специфической фиксации лиганды.

2. Тест ин vivo на антагонизм дрожания головы, наведенного мескалином.

Используют мышей весом 20–24 г.

Мыши получают введенную интраперитональным путем дозу 50 мг/кг мескалина (единичная доза, содержащаяся в 50 мг раствора на 1 кг мышей). Исследуемые продукты вводят орально за 45 мин или за 1 ч 30 мин до введения мескалина, причем единичные дозы содержатся в объеме 25 мл на 1 кг мышей.

Используют 6 мышей на одну дозу.

После инъекции мескалина мышей помещают в камеру, разделенную на 12 ячеек, длина стороны 13 см, для того, чтобы каждая мышь была изолирована на период обследования. Эти камеры закрывают прозрачной пластмассовой пластиной.

У всех контрольных мышей, обработанных мескалином в дозе 50 мг/кг, введенной интраперитонально спустя 15 мин после введения, наблюдаются резкие подергивания головой, которые длятся в течение 2 мин.

Считают, что мыши защищены от дрожания головы, наведенного мескалином, если в течение периода в 2 мин не наблюдается никакого дрожания головы.

Доза  $DA_{50}$  продукта – это доза, при которой 50% животных защищены (критерий защиты мыши состоит в отсутствии подергивания, дрожания головы).

Результаты исследований приведены в таблице для сравнения было использовано соединение 2- $\{3-[4-(4\text{-хлорфенил})-1\text{-пиперазинил}]\text{-пропил}\}$ -фталимид).

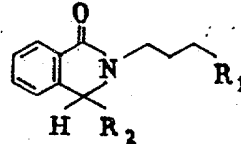
Известное соединение 2- $\{3-[4-(4\text{-хлорфенил})-1\text{-пиперазинил}]\text{-пропил}\}$ -фталимид , 40

изучали только в тесте на сродство к серотонинсодержащим центральным рецепторам (тест с кетансерином).

Результаты теста показывают, что действие соединения согласно изобретению в 3–30 раз выше по сравнению с известным продуктом.

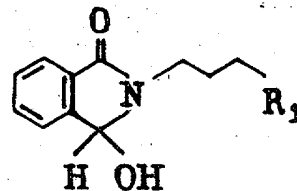
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных изоиндолинона общей формулы



15 где  $R_1$  – 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил или 4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил, или 4-фенил-1-пиперазинил, фенильное кольцо которого замещено в положении 4 атомом галогена или оксигруппой;

20  $R_2$  –  $C_1-C_2$ -алкоксильный радикал, или их солей, отличающийся тем, что производное изоиндолинона общей формулы



30 где  $R_1$  имеет указанные значения, подвергают алкилированию алифатическим спиртом общей формулы  $R_2OH$ , где  $R_2$  имеет указанные значения, в присутствии неорганической кислоты с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Соединение	CI <sub>50</sub> , нМ кетансе- рина	DA <sub>50</sub> , п.о. мг/кг, дрожание головы у мышь	DP <sub>50</sub> , п.о. мг/кг, мышь
Пример			
1	1,0	1,0	100/300
2	2,3	1,0	100/300
3	6,0	1,7	> 300
4	9,0	# 1	100/300
5	8,2	2,5	> 300
6	2,8	0,3	≤ 300
2-{3-[4-(4- Хлорфенил)-1- пиперазинил]- пропил}-фта- лимид	30	-	-

Редактор А. Огар

Составитель И. Бочарова  
Техред М.Моргентал

Корректор Э.Лончакова

Заказ 1859

Тираж 243

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101