



NORGE
[NO]

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 140348

(51) Int. Cl.² C 07 D 209/48

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(21) Patentsøknad nr. 1046/73

(22) Inngitt 15.03.73

(23) Løpedag 15.03.73

(41) Alment tilgjengelig fra 18.09.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 07.05.79

(30) Prioritet begjært 16.03.72, 02.02.73, Frankrike, nr. 7209207,
7303728

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk aktive 3-(amino-2-hydroksypropoksy)-isoindolin-1-on-forbindelser.

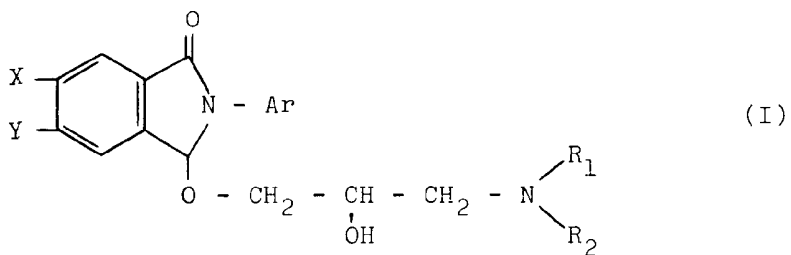
(71)(73) Søker/Patenthaver RHÔNE-POULENC S.A.,
22 Avenue Montaigne,
F-Paris 8e,
Frankrike.

(72) Oppfinner CLAUDE COTREL, Choisy-Le-Roi (Val-de-Marne),
CLAUDE JEANMART, Brunoy (Essonne),
MAYER NAOUM MESSER, Bievres (Essonne),
Frankrike.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling
av nye isoindolinderivater med den generelle formel:



samt syreaddisjonssalter derav.

I den generelle formel I betyr Ar en fenylgruppe, eventuelt substituert med halogen, alkoksy med 1-4 karbonatomer, eller trifluormetyl, en 2-pyridylgruppe, eventuelt substituert med halogen, eller en 3-pyridazinylgruppe, eventuelt substituert med alkyl med 1-4 karbonatomer; X og Y som er like, et hydrogenatom eller en alkoksygruppe hvis alkyldel inneholder 1-4 karbonatomer; R_1 og R_2 som er like eller forskjellige, et hydrogenatom eller en alkylrest med 1-4 karbonatomer, eller R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet, en 4-alkyl-1-piperazinylrest der alkyldelen inneholder 1-4 karbonatomer.

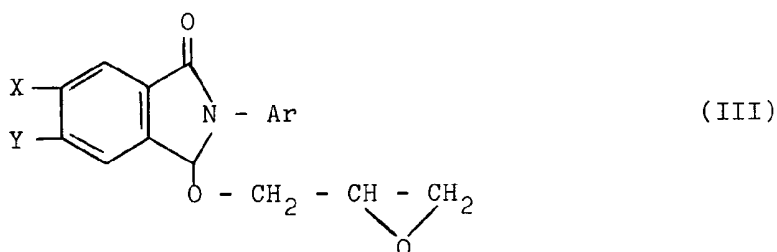
Forbindelsene med den generelle formel I kan

fremstilles ifølge en av de følgende fremgangsmåter.

(a) Ved omsetning av et amin med den generelle formel:



der R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger med et isoindolinderivat med den generelle formel:



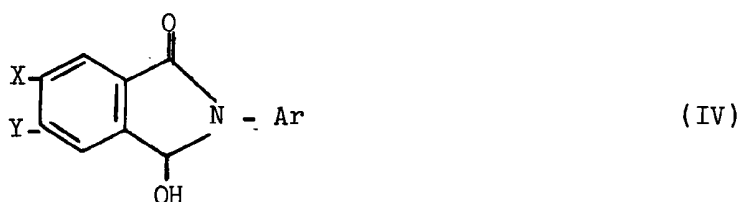
der Ar, X og Y har den ovenfor angitte betydning.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved oppvarming av isoindolinderivatet med den generelle formel III og aminet med den generelle formel II ved reaksjonsblandingens koketemperatur eller

under trykk i en autoklav.

Reaksjonen kan også gjennomføres ved oppvarming i et organisk oppløsningsmiddel slik som benzen eller toluen.

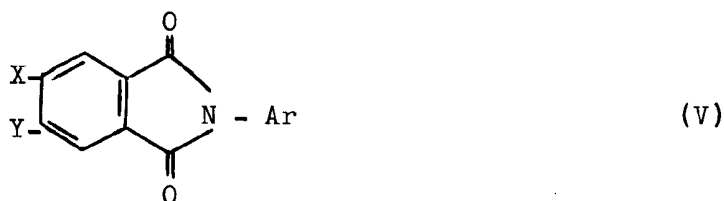
Isoindolinderivatet med den generelle formel III kan fremstilles ved at epiklorhydrin omsettes med et alkalimetallsalt, eventuelt fremstilt in situ, av et isoindolinderivat med den generelle formel



der Ar, X og Y har den ovenfor angitte betydning.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel slik som dimetylformamid ved en temperatur under 60°C.

Forbindelsene med den generelle formel IV kan fremstilles ved reduksjon av et ftalimid med den generelle formel



der Ar, X og Y har den ovenfor angitte betydning.

Reduksjonen gjennomføres vanligvis ved hjelp av magnesium i en blanding av metanol og en mettet ammoniumkloridoppløsning eller ved hjelp av et alkalimetallborhydrid i vannholdig medium eller i vann-alkoholmedium.

Når ftalimidgruppen er substituert på usymmetrisk måte, kan den partielle reduksjon av en forbindelse med den generelle formel V føre til isomere produkter hvilke kan separeres ved anvendelse av fysikalsk-kjemiske metoder slik som fraksjonert krystallisasjon eller kromatografi.

Forbindelsene med den generelle formel V kan fremstilles ved at et amin med den generelle formel

isolert fra kaniner (G.S. Dawes, "Brit. J. Pharmacol.", 1, 90, 1946). Ved forsøk in vivo har forbindelsene i intravenøse doser på mellom 0,1 og 10 mg/kg vist seg virksomme på kaniner mot kardiografiske anomalier fremkalt ved hjelp av akonitin og på hunder mot ventrikulær takyarytmi fremkalt ved hjelp av ouabain (B.R. Lucchesi et al, "J. Pharmacol.", 132, 372, 1961; og "Ann. N.Y. Acad. Sc.", 139, art. 3, 940, 1967).

Av en meget spesiell interesse er de forbindelser med den generelle formel I der Ar betyr en fenylgruppe, X og Y begge betyr et hydrogenatom og et av symbolene R_1 og R_2 betyr et hydrogenatom og det andre betyr en alkylgruppe.

For anvendelse ved humanterapi kan de nye forbindelser anvendes enten i form av baser eller i form av farmasøytiske godtagbare addisjonssalter, dvs. salter som er ugiftige i de anvendte doser.

Som eksempler på farmasøytiske godtagbare addisjonssalter skal nevnes salter med uorganiske syrer (slik som hydroklorider, sulfater, nitrater, fosfater) eller salter med organiske syrer (slik som acetater, propionater, succinater, benzoater, fumarater, maleater, tartrater, teofyllinacetater, salicylater, fenolftalinater, metylenbis- β -oksynaftoater) eller salter med substitusjonsderivater av disse syrer.

Oppfinnelsen skal illustreres nærmere ved hjelp av følgende ikke begrensede eksempler.

Eksempel 1

Under tilbakeløp oppvarmes i 26 timer en oppløsning av 19,7 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on i 50 cm³ isopropylamin. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen tilsettes 100 cm³ isopropyleter hvoretter det produkt som krystalliserer ut skilles av ved filtrering og vaskes med 50 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 18,2 g av et produkt som smelter ved 98°C. Ved omkrystallisering i 70 cm³ acetonitril oppnår man 14,1 g 3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 98°C.

3-(2,3-epoksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on kan fremstilles ved at det til en suspensjon av 15,8 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) i 250 cm³ vannfri dimetylformamid setter en oppløsning av 67,5 g 3-hydroksy-2-fenylisoindolin-1-on i 180 cm³ vannfri

dimetylformamid mens temperaturen holdes nær 30°C . Når gassutviklingen har opphørt tilsettes 55,5 g epiklorhydrin hvoretter man lar temperaturen stige progressivt opptil ca. 50°C . Deretter omrøres 5 timer mens man lar reaksjonsblandingens temperatur synke til ca. 20°C hvoretter reaksjonsblandingen helles i 1500 cm^3 vann. Den gule olje som uløseliggjøres ekstraheres tre ganger med til sammen 800 cm^3 metylenklorid. Den oppnådde oppløsning vaskes fem ganger med til sammen 1250 cm^3 vann, tørkes over natriumsulfat og konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Man oppnår 85 g av en brun olje som oppløses i 500 cm^3 av en blanding av like volumdeler metylenklorid og cyklohexan. Den oppnådde oppløsning helles på 800 g silikagel i en kolonne med en diameter på 6,5 cm. Man eluerer med 2500 cm^3 av en blanding av like volumdeler metylenklorid og cyklohexan og deretter med 1000 cm^3 av en blanding av metylenklorid og cyklohexan i et volumforhold på 3:1. Disse eluater kasseres. Deretter elueres med 10.000 cm^3 av en blanding av metylenklorid og cyklohexan i et volumforhold på 3:1 og deretter med 4000 cm^3 ren metylenklorid. Disse eluater forenes og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde rest behandles med 150 cm^3 eter og det uløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med 50 cm^3 eter. Etter tørking oppnår man 44,4 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 76°C .

3-hydroksy-2-fenylisoindolin-1-on kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av A. Dunet og A. Willemart, "Bull. Soc. Chim.", s. 1045 (1948).

Eksempel 2

Til en suspensjon av 1,48 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) i 20 cm^3 vannfri dimetylformamid settes en oppløsning av 6,75 g 2-fenyl-3-hydroksyisoindolin-1-on i 20 cm^3 vannfri dimetylformamid. Når gassutviklingen har opphørt, tilsettes 3,8 g 2,3-epoksy-1-isopropylaminopropan mens temperaturen holdes nær 5°C . Etter avsluttet tilsetning omrøres ytterligere 24 timer ved en temperatur nær 20°C hvoretter man heller reaksjonsblandingen i 250 cm^3 isvann. Det oljeaktige produkt som gjøres uløselig ekstraheres med $3 \times 100\text{ cm}^3$ metylenklorid. Den oppnådde oppløsning tørkes over natriumsulfat og konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Den oljeaktige rest opptas i 50 cm^3 eter og det uløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med 30 cm^3 eter. Filtratet ekstraheres der-

etter med 60 cm³ 0,5 N hydroklorisyre. Den oppnådde sure oppløsning vaskes ved dekantering med 20 cm³ eter og gjøres deretter alkalisk med 30 cm³ 1 N natriumhydroksydoppløsning. Det oljeaktige produkt som uløseliggjøres ekstraheres med 2 x 50 cm³ eter og den oppnådde oppløsning tørkes over natriumsulfat og konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde oljeaktige rest oppløses i 20 cm³ av en blanding av like volumdeler etyleter og isopropyleter. Produktet som krystalliserer ut separeres ved filtrering og vaskes deretter med 5 cm³ av en blanding av like volumdeler etyleter og isopropyleter. Etter tørking oppnår man 1,35 g 3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisindolin-1-on med et smeltepunkt på 92°C.

2,3-epoksy-1-isopropylaminopropan kan fremstilles ved at man ved en temperatur nær 30°C langsomt setter 34,8 g isopropylamin til en blanding av 55,6 g epiklorhydrin og 2 cm³ vann. Man omrører deretter i ytterligere 2 timer ved en temperatur nær 20°C hvoretter man ved denne temperatur langsomt tilsetter en oppløsning av 28 g natriumhydroksyd i 50 cm³ vann. Man omrører ytterligere 1 time ved en temperatur nær 20°C hvoretter man heller reaksjonsblandingen i 140 cm³ vann. Det oljeaktige produkt som uløseliggjøres ekstraheres med 3 x 50 cm³ eter. Den oppnådde oppløsning vaskes med 2 x 20 cm³ vann, tørkes med 13 g kaliumhydroksyd i pastillform og konsentreres deretter til tørr tilstand. Etter destillasjon av resten under redusert trykk oppnår man 5,2 g 2,3-epoksy-1-isopropylaminopropan med et kokepunkt på 62°C ved 32 mm Hg.

Eksempel på separering av isomerer

Til en oppløsning av 10,2 g 3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisindolin-1-on i 72 cm³ metanol og med en temperatur av 50°C setter man 1,74 g fumarsyre og bringer den oppnådde oppløsning til koking under tilbakesløp. Denne oppløsning avkjøles til 50°C og krystallisering gjennomføres på vanlig måte. Man lar krystalliseringen skride frem i 15 min mens man opprettholder en temperatur av 50°C. Krystallene blir deretter separert ved filtrering og vasket med 10 cm³ metanol av 50°C. Etter tørking oppnås 3,95 g av et produkt som smelter ved 200°C. Moderlutene konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk og gir 7,95 g av et produkt som smelter ved ca. 180°C.

(a) Produktet som smelter ved 200°C oppløses i 80 cm³ metanol under tilbakesløp. Etter gjennomføring av krystallisering

på vanlig måte avkjøles oppløsningen til en temperatur av 22°C , en temperatur man holder i 10 min. De opptredende krystaller separeres ved filtrering og vaskes med 10 cm^3 metanol. Etter tørking, oppnås 2,82 g av et produkt som smelter ved 204°C . Dette produkt tas opp i 10 cm^3 vann, og den oppnådde suspensjon omrøres i 5 min ved en temperatur nær 22°C . Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med 4 cm^3 vann. Etter tørking, oppnås 2,25 g av fumaratet av 3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on, form B, med et smeltepunkt av $207\text{--}208^{\circ}\text{C}$.

Til en oppløsning av 1,2 g av det ovenfor beskrevne fumarat i 120 cm^3 vann tilsettes $3,5\text{ cm}^3$ 1N NaOH og 40 cm^3 metylenklorid. Det vandige sjikt dekanteres og vaskes 3 ganger med 20 cm^3 metylenklorid. De organiske sjikt forenes, tørkes over vannfritt natriumsulfat og konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Man oppnår således 1,03 g 3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on, form B, med smeltepunkt 98°C .

(b) Produktet som smelter nær 180°C , behandles med 160 cm^3 vann og 60 cm^3 etyleter. Det vandige sjikt dekanteres av, filtreres for å separere en liten mengde uoppløselig stoff, og gjøres deretter alkalisk ved tilsetning av 30 cm^3 av en vandig oppløsning av 1N NaOH. Produktet som felles ut, ekstraheres med $2 \times 50\text{ cm}^3$ metylenklorid. Det organiske sjikt dekanteres, tørkes over vannfri natriumsulfat og konsentreres deretter under redusert trykk. Man oppnår 6,4 g av et produkt som smelter opp mot 100°C og som man oppløser i 45 cm^3 etanol. Man tilsetter deretter $4,7\text{ cm}^3$ av en eterisk oppløsning av vannfri saltsyre (ca. 4N), slik at den oppnådde oppløsning har en pH-verdi på 3. Etter å satt igang krystallisering på vanlig måte, lar man denne skride frem i 17 timer ved en temperatur nær 20°C ; krystallene separeres deretter ved filtrering og vaskes med 6 cm^3 etanol. Etter tørking, oppnås 3,13 g av et produkt som smelter nær 189°C og som, etter omkrystallisering fra 17 cm^3 etanol, gir 2,55 g av klorhydratet av 3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on, form A, med smeltepunkt 194°C .

Til en oppløsning av 1,36 g av det ovenfor beskrevne klorhydrat i 20 cm^3 vann tilsettes $4,5\text{ cm}^3$ 1N NaOH og 30 cm^3 metylenklorid. Det vandige sjikt dekanteres og vaskes 3 ganger

med 10 cm³ metylenklorid. De organiske sjikt forenes, tørkes over vannfri natriumsulfat og konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Man oppnår således 1,23 g 3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on, form A, med smeltepunkt 115°C.

Eksempel 3

I 5 døgn oppvarmes under tilbakeløp en oppløsning av 15 g 2-(4-klorfenyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on og 75 cm³ isopropylamin i 250 cm³ vannfri toluen. Reaksjonsblandingen inndampes deretter til tørr tilstand under redusert trykk og den oppnådde rest omkrystalliseres i 60 cm³ etylacetat. Etter tørking oppnår man 13 g 2-(4-klorfenyl)-3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 107°C.

2-(4-klorfenyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on kan fremstilles ved at det til en suspensjon av 4,85 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) i 100 cm³ vannfri dimetylformamid settes en oppløsning av 24 g 2-(4-klorfenyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on i 180 cm³ vannfri dimetylformamid. Når gassutviklingen har opphørt, tilsettes 25,5 g epiklorhydrin hvoretter man omrører i 20 timer ved en temperatur nær 20°C. Reaksjonsblandingen helles deretter i 1750 cm³ isvann og det oljeaktige produkt som saltet ut ekstraheres med 4 x 200 cm³ metylenklorid. Den oppnådde oppløsning tørkes over natriumsulfat og inndampes deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Denne således oppnådde olje oppløses i 35 cm³ isopropanol. Det produktet som utkrystalliserer separeres ved filtrering og vaskes deretter med 14 cm³ isopropanol og 50 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 17,4 g 2-(4-klorfenyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 90-92°C.

2-(4-klorfenyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on kan fremstilles ved at det settes 150 cm³ av en mettet vannoppløsning av ammoniumklorid til en suspensjon av 25,75 g 2-(4-klorfenyl)ftalimid og 8,8 g magnesiumspon i 1000 cm³ metanol. Etter oppvarming under tilbakeløp i 2 timer og deretter omrøring ved 20°C i 20 timer oppvarmer man på ny reaksjonsblandingen til koking hvoretter det tilsettes 10 g avfargningskull og det hele filtreres varmt. Etter avdamping av metanolen under redusert trykk settes det 500 cm³ vann til resten. Det krystalliserer ut et produkt som separeres av ved filtrering og det vaskes med 200 cm³ vann. Etter tørking oppnår man 21,8 g av et produkt som smelter ved 200°C.

Ved omkrystallisering i 350 cm³ etanol oppnår man 14,6 g 2-(4-klorfenyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 200°C.

2-(4-klorfenyl)ftalimid kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av G. Pagani et al i "Il Farmaco, Ed. Sci.", 23, (5), 448 (1968).

Eksempel 4

Under tilbakeløp oppvarmes i 5 døgn en oppløsning av 12 g 2-(3-klorfenyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on og 120 cm³ isopropylamin i 200 cm³ vannfri toluen. Reaksjonsblandingen inndampes deretter til tørr tilstand under redusert trykk, og den oppnådde rest omkrystalliseres i 65 cm³ etylacetat. Etter tørking oppnår man 11,6 g 2-(3-klorfenyl)-3-(3-isopropylamino-2-hydroksypropoksy)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 128°C.

2-(3-klorfenyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on kan fremstilles ved at man til en suspensjon av 3,96 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) i 150 cm³ vannfri dimetylformamid setter en oppløsning av 19,5 g 2-(3-klorfenyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on i 125 cm³ vannfri dimetylformamid. Når gassutviklingen har opphørt, tilsetter man 21 g epiklorhydrin hvoretter man omrører i 20 timer ved en temperatur nær 20°C. Reaksjonsblandingen helles deretter i 1500 cm³ isvann, og det oljeaktige produkt som saltes ut ekstraheres med 3 x 400 cm³ metylenklorid. Den oppnådde oppløsning tørkes over natriumsulfat og dampes deretter inn til tørr tilstand under redusert trykk. Den således oppnådde olje opptas i 40 cm³ isopropanol. Det produktet som krystalliserer ut separeres ved filtrering og vaskes deretter med 10 cm³ isopropanol og 40 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 12,4 g 2-(3-klorfenyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 123-125°C.

2-(3-klorfenyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on kan fremstilles ved at man setter 150 cm³ av en mettet vannoppløsning av ammoniumklorid til en suspensjon av 25,75 g 2-(3-klorfenyl)ftalimid og 8,8 g magnesiumspon i 1000 cm³ metanol. Etter oppvarming under tilbakeløp i 2 timer og deretter omrøring ved 20°C i 20 timer tilsetter man 10 g avfargningskull hvoretter man filtrerer og deretter avdestillerer metanolen under redusert trykk. Deretter settes 500 cm³ vann til resten. Det produkt som krystalliseres ut avsepareres ved filtrering og vaskes med 200 cm³ vann. Etter tørking oppnår man 18,9 g av et produkt som smelter ved 170°C.

Ved omkrystallisering i 200 cm³ etanol oppnår man 11,5 g 2-(3-klorfenyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 172°C.

2-(3-klorfenyl)ftalimid kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av G. Pagani et al, "Il Farmaco, Ed. Sci.", 23 (5) 448 (1968).

Eksempel 5

Ved å arbeide på samme måte som i eksempel 3, men ved å gå ut fra 28,5 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-2-(3-metoksyfenyl)isoindolin-1-on og 142 cm³ isopropylamin oppnår man etter omkrystallisering i etylacetat 15,7 g 3-(2-hydroksy-3-isopropylaminopropoksy)-2-(3-metoksyfenyl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 110°C.

3-(2,3-epoksypropoksy)-2-(3-metoksyfenyl)isoindolin-1-on i form av en gul olje kan fremstilles på samme måte som beskrevet i eksempel 1 ved å gå ut fra 20,8 g 3-hydroksy-2-(3-metoksyfenyl)isoindolin-1-on, 4,3 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) og 22,6 g epiklorhydrin.

3-hydroksy-2-(3-metoksyfenyl)isoindolin-1-on kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet i det belgiske patent nr. 776.682.

Eksempel 6

Man oppvarmer i en autoklav ved 100°C i 20 timer en blanding av 2,8 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on og 8,4 cm³ tert.butylamin. Etter avkjøling helles reaksjonsblandingen i 85 cm³ vann og det produkt som uløseliggjøres, ekstraheres med 75 cm³ metylenklorid. Den organiske oppløsning vaskes med 2 x 25 cm³ vann og deretter med 2 x 30 cm³ 0,3 N hydroklorsyre. Den oppnådde sure oppløsning gjøres alkalisk ved tilsetning av 20 cm³ 1 N natriumhydroksydoppløsning. Det oljeaktige produkt som uløseliggjøres ekstraheres med 2 x 35 cm³ metylenklorid hvorved den oppnådde organiske oppløsning tørkes over natriumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Etter to på hverandre følgende omkrystalliseringer av den således oppnådde rest i aceton oppnår man 1,6 g 3-(2-hydroksy-3-tert.butylaminopropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 125-130°C.

Eksempel 7

Ved å arbeide på samme måte som i eksempel 3, men ved å gå ut i fra 7,5 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-2-(3-trifluormetylfenyl)isoindolin-1-on og 37,5 cm³ isopropylamin oppnår man etter omkrystalli-

sering i acetonitril 5,8 g 3-(2-hydroksy-3-isopropylaminopropoksy)-2-(3-trifluormetylfenyl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 125°C.

3-(2,3-epoksypropoksy)-2-(3-trifluormetylfenyl)isoindolin-1-on i form av en gul olje kan fremstilles på samme måte som beskrevet i eksempel 1 ved å gå ut fra 16 g 3-hydroksy-2-(3-trifluormetylfenyl)isoindolin-1-on, 2,88 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) og 15 g epiklorhydrin.

3-hydroksy-2-(3-trifluormetylfenyl)isoindolin-1-on kan fremstilles ved at man til en suspensjon av 80,9 g N-(3-trifluormetylfenyl)ftalimid i 380 cm³ metanol setter en oppløsning av 11,3 g kaliumborhydrid i 93 cm³ vann og 11,3 cm³ 1 N natriumhydroksydoppløsning mens temperaturen holdes nær 20°C. Man omrører deretter reaksjonsblandingen i 18 timer ved en temperatur nær 20°C. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes deretter med 50 cm³ etanol og 100 cm³ petroleter. Etter tørking oppnår man 63,9 g 3-hydroksy-2-(3-trifluormetylfenyl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 202°C.

N-(3-trifluormetylfenyl)ftalimid kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av G. Pagani et al, "Il Farmaco, Ed. Sc.", 23 (5), 448 (1968).

Eksempel 8

Man oppvarmer under tilbakeløp i 3 døgn en oppløsning av 8,4 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on og 3,6 g 1-metyl-piperazin i 84 cm³ vannfri toluen. Etter avkjøling vaskes reaksjonsblandingen med 2 x 50 cm³ vann hvorved den organiske oppløsning ekstraheres med 55 cm³ 1 N hydroklorisyre og 3 x 20 cm³ vann. De sure vannoppløsninger forenes og gjøres alkaliske ved tilsetning av 55 cm³ 1 N natriumhydroksydoppløsning. Den olje som saltes ut ekstraheres med 150 cm³ metylenklorid hvoretter den oppnådde organiske oppløsning tørkes over natriumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den gjenværende olje oppløses i 20 cm³ etanol og den oppnådde oppløsning settes til en varm oppløsning av 5,85 g fumarsyre i 80 cm³ etanol. Det produkt som krystalliserer ut ved avkjøling separeres ved filtrering og vaskes deretter med 30 cm³ etanol og 40 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 14,5 g surt difumarat av 3-(2-hydroksy-3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)-2-fenylisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 194°C.

Eksempel 9

Man oppvarmer under tilbakeløp i 26 timer en oppløsning av 11,4 g 2-(5-klor-2-pyridyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on

i 57 cm³ isopropylamin. Etter avkjøling konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk. Etter omkrystallisering av den således oppnådde rest i 20 cm³ etylacetat oppnår man 10,6 g 2-(5-klor-2-pyridyl)-3-(2-hydroksy-3-isopropylaminopropoksy)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 107°C.

2-(5-klor-2-pyridyl)-3-(2,3-epoksypropoksy)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 123°C kan fremstilles ved å gå ut fra 20,8 g 2-(5-klor-2-pyridyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on, 4,2 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) og 14,8 g epiklorhydrin.

2-(5-klor-2-pyridyl)-3-hydroksyisoindolin-1-on kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet i belgisk patent nr. 771.493.

Eksempel 10

Man oppvarmer under tilbakeløp i 26 timer en oppløsning 17,4 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-2-(6-metylpyridazin-3-yl)isoindolin-1-on i 87 cm³ isopropylamin. Reaksjonsblandingen konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Den gjenværende olje oppløses i 400 cm³ etylacetat og den oppnådde oppløsning helles på 400 g silikagel i en kolonne med en diameter på 4 cm. Man eluerer deretter i tur og orden med 1200 cm³ rent etylacetat, 3200 cm³ av en blanding av etylacetat og metanol i et volumforhold på 95:5, 1600 cm³ av en blanding av etylacetat og metanol i et volumforhold på 90:10, 1200 cm³ av en blanding av etylacetat og metanol i et volumforhold på 80:20. Alle disse eluater kasseres. Deretter elueres med 2800 cm³ av en blanding av etylacetat og metanol i volumforholdet 80:20 og deretter med 1600 cm³ av en blanding av etylacetat og metanol i et volumforhold på 50:50. Etter konsentrering til tørr tilstand av disse eluater og omkrystallisering av resten i en blanding av isopropyleter og acetonitril i et volumforhold på 85:15 oppnås 4 g 3-(2-hydroksy-3-isopropylaminopropoksy)-2-(6-metylpyridazin-3-yl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 90°C.

3-(2,3-epoksypropoksy)-2-(6-metylpyridazin-3-yl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 110°C kan fremstilles på samme måte som i eksempel 3 ved å gå ut fra 18 g 3-hydroksy-2-(6-metylpyridazin-3-yl)isoindolin-1-on, 3,95 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) og 21 g epiklorhydrin.

2-(6-metylpyridazin-3-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on kan fremstilles ved at man under omrøring og ved en temperatur nær 15°C setter en oppløsning av 3,64 g kaliumborhydrid i 29 cm³ vann og 3,8

cm³ 1 N natriumhydroksydoppløsning til en suspensjon av 21 g 3-metyl-6-ftalimidopyridazin i 105 cm³ metanol. Etter 2 timer ved 20°C separeres det uløselige produkt ved filtrering hvorefter det vaskes med 60 cm³ metanol. Etter tørking oppnår man 18,4 g 2-(6-metylpyridazin-3-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 232°C.

3-metyl-6-ftalimidopyridazin kan fremstilles ved at man i 20 minutter ved en temperatur nær 190°C oppvarmer en blanding av 14,8 g ftalsyreanhydrid og 10,9 g 3-amino-6-metylpyridazin i 74 cm³ fenyleter. Man lar deretter reaksjonsblandingens temperatur synke til 45°C hvorefter man tilsetter 25 cm³ isopropyleter. Det produktet som krystalliserer ut separeres ved filtrering og vaskes deretter med 30 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 21,5 g 3-metyl-6-ftalimidopyridazin med et smeltepunkt på 214°C.

3-amino-6-metylpyridazin kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av W.G. Overend og L.F. Wiggins, "J. Chem. Soc.", s. 239, (1947).

Eksempel 11

Man oppvarmer i en autoklav ved 100°C i 18 timer en oppløsning av 4,7 g 3-(2,3-epoksypropoksy)-5,6-dimetoksy-2-fenylisoindolin-1-on og 27,6 cm³ isopropylamin i 15 cm³ toluen. Etter avkjøling konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk. Etter omkrystallisering av den oppnådde rest i 40 cm³ av en blanding av like volumdeler etylacetat og isopropyleter oppnår man 3 g 3-(2-hydroksy-3-isopropylaminopropoksy)-5,6-dimetoksy-2-fenylisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 110°C.

3-(2,3-epoksypropoksy)-5,6-dimetoksy-2-fenylisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 142°C kan fremstilles på samme måte som i eksempel 4 ved å gå ut fra 4,5 g 3-hydroksy-5,6-dimetoksy-2-fenylisoindolin-1-on, 0,85 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) og 4,4 g epiklorhydrin.

3-hydroksy-5,6-dimetoksy-2-fenylisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 205°C kan fremstilles på samme måte som i eksempel 3 ved å gå ut fra 5,7 g 4,5-dimetoksy-N-fenylftalimid og 1,8 g magnesiumspon i en blanding av metanol og en mettett vannoppløsning av ammoniumklorid.

4,5-dimetoksy-N-fenylftalimid kan fremstilles ved at man under tilbakesløp i 1 time oppvarmer en oppløsning av 15 g 4,5-dimetoksyftalsyreanhydrid og 6,7 g anilin i 150 cm³ eddiksyre. Det produkt

som krystalliseres ved avkjøling, separeres ved filtrering og vaskes med 50 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 18,8 g 4,5-dimetoksy-N-fenylftalimid med et smeltepunkt på 245°C.

4,5-dimetoksyftalsyreanhydrid kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av G.A. Edwards et al., "J. Chem. Soc.", 195 (1925).

Eksempel 12

Ved å gå frem som beskrevet tidligere ut fra egnede utgangsstoffer, fremstilles 3-(3-dimetylamino-2-hydroksypropoksy)-2-fenylisoindolin-1-on som smelter ved 135°C.

1 - Giftighet

Man bestemmer den dose DL₅₀, av prøveforbindelsen som ved intravenøs inngivning til mus fremkaller døden hos 50% av forsøksdyrene.

2 - Antagonismevirkning mot elektrokardiografiske anomalier fremkalt ved hjelp av ouabain på hunder

Ved intravenøs injisering på hunder av 60-110 µg/kg ouabain fremkalles en ventrikulær takyarytmi av ektopisk opprinnelse i forbindelse med en ventrikulær hypereksitabilitet som forsvinner ved vagusstimulering.

Forsøkene ble gjennomført med hunder som veier 10-13 kg og som er bedøvet med pentobarbital (30 µg/kg i.v.). Man registrerer artieretrykket og elektrokardiogrammet.

Man bestemmer den stimuleringsintensitet som fremkaller en hypotensjon og en sinusformet bradykardi uten hjertestillstand. Deretter injiseres intravenøst 40 µg/kg ouabain fulgt av 20 µg/kg ouabain 30 min senere, og eventuelt 10 µg/kg ouabain hvert 15. min deretter inntil det opptrer en ventrikulær takyarytmi. På dette tidspunkt gir vagusstimuleringen ikke lenger noen hypotensjon eller noen sinusformet bradykardi.

Prøveforbindelsen ingis intravenøst i en mengde av 0,5 mg/kg/min. Vagusstimulering gjennomføres hvert 5 min etter påbegynt infusjon.

Man bestemmer den dose DA₅₀ av prøveforbindelsen (totalt ingitt dose) som hos 50% av forsøksdyrene gjenoppretter elektrokardiogrammets normale sinusrytme, og som på nytt fremkaller hypotensjon og sinusformet bradykardi ved vagusstimulering.

140348

3 - Forlengelse av den refraktære periode hos hjerteørrer isolert fra kanin

Hjerteørrer fra en kanin, drept ved avskjæring av blodårene i halsen, holdes i live i en beholder inneholdende 50 cm³ Locke-Ringer-oppløsning som har en temperatur av 29°C og som beluftes med en blanding av 95% O₂ og 5% CO₂.

Hjerteørrer utsettes for stimulering ved hjelp av ett par platinaelektroder som er festet i hjerteørrerens øvre del. Stimuleringsfrekvensen kan økes helt til en verdi der slagfrekvensen ikke lenger følger stimuleringsfrekvensen.

En tilsetning av prøveforbindelsen til oppløsningen forlenger hjerteørrerens refraktære periode og medfører en reduksjon av den laveste stimuleringsfrekvens ved hvilken slagfrekvensen ikke lenger følger stimuleringsfrekvensen.

Man bestemmer CE₂₅, dvs. den konsentrasjon av prøveforbindelsen som 10 min etter innføring i oppløsningen med 25% reduserer den laveste stimuleringsfrekvens ved hvilken slagfrekvensen ikke lenger følger stimuleringsfrekvensen.

4 - Antagonismevirkning mot elektrokardiografiske anomalier fremkalt ved hjelp av akonitin på kaniner

Intravenøs injisering av akonitin i en mengde av 0,030 mg/kg på kaniner behandlet med uretan (1,1,25 g/kg i.v.) fremkaller elektrokardiografiske anomalier (bradyarytmi, ventrikulære ekstrasystolier) som fører til hjerteflimmer.

Prøveforbindelsen injiseres intravenøst umiddelbart før akonitin.

Man opptar et elektrokardiogram fra og med 10 min før injisering av prøveforbindelsen til og med 30 min etter injisering av akonitin.

Man anvender 4-6 sammenligningskaniner, 4-6 kaniner pr. dose og 3-4 doser pr. prøveforbindelse.

Hver kanin hvis elektrokardiogram ikke viser noen anomalitet i løpet av 30 min etter injiseringen av akonitin, ansees å være beskyttet på grunn av behandlig med prøveforbindelsen.

Man bestemmer DA₅₀, dvs. den dose av prøveforbindelsen som beskytter 50% av kaninene mot elektrokardiografiske anomalier.

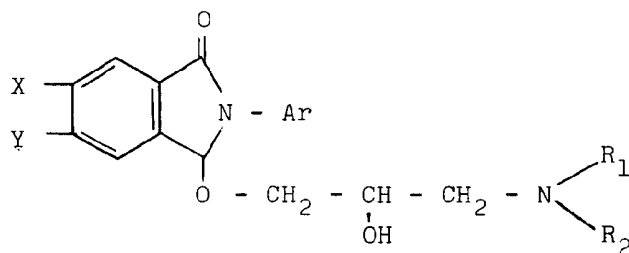
De i ovenfor angitte forsøk oppnådde resultater er sammenfattet i den følgende tabell.

Tabell

Eks. nr.	Giftighet (mus) DL ₅₀ (mg/kg i.v.)	Oubain (hunder) DA ₅₀ (mg/kg i.v.)	Isolerte hjerteører (kanin) CE ₂₅ (mg/l)	Akonitin (kanin) DA ₅₀ (mg/kg i.v.)
1	37	1,5	5	1,6
3	15	1,5	1	
4	19	1,5	1,2	
5	19	2	0,8	
6	30	2	3	
7	34	1	2,5	
8	29	1,5	2,5	
11	30	2,5	1,4	1
12	44	2,5	2	
Eks. form A	42	3	2,2	1,5
Eks. form B	41	2	2,4	1,7

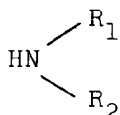
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 3-(amino-2-hydroksypropoksy)-isoindolin-1-on-forbindelser med den generelle formel:

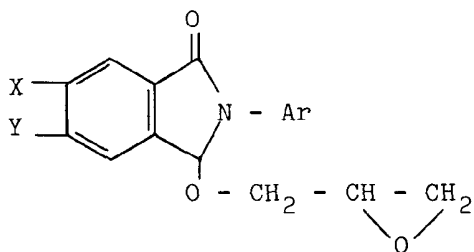


der Ar angir en fenylgruppe, eventuelt substituert med halogen, alkoksy med 1-4 karbonatomer, eller trifluormetyl, en 2-pyridylgruppe, eventuelt substituert med halogen, eller en 3-pyridazinylgruppe, eventuelt substituert med alkyl med 1-4 karbonatomer; X og Y, som er like, angir et hydrogenatom eller en alkoksygruppe hvis alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer; og R_1 og R_2 som er like eller forskjellige, representerer et hydrogenatom eller en alkylrest med 1-4 karbonatomer, eller R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet, representerer en 4-alkyl-1-piperazinylrest der alkyliden inneholder 1-4 karbonatomer, samt syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at

(a) et amin med den generelle formel:

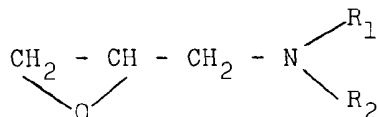


der R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et isoindolinderivat med den generelle formel:

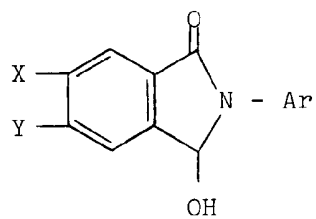


der Ar, X og Y har den ovenfor angitte betydning; eller at

(b) et epoksypropan med den generelle formel:



der R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et alkalimettallsalt, eventuelt fremstilt in situ, av et isoindolinderivat med den generelle formel:



der Ar, X og Y har den ovenfor angitte betydning;
hvorefter det oppnådde produkt eventuelt omdannes til et addi-
sjonssalt med en syre.