



F1000094247B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****94247****C (45) Patentti myönnetty**
Patent meddelat 10 08 1995**(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6****C 07D 409/04, 409/14, 407/04, 407/14,**
417/04, 417/14**SUOMI-FINLAND**
(FI)**Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	913325
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.07.91
(24) Alkuperä - Löpdag	10.01.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	09.07.91
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.04.95
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/US89/00080

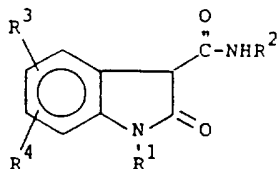
(71) Hakija - Sökande**1. Pfizer Inc., Delaware, 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, USA, (US)****(72) Keksijä - Uppfinnare****1. Lombardino, Joseph George, 13 Laurel Hill Drive, Niantic, Conn. 06357, USA, (US)****(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab****(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning**

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-heteroaryylioksoindoli-3-karboksamidien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-heteroaryloxoindol-3-karboxamider

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer**(57) Tiivistelmä - Sammandrag**

Tietty N-(substituoitu)-1-heteroaryyli-
oksoindoli-3-karboksamidit, joissa N-subs-
tituentti on tienyyli, furyyli, fenyyli
tai substituoitu fenyyli, ovat syklo-oksi-
genaasi- ja lipoksigenaasientsyymien inhi-
biittoreita, ja ne ovat käyttökelpoisia
anti-inflammatorisina aineina nisäkkäissä.

Uppfinningen omfattar vissa N-
(substituerade)-1-heteroaryl-oxidol-
3-karboxamider, vari N-substituenten
är tienyl, furyl, fenyl eller substi-
tuerad fenyl. Dessa karboxamider är
cykloxygenas- och lipoxigenas-enzym-
er och är användbara som anti-inflamma-
toriska medel i däggdjur.



Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-heteroaryylioksoindoli-3-karboksamidien valmistamiseksi

Keksinnön alue

5 Tämän keksintö koskee uusia ja käyttökelpoisia ei-steroidisia anti-inflammatorisia aineita. Tarkemmin sanotuna se koskee tiettyjä N-(substituoitu)-1-heteroaryylioksoindoli-3-karboksamideja, jotka ovat tehokkaita syklo-oksigenaasin (CO) ja lipoksigenaasin (LO) inhibiittoreita
10 ja jotka ovat arvokkaita anti-inflammatorisia aineita nisäkkäissä.

Olennaisen alan kuvaus

US-patentissa 3 634 453, myönnetty 11.1.1972, kuvataan ryhmä anti-inflammatorisia N-(substituoitu)oksoindoli-3-karboksamideja, joiden 1-asema voi olla substituoitu
15 mm. C₁₋₆-alkyyllillä tai fenyylialkyyllillä; ja joiden karboksamidiosassa on fenyyli-, substituoitu fenyyli- tai naftyyli-ryhmä.

Oksoindoli-3-(N-2-tiatsolyyli)karboksamideja, joiden 1-asema on substituoimaton tai siinä on alkyyli-,
20 aryyl- tai aralkyyli-ryhmä, ja niiden käyttö antipyreettisinä, analgeettisina ja anti-inflammatorisina aineita esitetään US-patentissa 3 749 731, myönnetty 31.7.1973. Molemmissa US-patenteista 4 644 005 ja 4 686 224 kuvataan
25 N-(substituoitu)-1-fenyylioksoindoli-3-karboksamideja, joissa mono- tai bisyklinen rengas on liittynyt oksoindolin 5,6-asemiin ja joissa N-substituentti voi olla pyridiini tai 2-tiatsolyyli. Yhdisteet ovat anti-inflammatorisia aineita.

30 Trisyklisiä oksoindoli-3-karboksamideja, joiden 1-asema on substituoitu fenyyli-ryhmällä ja joiden karboksamidiosassa on fenyyli-, substituoitu fenyyli- tai heterosyklilyli-ryhmä, ja niiden käyttö anti-inflammatorisina aineina esitetään US-patentissa 4 695 571.

Julkaisussa US 4 730 004 esitetään anti-inflam-

torisia 1-asyylioksoindoli-3-karboksamideja, joiden kar-

boksamidiosa on substituoitu heterosyklisellä (tienyyli,

furyyli, tiatsolyyli, jne.) furyylimetyyli-, tenyyli- tai

substituoidulla fenyyli-ryhmällä.

Erilaiset anti-inflammatoriset oksoindolit, joiden

1,3-asemat on substituoitu karboksamidi- tai substituoit-

uilla karboksamidiryhmällä; tai joiden 1-asemassa on kar-

boksamidiryhmä ja 3-asemassa asyyli-ryhmä, tai päinvastoin,

ovat tunnettuja. Mainitut oksoindolit kuitenkin eroavat

rakenteeltaan tämän keksinnön mukaisista oksoindoleista ja

ne mainitaan ainoastaan viittauksena melko kalliisiin ja

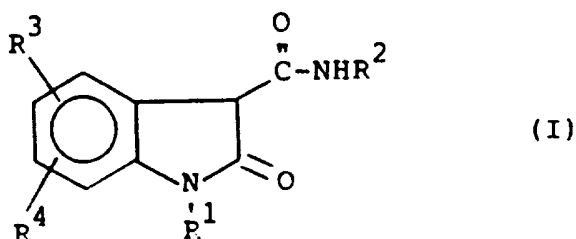
intensiivisiin yrityksiin kehittää ei-steroidisia anti-

inflammatorisia aineita.

Keksinnön yhteenveto

On todettu, että tietyt N-(substituoitu)-1-hetero-

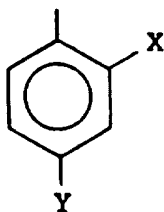
aryyli-2-oksoindoli-3-karboksamidit, joilla on kaava (I)



tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä emässuola, jossa

R¹ on tienyyli, furyyli tai 2-tiatsolyyli;

R² on tienyyli, furyyli tai



jossa X on vety, fluori, kloori, alkyyli, jossa on 1 - 4

hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkyyli-

tio, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, nitro tai trifluorimetyyli;

Y on vety, fluori tai kloori;

ja radikaalit R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, bromia, alkyyliliä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkoksia, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkyylitioa, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, nitroa tai trifluorimetyyliä, ovat tehokkaita CO- ja LO-entsyymien inhibiittoreita, ja ne ovat arvokkaita anti-inflammatorisina aineina hoidettaessa inflammatorista sairautta nisäkkäissä. Ne ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa nivelreumaa nisäkkäissä.

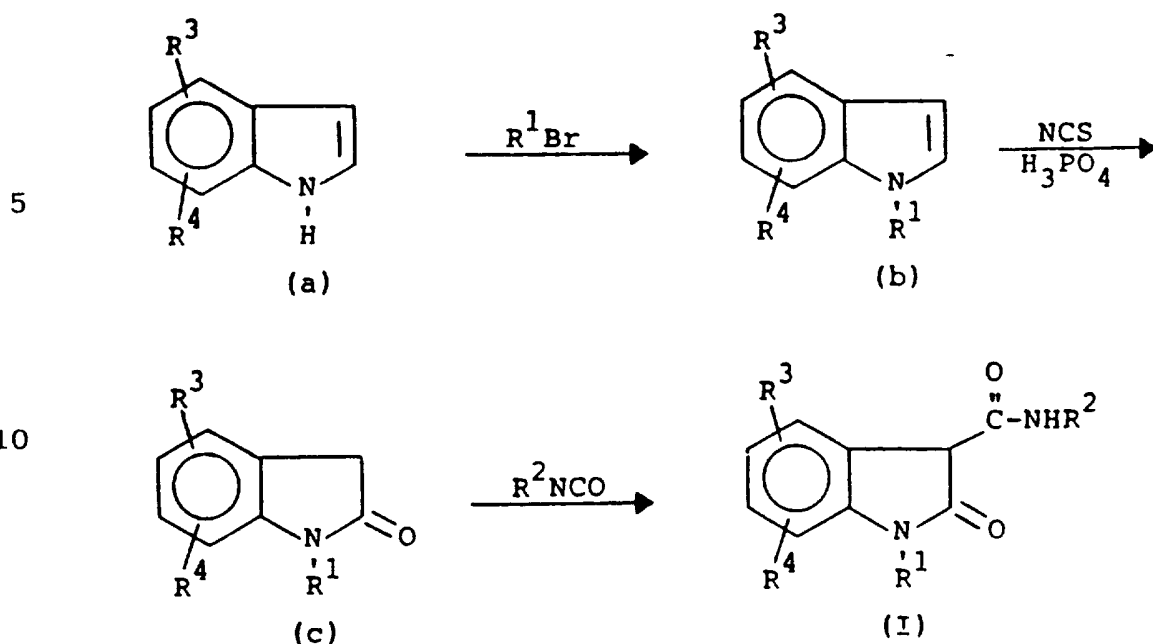
Edullisen ryhmän yhdisteitä muodostavat yhdisteet, joissa R^2 on fenyyli tai substituoitu fenyyli. Tässä yhdisteryhmässä yhdisteet, joissa kumpikin radikaaleista R^3 ja R^4 on vety; ja toinen tai molemmat radikaaleista X ja Y merkitsee vetyä, fluoria tai klooria, ovat edullisia yhdisteitä. Erityisen edullisia tässä jälkimmäisessä ryhmässä ovat yhdisteet, joissa radikaalit X ja Y merkitsevät vetyä, klooria tai fluoria; ja R^1 on 2- tai 3-tienyyli.

Tämä keksintö käsittää farmaseuttiset koostumukset, jotka ovat käyttökelpoisia anti-inflammatorisina aineina nisäkkäissä ja jotka käsittävät farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja anti-inflammatorista sairautta hoitavan määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Lisäksi tämä keksintö käsittää menetelmän anti-inflammatorisen sairauden hoitamiseksi nisäkkäissä, joka menetelmä käsittää anti-inflammatorista sairautta hoitavan määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä antamisen mainitulle nisäkkäälle.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan helposti sopivista reagensseista seuraavalla menettelyllä:



Kokonaisprosessin ensimmäinen vaihe toteutetaan saattamalla indoli (tai sopivasti substituoitu indoli) reagoimaan halutun R^1Br :n kanssa sopivassa liuottimessa niin, että läsnä on emäs ja katalyyttinen määrä kupari(I)-bromidia. N-metyyli-2-pyrrolidinoni toimii liuottimena erityisen hyvin. Muita aproottisia liuottimia, kuten dime-

20
tyylisulfoksidia, dimetyyliformamidia tai dietyyliformami-

25
dia, voidaan käyttää. Reaktio suoritetaan korotetussa läm-

30
pötilassa, esim. noin 50 - 200 °C:ssa, mieluummin typpi-

atmosfäärissä. Emäksen valinta ei ole ratkaiseva, mutta voi-

daan valita erilaisia epäorgaanisia ja orgaanisia emäksiä. Esimerkkejä tällaisista emäksistä ovat alkalimetallihydri-

dit, -karbonaatit tai -hydroksidit; trietyyliamiini, pyri-

diini, N-metyylimorfoliini, 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiini ja N-metyylipiperidiini.

Edellä mainitut aineosat laitetaan yleensä kaikki reaktioastiaan, sekoitetaan ja kuumennetaan halutussa läm-

35
pötilassa, kunnes reaktio on mennyt loppuun. Vaikka indolia, R^1Br :a ja emäsreagensseja voidaan käyttää stoikiometrisinä osuuksina, on edullista käyttää noin 5 - 10 %:n

ylimäärää sekä R^1Br :a että emästä reaktion nopeuttamiseksi. R^1Br :a voidaan käyttää suurempaa ylimäärää, mutta sitä yleensä vältetään taloudellisista syistä. Kupari(I)bromidia käytetään määrä, joka on noin 0,01 - 0,03 moolia yhtä R^1Br -reagenssin moolia kohti. Tuote otetaan talteen tunnetuilla menetelmillä. Tarvittavat indolireagenssit ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne valmistetaan sopivasti tunnettujen menettelyjen mukaisesti.

Toinen vaihe, 1-substituoidun indolin (b) muuttaminen vastaavaksi oksoindoliksi (c) suoritetaan saattamalla indoli (b) reagoimaan N-kloorisukkinimidin (NCS) kanssa reaktioinertissä liuottimessa ympäristön lämpötilassa. NCS:ä käytetään yleensä 5 - 10 % ylimääränä. 1 - 5 tunnin reaktioajoilla, jotka riippuvat indolireagenssista (b), saadaan yleensä täydellinen reaktio. Reaktioinertti liuotin (so. liuotin, joka ei reagoi reagenssien tai tuotteiden kanssa) voi olla mikä tahansa erilaisista liuottimista, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, aromaattiset hiilivedyt (bentseeni, tolueni, ksyleeni), kloroformi, asetonitriili ja niiden seokset.

Kun NCS-reaktiota saatetaan loppuun, reaktioseos väkevöidään alipaineessa ja 3-kloori-indolijohdannainen otetaan talteen jääetikkaan ja kuumennetaan 50 - 80 °C:seen. Sen jälkeen lisätään fosforihappoa (85 %) reaktioseokseen, jota refluksoidaan 1 - 24 tuntia, jäähdetetään ja kaadetaan jääveteen. Vesipitoisen seoksen pH säädetään arvoon 11 - 12 ja sen jälkeen uutetaan etyyliasetaatilla, jolloin saadaan oksoindolia. Uutteen käsittely ja oksoindolituotteen puhdistus suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä.

Karboksamidiryhmän vieminen oksoindolin (c) 3-asemaan toteutetaan sopivasti saattamalla (c) reagoimaan tarvittavan isosyanaatin (R^2NCO) kanssa. Reaktio toteutetaan reaktioinertissä liuottimessa. Edulliset liuottimet ovat polaarisia, aprottisia liuottimia, kuten dimetyyliform-

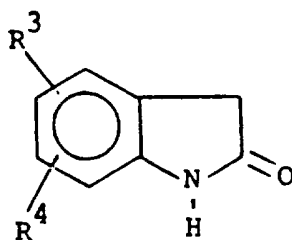
amidi, dietyyliformamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni tai di-
metyylisulfoksidi. Edelleen on edullista, että reaktio to-
teutetaan emäksen läsnä ollessa. Tällaisia emäksiä ovat
mm. alkali- ja maa-alkalimetallihydridit tai tertiaarinen
5 orgaaninen amiini. Edullinen emäs on natriumhydridi.

Käytännössä isosyanaatti lisätään oksoindolijohdan-
naiseen ja emäkseen sopivassa liuottimessa. On suotavaa
käyttää ainakin noin molaarista ekvivalenttia isosyanaat-
tia ja emästä, niin että parhaat tulokset saavutetaan
10 käyttämällä jopa 50 %:n ylimäärää kumpaakin. On edullis-
ta, että reagenssit yhdistetään kylmässä, yleensä -10 -
0 °C:ssa, ja että reaktioseoksen annetaan lämmetä huoneen-
lämpötilaan. Huoneenlämpötilassa - 45 °C:ssa reaktio menee
loppuun suunnilleen muutamassa minuutissa - yön aikana
15 riippuen isosyanaatin reaktiivisuudesta.

Kun reaktio on mennyt loppuun, tuote eristetään
lisäämällä seos jääveteen ja käsittelemällä riittävällä
määrällä happoa aikaansaamaan pH:n, joka on välillä 2 - 5.
Tuote voidaan suodattaa tai uuttaa veteen sekoittumatto-
20 malla liuottimella.

Tuote puhdistetaan kromatografialla tai uudelleen-
kiteyttämällä sopivasta liuottimesta. Tarvittavat isosya-
naatit ovat joko kaupallisesti saatavissa tai ne voidaan
valmistaa tavanomaisilla alalla tunnetuilla menetelmillä,
25 esimerkiksi Zook ja Wagner, Synthetic Organic Chemistry,
John Wiley and Sons, Inc., New York, 1956, sivu 640.

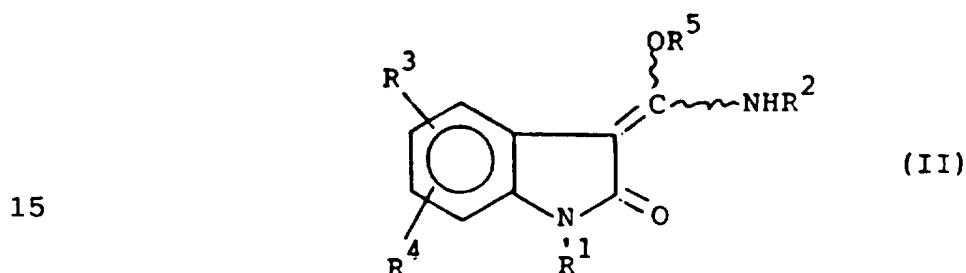
Kuten alan ammattimiehet käsittävät, muita reaktio-
teitä voidaan käyttää kaavan (I) mukaisten yhdisteiden
valmistamiseksi. Nimenomainen valittu tie riippuu sopivien
30 reagenssien saatavuudesta. Esimerkiksi alla esitetyn kaa-
van mukaista oksoindolia voidaan käyttää lähtöaineena



- ja saattaa se reagoimaan tunnetuilla menetelmillä sopivan R^1Br -reagenssin kanssa, jolloin saadaan edellä esitetyn kaavan (c) mukainen yhdiste. Vaihtoehtoisesti se voidaan saattaa reagoimaan tarvittavan isosyanaatin (R^2NCO) kanssa, jolloin saadaan vastaava N-(substituoitu)-3-karboksamidi-johdannainen, joka saatetaan sitten reagoimaan R^1Br :n kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä. Tarvittavat oksoindolilähtöaineet valmistetaan tunnetuilla menetelmillä tai tunnettujen menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä. Katso: "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", toinen painos, S. Coffey toim., Volume IV Part A, Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, s. 448 - 450; Gassman et al., Journal of Organic Chemistry, 42, 1340 (1977); Wright et al., Journal of the American Chemical Society, 78, 221 (1956); Beckett et al., Tetrahedron, 24, 6093 (1968); US-patentit nro 3 882 236, 4 006 161 ja 4 160 032; Walker, Journal of the American Chemical Society, 77, 3844 (1955); Protiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44, 2108 (1979); McEvoy et al., Journal of Organic Chemistry, 38, 3350 (1973); Simet, Journal of Organic Chemistry, 28, 3580 (1963); Wieland et al., Chemische Berichte, 96, 253 (1963); ja siinä mainitut viittaukset; ja US 4 658 037, julkaistu 14.4.1987.
- 25: Tämän keksinnön mukaisten oksoindolikarboksamidien yleinen ominaispiirre on niiden hapan luonne. Sen vuoksi tähän keksintöön sisältyvät kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Mainittujen suolojen edullisia kationeja ovat mm. ammonium-, natrium- ja kaliumionit. Tässä kuvattujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä, kuten esimerkiksi lisäämällä happo vesipitoiseen liuokseen, joka sisältää ekvivalentin määrän farmaseuttisesti hyväksyttävää emästä, so. emästä, joka sisältää yhtä edellä mainituista edullisista kationeista,

minkä jälkeen saatu seos väkevöidään, jolloin saadaan haluttu tuote. Emäkset voidaan valita hydroksideista, oksideista tai karbonaateista.

Merkittävän osan tätä keksintöä muodostavat myös
 5 tässä kuvattujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden esiastelääkkeet. Nämä lääkkeen esiasteet, joilla on vähemmän gastrointestinaalisia sivuvaikutuksia, jakautuvat in situ alkuperäiseen yhdisteeseen. Esimerkkejä kaavan (I) mukaisen yhdisteiden esiastelääkkeistä ovat kaavan (II) mukaisen
 10 yhdisteiden enoliesterit ja eetterit



jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määritellyt; ja R^5 on alkanoyyli, sykloalkyylikarbonyyli, fenyylialkanoyyli, klooribentsoyyli, metoksibentsoyyli, fenyyli, tenoyyli,
 20 omega-alkoksykarbonyylialkanoyyli, alkoksykarbonyyli, fenoksykarbonyyli, 1-alkoksyalkyyli, 1-alkoksykarbonyylioksyalkyyli, alkyyli, alkyylisulfonyyli, metyyli-fenyyli-sulfonyyli tai dialkyyli-fosfonaatti.

25 Kaavassa (II) eksosyklisen kaksoissidoksen hiili-atomin 3-aseman aaltoviivojen tarkoitetaan merkitsevän kaavan (II) mukaisten yhdisteiden syn- ja antimuotoja ja syn- ja antimuotojen seoksia.

30 Kaavan (II) mukaiset yhdisteet valmistetaan käsittelemällä sopivaa kaavan (I) mukaista oksoindoli-3-karboksamidia ja ekvimolaarista määrää trietyyliamiinia reaktioinertissä liuottimessa (esim. kloroformissa) lievällä
 ... ylimäärällä tarvittavaa happokloridia, klooriformaattia, oksoniumsuolaa tai alkyloivaa ainetta 0 °C:ssa. Reaktio-
 35 seoksen annetaan lämmitä huoneenlämpötilaan ja 2 - 3 tun-

nin kuluttua tuote otetaan talteen tunnetuilla menetelmillä.

Toinen menetelmä kaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi koostuu sopivan kaavan (I) mukaisen oksoindoli-3-karboksamidin, kolminkertaisen molaarisen ylimäärän vaadittavaa alfa-kloorialkyylikarbonaattia, viisinkertaisen molaarisen ylimäärän natriumjodidia ja kaksinkertaisen molaarisen ylimäärän vedetöntä kaliumkarbonaattia saattamisesta kosketukseen vedettömässä inertissä liuottimessa, kuten asetonissa ja mainitun reaktioseoksen kuumentamisesta palautusjäähdyttären 16 tuntia.

Reaktioseos laimennetaan vedellä ja tuote uutetaan veteen sekoittumattomalla liuottimella, kuten dietyylieetterillä tai kloroformilla. Tuotetta sisältävä liuotin väkevöidään, jolloin saadaan raakatuote, joka voidaan puhdistaa uudelleenkiteyttämällä ja/tai kromatografialla.

Kuten aikaisemmin on osoitettu, tämän keksinnön mukaiset oksoindolikarboksamidit ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia anti-inflammatorisia aineita nisäkkäissä. Nämä yhdisteet ovat arvokkaita lievitettäessä turvotusta ja tulehdusta, jotka ovat nivelreuman oireita, ja sen kaltaisia sairauksia, jotka ovat herkkiä hoidolle anti-inflammatorisilla aineilla. Joko yksittäisinä terapeuttisina aineina tai terapeuttisten aineiden seoksina ne voidaan antaa yksinään, mutta yleensä ne annetaan farmaseuttisen kantajan kanssa, joka valitaan valitun antotavan ja tavanomaisen farmaseuttisen käytännön perusteella. Ne voidaan esimerkiksi antaa oraalisesti tabletti- tai kapselimuodossa, joka sisältää sellaisia täyteaineita kuin tärkkelystä, maitosokeria tai tietyn tyyppistä vahaa, jne. Ne voidaan antaa oraalisesti eliksiirimuodossa tai oraalisina suspensioina niin, että aktiiviset aineosat on yhdistetty emulgointi- ja/tai suspendointiaineiden kanssa. Ne voidaan injektoida parenteraalisesti ja tätä käyttöä varten ne tai sopivat johdannaiset voidaan

valmistaa steriilien vesiliuoksien muotoon. Tällaiset vesipitoiset liuokset tulisi sopivasti puskuroida tarvittaessa ja niiden pitäisi sisältää muita liuotettuja aineita kuten suolaliuosta tai glukoosia niiden muuttamiseksi isotonisiksi. Farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan painosuhde yhdisteeseen voi olla 1:4 - 20:1.

Tulehduksen tai turpoamisen vähentämiseen artriit-tisissa kohteissa tarvittava annostus määräytyy oireiden luonteen ja määrän mukaan. Yleensä vaaditaan aluksi pieniä annoksia ja annosta lisätään asteittain, kunnes optimitaso on määrätty. Yleensä on havaittu, että kun koostumusta annetaan oraalisesti, tarvitaan suurempia määriä aktiivis-ta aineosaa aikaansaamaan saman tason kuin saadaan pienem-mällä määrällä, joka annetaan parenteraalisesti. Yleensä noin 10 - noin 300 mg aktiivista aineosaa kilogrammaa koh-ti kehon painosta annettuna oraalisesti yksittäisenä tai useina annosyksikköinä vähentää tehokkaasti tulehdusta tai turvotusta. Parenteraalinen antaminen vaatii annokset, joissa on noin 5 - noin 200 mg aktiivista aineosaa, jotta saavutetaan sama lopputulos.

Tavanomainen menettely yhdisteiden anti-inflamma-torisen aktiivisuuden toteamiseksi ja vertailemiseksi on karrageenirotanruokaödeemakoe, joka on kuvattu julkaisussa C.A. Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. vol III, sivu 544 (1962).

Sen lisäksi, että tämän keksinnön mukaiset yhdis-teet ovat käyttökelpoisia anti-inflammatorisina aineina, niitä voidaan käyttää astman, keuhkoputkitulehduksen ja psoriasiksen hoidossa; niitä voidaan käyttää myös anal-geettisina aineina.

Seuraavat esimerkit on annettu ainoastaan lisähä-vainnollistamistarkoituksessa. Ydinmagneettiset resonans-sispektrit (NMR) mitattiin 60 MHz:lla deuterokloroformi-liuoksissa (CDCl_3) ja piikkien sijainnit ilmaistaan mil-joonasosina (ppm) laskettuna tetrametyylisilaanista tai

natrium-2,2-dimetyyli-2-silapentaani-5-sulfonaatista. Piikkimuodoille käytetään seuraavia lyhennyksiä: s, singletti; d, dupletti; t, tripletti; q, kvartetti; m, multipletti; b, leveä.

5 **Esimerkki 1**

N-(4-fluorifenyyli)-1-(3-tienyyli)oksoindoli-3-karboksamidi

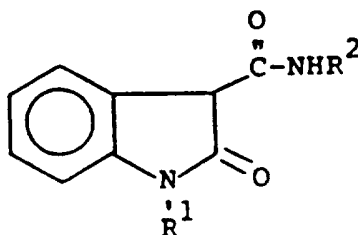
Suspensioon, jonka muodosti NaH (0,17 g) 10 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia (DMF) ja jota sekoitettiin typ-
 10 piatmosfäärissä, lisättiin 1-(3-tienyyli)oksoindolin liuos (0,5 g, 2,3 mM) 10 ml:ssa kuivaa DMF:a. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, minkä jäl-
 keen lisättiin tipoittain 4-fluorifenyyli-isosyanaatin liuos 5,0 ml:ssa kuivaa DMF:a. Reaktioseos kuumennettiin
 15 85 °C:seen 7 tunniksi, sen jälkeen jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin 300 ml:aan jäävettä ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 6N HCl:lla. Saatu kiinteä aine suodatettiin, kuivattiin ilmalla ja uudelleenkiteytettiin isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 0,38 g (47 %) pu-
 20 naruskeaa kiinteää ainetta; s.p. 189 - 190 °C. TLC osoitti sen olevan haluttua tuotetta, jossa oli pieni määrä vähemmän polaarista epäpuhtautta. Uudelleenkiteytettiin vielä isopropyylialkoholista, jolloin saatiin analyytisesti puhdas erä. MS: $M^+ = 352$. IR (KBr) 5,8 $\mu(s)$, 6,0 $\mu(s,$
 25 CONH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{13}N_2O_2SF$:

C 64,76; H 3,72; N 7,95 %.

Todettu: C 64,53; H 3,91; N 7,87 %.

30 Seuraavat yhdisteet valmistetaan samalla tavalla sopivista 1-(heteroaryyli)oksoindoleista ja isosyanaateista R^2NCO :

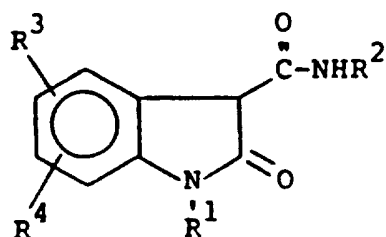


	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>S.p. (°C)</u>
5	3-tienyyli	C ₆ H ₅	175 - 179
		4-(CH ₃ S)C ₆ H ₄	200 - 204
		4-ClC ₆ H ₄	190 - 194
		2,4-F ₂ C ₆ H ₄	161 - 165
		2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	211 - 214
10	2-tienyyli	C ₆ H ₅	190 - 191
		4-FC ₆ H ₄	203 - 205
		4-ClC ₆ H ₄	207 - 208
		2,4-F ₂ C ₆ H ₃	189 - 190
15	3-furyyli	C ₆ H ₅	62 - 64
		2,4-F ₂ C ₆ H ₃	134 - 137
	2-tiatsolyyli	C ₆ H ₅	195 (sublimoituu)
			212 (hajooa)
		2,4-F ₂ C ₆ H ₃	203 - 204

Esimerkki 2

20 Sopivia isosyanaatteja (R²NCO) ja sopivaa valmistuksen D oksoindolia käyttäen valmistetaan seuraavat N-(substituoitu)-1-heteroaryylioksoindoli-3-karboksamiditesimerkin 1 menettelyn mukaisesti:

25
...



30
...

jossa kaavassa kukin radikaali R¹, R³ ja R⁴ on määritelty valmistuksessa C ja R² on:

	<u>R²</u>
	C ₆ H ₅
	4-FC ₆ H ₄
	4-ClC ₆ H ₄
5	2-ClC ₆ H ₄
	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
	2,4-F ₂ C ₆ H ₃
	4-(CH ₃ S)C ₆ H ₄
	2-CF ₃ C ₆ H ₄
10	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄
	4-CH ₃ C ₆ H ₄
	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃
	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃
	2-CH ₃ C ₆ H ₄
15	4-(C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄
	4-(n-C ₃ H ₇)C ₆ H ₄
	2-NO ₂ C ₆ H ₄
	2-Cl-4-CH ₃ C ₆ H ₃
	4-(C ₂ H ₅ O)C ₆ H ₄
20	2-tienyyli
	3-tienyyli
	2-furyyli
	3-furyyli

Valmistus A

25. 1-(3-tienyyli)indoli

Seosta, jonka muodostivat indoli (16 g, 0,136 M), 3-bromitiofeeni (24,75 g, 0,146 M), kaliumkarbonaatti (20,1 g, 0,146 M) ja kuparibromidi (0,84 g, 0,003 M) 160 ml:ssa N-metyyli-2-pyrrolidinonia, sekoitettiin ja kuumennettiin 180 °C:ssa (typpiatmosfäärissä) 42 tuntia. Tämän ajan jälkeen reaktioseos kaadettiin 800 ml:aan vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 350 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiutteet pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin jäi jäljelle tumma ruskeanmusta

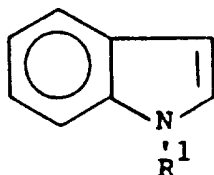
öljy. Raakatuotteena oleva reaktiotuote kromatografoitiin silikageelipylväällä käyttäen heksaanin ja CH_2Cl_2 :n seosta (3:1) eluenttina. Saanto = 9,14 g keltaista nestettä, joka oli ohutkerroskromatografian mukaan homogeenista. MS: $M^+ = 199$.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NS}$:

C 73,32; H 4,55; N 7,23 %.

Todettu: C 72,06; H 4,71; N 7,47 %.

Samalla tavoin valmistetaan seuraavat 1-(hetero-aryyli)indolit sopivasta bromiheteroaryyllireagenssista:



MS:

R^1

M^+

2-tienyyli

199

3-furyyli^(a)

183

(100)

2-tiatsolyyli^(b)

200

(100)

^(a) $R_f (\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,67$

^(b) käytettiin 100 %:n ylimäärää 2-tiatsolyylibromidia.

Tuotteen $R_f \text{ CH}_2\text{Cl}_2$:ssa = 0,45.

Valmistus B

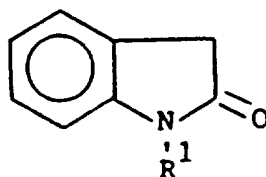
1-(3-tienyyli)oksoindoli

Liuokseen, jonka muodosti 1-(3-tienyyli)indoli (9,14 g, 0,0459 M) 350 ml:ssa kuivaa metyleenikloridiatyp-piatmosfäärissä, lisättiin 6,44 g (0,0482 M) N-kloorisukkinimidiä (NCS) huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoi-tettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia, sitten väkevöitiin tyhjiössä. Saatu vaahtomainen jäännös liuotettiin välittö-mästi 190 ml:aan jäätikkoa. Saatu seos kuumennettiin

70 °C:seen, minkä jälkeen lisättiin 49,5 ml 85-prosenttista H_3PO_4 :a ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämisen tunnin ajan. Sen jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin jääveteen, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon $\approx 11 - 12$ Na_2CO_3 :lla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi tumma ruskeanmusta öljy. Raakatuote puhdistettiin silikageelipylväässä (eluointi CH_2Cl_2 :lla, sen jälkeen eluointi 90-prosenttisella CH_2Cl_2 :lla - 10-prosenttisellä CH_3OH :lla), jolloin saatiin yhteensä 7,2 grammaa (72,8 %) ruskeaa kiteistä kiinteää ainetta; s.p. 62 - 67 °C. MS: $M^+ = 215$. IR (KBr) 5,9 μ (s) C=O. NMR ($CDCl_3$) delta: 3,6 (s, 2H), 6,7 - 7,4 (m, 7H).

Seuraavat 1-(heteroaryyli)indolit valmistetaan edellä esitetyn menettelyn mukaisesti valmistuksen A tuotteista.

20

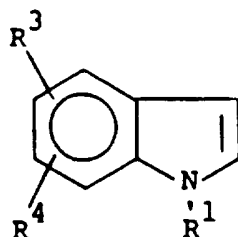


	MS:
25	M^+

2-tienyyli	215
3-furyyli ^(a)	199
	(100)
30	2-tiatsolyyli ^(b)
	216
	(78)
35	(a) 1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 7,8 - 6,6 (m, 7H), 3,55 (s, 2H).
	(b) TLC (3 % CH_3OH/CH_2Cl_2): $R_f = 0,35$
	1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 7,0 - 7,6 (m, 6H, 3,6 (s, 2H).

Valmistus C

Seuraavat yhdisteet valmistetaan valmistuksen A menettelyn mukaisesti käyttäen lähtöaineina sopivaa substituoitua indolia ja $R^1\text{Br}$ -reagensseja.



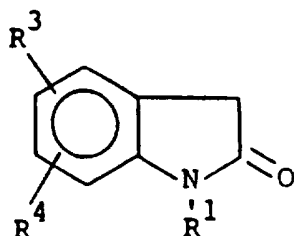
	R^3	R^4	R^1
	4-F	H	3-tienyyli
	5-F	H	3-tienyyli
15	6-F	H	3-tienyyli
	H	7-F	3-tienyyli
	4-Cl	H	3-tienyyli
	5-Cl	H	3-tienyyli
	6-Cl	H	3-tienyyli
20	H	7-Cl	3-tienyyli
	6-CF ₃	H	3-tienyyli
	5-CH ₃	H	3-tienyyli
	H	7-C ₂ H ₅	3-tienyyli
	6-Br	H	3-tienyyli
25	4-OCH ₃	H	3-tienyyli
...	4-SCH ₃	H	3-tienyyli
	5-NO ₂	H	3-tienyyli
	4-OCH ₃	6-OCH ₃	3-tienyyli
	4-Cl	5-NO ₂	3-tienyyli
30	5-CH ₃	7-Cl	3-tienyyli
	5-Cl	6-Cl	3-tienyyli
...	5-F	6-F	3-tienyyli
	4-CH ₃	7-CH ₃	3-tienyyli
	5-OCH ₃	6-Cl	3-tienyyli
35	5-OCH ₃	6-F	3-tienyyli

	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>
	H	7-i-C ₄ H ₉	3-tienyyli
	5-F	H	2-tienyyli
	6-F	H	2-tienyyli
5	5-Cl	H	2-tienyyli
	5-CF ₃	H	2-tienyyli
	5-CH ₃	H	2-tienyyli
	6-Br	H	2-tienyyli
	4-SCH ₃	H	2-tienyyli
10	4-OCH ₃	6-OCH ₃	2-tienyyli
	5-CH ₃	7-Cl	2-tienyyli
	5-F	6-F	2-tienyyli
	5-OCH ₃	6-F	2-tienyyli
	5-CF ₃	H	2-tienyyli
15	5-F	H	3-furyyli
	6-Cl	H	3-furyyli
	4-SCH ₃	H	3-furyyli
	6-CF ₃	H	3-furyyli
	6-Br	H	3-furyyli
20	4-SCH ₃	H	3-furyyli
	6-NO ₂	H	3-furyyli
	4-Cl	6-Cl	3-furyyli
	7-CH ₃	H	3-furyyli
	H	7-i-C ₄ H ₉	3-furyyli
25	5-Br	7-CH ₃	3-furyyli
	5-CH ₃	6-CH ₃	3-furyyli
	5-OCH ₃	6-OCH ₃	3-furyyli
	5-OCH ₃	6-Cl	3-furyyli
	5-F	H	2-furyyli
30	5-Cl	H	2-furyyli
	6-CF ₃	H	2-furyyli
	4-SCH ₃	H	2-furyyli
	5-NO ₂	H	2-furyyli
	5-OCH ₃	6-Cl	2-furyyli
35	5-OCH ₃	6-OC ₂ H ₅	2-furyyli

	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>
	5-CH ₃	7-Cl	2-furyyli
	5-Cl	7-Cl	2-furyyli
	6-i-C ₃ H ₇	H	2-furyyli
5	4-NO ₂	7-Cl	2-furyyli
	5-OCH ₃	6-F	2-furyyli
	5-Br	7-CH ₃	2-furyyli
	5-F	H	2-tiatsolyyli
	6-F	H	2-tiatsolyyli
10	5-Cl	H	2-tiatsolyyli
	5-Br	H	2-tiatsolyyli
	H	7-C ₂ H ₅	2-tiatsolyyli
	6-CF ₃	H	2-tiatsolyyli
	5-CH ₃	H	2-tiatsolyyli
15	6-NO ₂	H	2-tiatsolyyli
	6-i-C ₃ H ₇	H	2-tiatsolyyli
	4-OCH ₃	7-OCH ₃	2-tiatsolyyli
	5-OCH ₃	6-OCH ₃	2-tiatsolyyli
	5-CH ₃	6-CH ₃	2-tiatsolyyli
20	5-OCH ₃	6-F	2-tiatsolyyli
	4-SCH ₃	H	2-tiatsolyyli
	5-CH ₃	6-Cl	2-tiatsolyyli
	4-NO ₂	7-Cl	2-tiatsolyyli
	5-Cl	7-Cl	2-tiatsolyyli

Valmistus D

Valmistuksen C yhdisteet muutetaan vastaaviksi oksoindoleiksi, joilla on alla esitetty kaava, valmistuksen B menettelyn avulla:

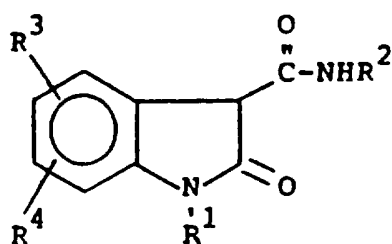


Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5

10



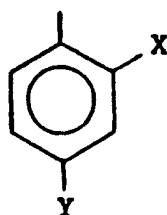
(I)

jossa

R¹ on tienyyli, furyyli tai 2-tiatsolyyli;

R² on tienyyli, furyyli tai

15



20

jossa X on vety, fluori, kloori, alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkyylitio, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, nitro tai trifluorimetyyli ja Y on vety, fluori tai kloori; ja

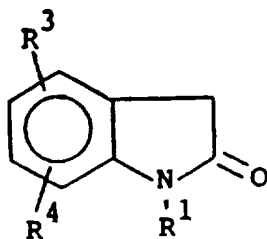
-25

radikaalit R³ ja R⁴, jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät kumpikin vetyä, fluoria, klooria, bromia, alkyylä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkoksia, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkyylitioa, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, nitroa tai trifluorimetyyliä,

30

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän emässuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

35

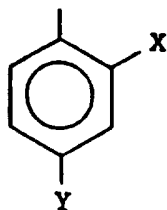


(c)

jossa R^1 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltyjä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^2NCO , jossa R^2 on edellä määritelty, ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi emässuolakseen saattamalla se reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tuottavan emäksen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on tienyyli ja R^3 ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, saattamalla kaavan c mukainen yhdiste, jossa R^1 on tienyyli ja R^3 ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, reagoimaan kaavan R^2NCO mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on 2-tienyyli tai 3-tienyyli, R^3 ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä ja R^2 on



jossa X ja Y ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, saattamalla kaavan c mukainen yhdiste, jossa R^1 on 2-tienyyli tai 3-tienyyli ja R^3 ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, reagoimaan kaavan R^2NCO mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on edellä määritelty.

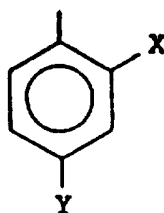
4. Patenttivaatimuksen 1 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on patenttivaatimuksessa 3 määritelty, X on H, F, Cl, SC_{1-4} -alkyyli tai CF_3 , Y on H, F tai Cl ja R^3 ja R^4 ovat molemmat vetyjä, saattamalla kaavan c mukainen yhdiste, jossa R^3 ja R^4 ovat molemmat vetyjä, rea-

goimaan kaavan R^2NCO mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on patenttivaatimuksessa 3 määritelty, X on H, F, Cl, SC_{1-4} -alkyyli tai CF_3 ja Y on H, F tai Cl.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on furyyli, saattamalla kaavan c mukainen yhdiste, jossa R^1 on furyyli, reagoimaan kaavan R^2NCO mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 tai 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on 3-furyyli, R^3 ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, ja R^2 on

15



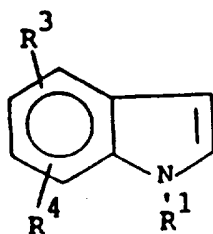
20 jossa X ja Y ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, saattamalla kaavan c mukainen yhdiste, jossa R^1 on 3-furyyli ja R^3 ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, reagoimaan kaavan R^2NCO mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on edellä määritelty.

25

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 ovat patenttivaatimuksessa 6 määriteltyjä, X ja Y ovat kumpikin H, F tai Cl ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin H, saattamalla kaavan c mukainen yhdiste, 30 jossa R^1 on patenttivaatimuksessa 6 määritelty ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin H, reagoimaan kaavan R^2NCO mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on patenttivaatimuksessa 6 määritelty ja X ja Y ovat kumpikin H, F tai Cl.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavan c mukainen yhdiste
saadaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava

5



10

(b)

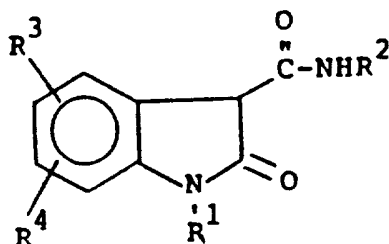
jossa R^1 , R^3 ja R^4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltä-
jä, reagoimaan N-kloorisukkinamidin kanssa.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar förening med formeln I

5

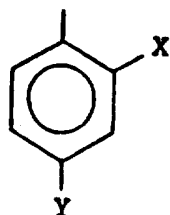
10



(I)

eller ett farmaceutiskt godtagbart bassalt därav, vari R^1 är tienyl, furyl eller 2-tiazolyl; R^2 är tienyl, furyl eller

15



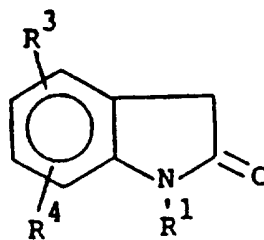
20

vari X är väte, fluor, klor, alkyl med 1 - 4 kolatomer, alkoxi med 1 - 4 kolatomer, alkyltio med 1 - 4 kolatomer, nitro eller trifluormetyl; Y är väte, fluor eller klor; och

25

vardera R^3 och R^4 , vilka kan vara identiska eller olika, är väte, fluor, klor, brom, alkyl med 1 - 4 kolatomer, alkoxi med 1 - 4 kolatomer, alkyltio med 1 - 4 kolatomer, nitro eller trifluormetyl; k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln

30



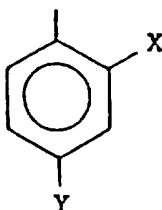
35

(c)

vari R^1 , R^3 och R^4 har ovan angivna betydelser, med en förening med formeln R^2NCO , vari R^2 är såsom ovan definierats; och, valfritt, omvandlar föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart bassalt därav genom att man omsätter den med en bas som bildar ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R^1 är tienyl och R^3 och R^4 är såsom definierats i patentkravet 1, genom att man omsätter en förening med formeln (c), vari R^1 är tienyl och R^3 och R^4 är såsom definierats i patentkravet 1, med föreningen med formeln R^2NCO , vari R^2 är såsom definierats i patentkravet 1.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R^1 är 2-tienyl eller 3-tienyl, R^3 och R^4 är såsom definierats i patentkravet 1 och R^2 är



vari X och Y är såsom definierats i patentkravet 1, genom att man omsätter en förening med formeln (c), vari R^1 är 2-tienyl eller 3-tienyl och R^3 och R^4 är såsom definierats i patentkravet 1, med föreningen med formeln R^2NCO , vari R^2 är såsom ovan angivits.

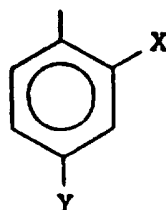
4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R^2 är såsom definierats i patentkravet 3, X är H, F, Cl, SC_{1-4} -alkyl eller CF_3 , Y är H, F eller Cl, och vardera R^3 och R^4 är väte, genom att man omsätter en förening med formeln (c), vari vardera R^3 och R^4 är väte, med föreningen med formeln R^2NCO , vari R^2 är

såsom definierats i patentkravet 3, X är H, F, Cl, SC_{1-4} -alkyl eller CF_3 , och Y är H, F eller Cl.

5 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
formeln I, vari R^1 är furyl, genom att man omsätter en för-
ening med formeln (c), vari R^1 är furyl, med en förening
med formeln R^2NCO , vari R^2 är såsom definierats i patent-
kravet 1.

10 6. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en
förening med formeln I, vari R^1 är 3-furyl, R^3 och R^4 är
såsom definierats i patentkravet 1, och R^2 är

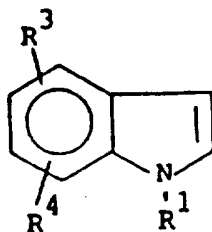
15



20 vari X och Y är såsom definierats i patentkravet 1, genom
att man omsätter en förening med formeln (c), vari R^1 är
3-furyl och R^3 och R^4 är såsom definierats i patentkravet
1, med en förening med formeln R^2NCO , vari R^2 är som ovan
definierats.

25 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en
förening med formeln I, vari R^1 och R^2 är såsom definierats
i patentkravet 6, vardera X och Y är H, F eller Cl och
vardera R^3 och R^4 är H, genom att man omsätter en förening
med formeln (c), vari R^1 är såsom definierats i patentkra-
30 vet 6 och vardera R^3 och R^4 är H, med en förening med for-
meltn R^2NCO , vari R^2 är såsom definierats i patentkravet 6
och vardera X och Y är H, F eller Cl.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man erhåller föreningen med for-
meln (c) genom att man omsätter en förening med formeln



(b)

10
vari R¹, R³ och R⁴ är såsom definierats i patentkravet 1,
med N-klorsuccinamid.