

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 793035 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 793035

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 01.10.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 01.10.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

02.10.1978 US 947,979

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Essex Lääkkeet Oy, Kuunkehrä 4 C, 02210 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Steinman, Martin, Essex, N.J., AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Tahbaz, Pirouz, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet 2-substituoidut-3-heterosyklyyli- indolit, niiden valmistaminen ja niitä sisältävät farmaseuttiset seoksseokset.

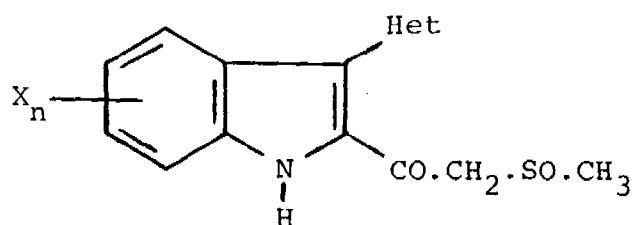
Nya 2-substituerade-3- heterocyclyindoles, deras framställning och dessa innehållande farmacefarmaceutiska kompositioner.

L. 5

hög. p. 6. 7, 10, 11

Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 2-substituerade-3-heterocyklyl-indol - Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta 2-substituoidut-3-heterosyklyyli-indolia

Föreliggande uppfinning avser ett förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 2-substituerade-3-heterocyklyl-indol med formeln I



(I)

i vilken X är en väteatom eller halogenatom, n är 1, 2 eller 3 (när X är en halogenatom), samt Het är pyridyl eller pyrimidinyl.

"Het"-grupperna kan vara bundna till 3-läget hos indol-kärnan med godtycklig tillgänglig ringatom men är företrädesvis bundna genom en kolatom. Pyridylgrupperna kan exempelvis utgöras av 2-, 3- eller 4-pyridyl.

Uttrycket "halogen" innefattar fluor, klor, brom och jod. Halogen-substituenterna i den kondenserade bensenringen kan förefinnas i godtyckliga 4-, 5-, 6- och 7-ställningar, men monosubstitution föredrages i 5- eller 6-ställningarna under det att polysubstitution särskilt föredrages vid 5,6-ställningarna men även lämpligen kan förekomma vid 4,5- eller 4,5,6-ställningarna. X_n representerar sålunda företrädesvis en eller två halogenatomer, i synnerhet klor och/eller brom.

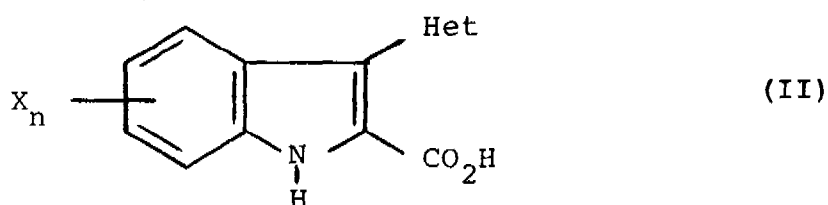
I synnerhet kan X_n representera en 5-kloratom, en 5-kloratom tillsammans med en 4-bromatom, eller i synnerhet en 5-kloratom och en 6-bromatom.

2-substituenten på indolkärnan utgöres företrädesvis av en metylsulfonylacetyl- eller i synnerhet en metylsulfinylacetylgrupp, d v s Q betecknar en syreatom, Z betecknar en väteatom och m är 2 eller i synnerhet 1. 2-substituenten kan exempelvis även utgöras av en metyltio-hydroxiacetyl-, metyltio-lägrealkoxiacetyl- (i synnerhet metyltio-metoxiacetyl-), 2-metylsulfinyl-1-hydroxietyl- eller 2-metylsulfonyl-1-hydroxietylgrupp.

Föredragna föreningar enligt uppfinningen innefattar 6-bromo 5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(4-pyrimidinyl) indol (smältpunkt 206°C (sönderdel.)), 6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfonyl)acetyl]-3-(2-pyridyl) indol, 5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(2-pyridyl) indol (smältpunkt $168 - 170^{\circ}\text{C}$), 6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(3-pyridyl) indol (smältpunkt $204,5^{\circ}\text{C}$) och 4-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(2-pyridyl) indol (smältpunkt $177 - 178^{\circ}\text{C}$).

En särskilt föredragen fördelning enligt uppfinningen är 6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)ocetyl]-3-(2-pyridyl)indol (smältpunkt 198 - 199°C (sönderdel.)).

Kännetecknande för förfarandet enligt uppfinningen är, att ett reaktivt derivat, företrädesvis en lägre alkylester, såsom etylester, av en syra med formeln II



i vilken Het, X och n har ovan angivna betydelserna bringas att reagera med en anjon med formeln



företrädesvis i överskott, t.ex. 3 ekvivalenters överskott i närvaro av ett vattenfritt organiskt lösningsmedel under inert atmosfär.

Det reaktiva derivatet av syran enligt formeln II utgöres företrädesvis av en ester, i synnerhet en lägre alkylester (varvid den lägre alkylgruppen innehåller 1 till 6 och företrädesvis 1 till 4 kolatomer), i synnerhet metyl- eller etylester. Det reaktiva derivatet kan även utgöras av den symmetriska anhydriden av syran eller en N,N-disubstituerad amid av syran, exempelvis N,N-dilägrealkylamid (i vilken varje lägre grupp har 1 till 6 och företrädesvis 1 till 4 kolatomer) eller N,N-pentametylenamid.

Anjonen enligt formeln III kan framställas av dimetylsulfoxid

eller dimetylsulfon och en stark bas, exempelvis alkalimetallhydrid, i synnerhet natriumhydrid, alkyl-litium, i synnerhet n-butyl-litium, eller kalium-t-butoxid, genom upphettning till en måttligt förhöjd temperatur, exempelvis 60 - 75°C, under ca 2 timmars tid. Om så önskas kan ett inert organiskt utspädningsmedel eller lösningsmedel, exempelvis ett aromatiskt kolväte, i synnerhet bensen, närvara. Framställningen av anjonen enligt formeln III och dess reaktion med derivatet av syran enligt formeln II bör äga rum i ett vattenfritt reaktionsmedium och under inert atmosfär, exempelvis kväve.

Reaktionen mellan anjonen enligt formeln III och derivatet av syran enligt formeln II genomföres företrädesvis genom omrörning av reaktionskomponenterna vid ca rumstemperatur tills reaktionen avslutats (i allmänhet ca en till två timmar). Anjonen finnes företrädesvis i överskott, exempelvis ca tre ekvivalenter överskott i förhållande till derivatet av syran enligt formeln II. Sedan reaktionen avslutats släckes eller stöpkyles reaktionsblandningen med vatten samt surgöres där- efter och den önskade produkten isoleras exempelvis genom filtrering och rekristallisering.

Derivatet, exempelvis lägre alkylester, av 3-"Het"-indol-2-karboxylsyror enligt formeln II (varvid "Het" betecknar en heterocyklylgrupp enligt definitionen för formeln I) är antingen kända föreningar eller kan framställas med kända metoder. Sålunda kan en på lämpligt sätt X_n -substituerad eller osubstituerad fenyldiazinvätehalogenid bringas att reagera med ett lämpligt lägre alkyl- β -"Het"-pyruvat, som cykliseras under hetingelser som är vanliga vid Fischer-indolsyntes, d v s med användning av en sur katalysator, exempelvis en mineralsyra, såsom svavelsyra i ättiksyra. Denna reaktion ger ofta isomera produkter, som kan separeras genom kromatografi. Sålunda ger exempelvis cyklisering av en 3,4-dihalfenyldiazon av ett alkyl- β -(2-pyridyl)-pyruvat

genom upphettning med koncentrerad svavelsyra i isättiksyra en blandning av ett alkyl-5,6-dihalo-3-(2-pyridyl)indol-2-karboxylat och ett alkyl-4,5-dihalo-3-(2-pyridyl)indol-2-karboxylat. De isomera produkterna kan lätt separeras från denna blandning med standardmetoder, exempelvis genom kromatografi på silikagel i kloroform.

De erforderliga mellanprodukterna kan framställas med metoder som är välkända för fackmannen. Sålunda framställes etyl-2-pyridylpyruvat-1-oxid enligt Adams et al. (J. Amer. Chem. Soc. 76, 3168 (1954)), det efterföljande etyl-2-pyridylpyruvatet enligt S. Inaba et al. (Chem. Pharm. Bull., 20, 1628 (1972)), fenylhydraziner enligt Bullock et al. (J. Amer. Chem. Soc., 78, 5854 (1956)) samt dessas anilinprekursorer enligt Suthers et al. (J. Org. Chem., 27, 447 (1962)).

Genom DOS 1.695.647 är föreningar med liknande grundstruktur som formeln I representerar. I de kända föreningarna föreligger dock andra substituenten, vartill föreningarna uppges besitta en på det central nervsystemet verkande aktivitet, vilket helt avviker från de enligt uppfinningen framställda.

Följande preparationer visar hur utgångsmaterialen för förfarandet enligt uppfinningen kan erhållas:

Framställning 1

3-bromo-4-klorofenylhydrazinhydroklorid

Behandla 3-bromo-4-kloroanilin (41,3 g, 0,2 mol) i 90 ml 6N saltsyra vid -10°C med 14 g natriumnitril i 30 ml vatten. Tillsätt denna lösning under omrörning till en kall (-10°C) lösning av 55 g natriumvätesulfit och 20 g natriumhydroxid i 200 ml vatten. Sedan en röd fällning uppträder bör blandningen uppvärmas till rumstemperatur. Tillsätt 200 ml koncentrerad saltsyra och upphetta till $90 - 100^{\circ}\text{C}$ under 4 timmars tid. Tillåt blandningen att svalna över natten, tillvarata det fasta materialet, tvätta detta med 50 ml kall 3N saltsyra och torka materialet. Rekristallisering från eter-metanol ger det önskade materialet, smältpunkt $208 - 210^{\circ}\text{C}$.

Framställning 2

3-bromo-4-klorofenylhydrazon av etyl-2-pyridylpyruvathydroklorid

Inför torr väteklorid i 500 ml torr etanol innehållande 54,4 g 3-bromo-4-klorofenylhydrazinghydroklorid samt 41,5 g etyl-2-pyridylpyruvat tills 50 g av den torra syran absorberats. Under konstant omrörning hålles den erhållna blandningen under återflöde under 2 timmars tid varefter blandningen frå svalna över en natt, uppåsamla fällningen och tvätta denna med kall etanol och torka den i vakuum så att föreningen enligt titeln erhålles, smältpunkt 207 - 208°C.

Framställning 3

Etyl-6-bromo-5-kloro-3-(2-pyridyl)indol-2-karboxylat och etyl-4-bromo-5-kloro-3-(2-pyridyl)indol-2-karboxylat

Tillsätt 3-bromo-4-klorofenylhydrazon av etyl-2-pyridylpyruvat-hydroklorid (86 g) till 330 ml isättiksyra under omrörning och uppvärm till 70°C. Tillsätt 80 ml koncentrerad svavelsyra droppvis under en timmes tid med upprätthållande av en temperatur av 80 - 95°C. Efter ytterligare 15 minuters tid kyles blandningen till 25°C och hålles på is.

pH-värdet justeras till 8 - 9 med ammoniak. Fällningen tillvaratages, tvättas med vatten och torkas.

Fällningen behandlas 200 ml metylenklorid och omröres under en timmes tid. Olösligt material, som huvudsakligen utgöres av 6-bromo-5-kloroisomer avfiltreras, tvättas med metylenklorid och torkas. Filtratet innehåller båda indolerna.

Fällningen rekristalliseras ur bensen så att man erhåller 6-bromo-5-kloroisomeren med smältpunkten 173 - 175°C. Ytterligare rekristallisering ur bensen (med användning av träkol) ger rent material (en enkel fläck vid tunnskiktskromotografi), smältpunkt 179 - 180°C, analysprovsmältpunkt 181 - 182°C.

Metylenkloridfiltratet koncentreras och kyles så att man erhåller ljusa gulaktiga kristaller, smältpunkt 208 - 210°C, av 4-bromo-5-kloroisomeren, analysprovsmältpunkt 209 - 210°C.

I följande utföringsexempel anges framställning av föreningar enligt formeln I:

Exempel

6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(2-pyridyl)-indol

Tillsätt 6,2 g natriumhydrid i mineralolja (50 %) till 50 ml torr dimetylsulfoxid vid 15 - 25°C och upphetta därefter till 60 - 70°C under 2 timmars tid under kväve. Kyl blandningen till 20°C och tillsätt en suspension av 15,2 g etyl-6-bromo-5-kloro-3-(2-pyridyl)indol-2-karboxylat i 50 ml dimetylsulfoxid vid 15 - 25°C. Omrör blandningen vid rumstemperatur under ytterligare en timmes tid, kyl till 15°C, tillsätt 10 ml vatten försiktigt och tillsätt därefter ytterligare 190 ml. Filtrera och tillsätt 10 ml ättiksyra till filtratet med bibehållande av temperaturen under 20°C. Dekantera för erhållande av den gråa fasta produkten, omrör denna med eter, avfiltrera, tvätta med eter och torka så att den i titeln angivna föreningen erhålles med smältpunkten 190 - 199°C (fall).

Följande föreningar framställas på samma sätt av 4-bromo-5-kloroisomeren enligt Framställning 3 och av de föreningar som uppräknas efter Framställning 3:

4-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(2-pyridyl)indol,
Sp. 177 - 178°C,
5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(2-pyridyl)indol,
Sp. 168 - 170°C,
6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(3-pyridyl)indol,
Sp. 204,5°C, och
6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(4-pyrimidyl)-indol,
Sp. 206°C (sönderdel.).

Sedan ungefär 1960 har immunosuppressiva medel funnit omfattande klinisk användning för behandling av sjukdomar varvid direkt eller indirekt tecken på immunetiologi föreligger. Även om behandlig med kortikosteroider har visat sig gynnsam

i klinisk behandling av autoimmuna sjukdomar och för undertryckande av avstöttningsfenomen i samband med organtransplantationer blir patienter mycket känsliga för infektioner genom denna behandling. Det föreligger sålunda en högre benägenhet till mortalitet p.g.a. infektioner bland dessa patienter än p.g.a. sjukdomarna i sig.

Användningen av kortikosteroider vid sådana behandlingar kan minskas eller t.o.m. undvikas genom användning av azatioprin eller cyklofosfamid, men det har icke desto mindre visat sig mycket svårt att utveckla terapeutiska metoder som ger kliniska förbättringar med frånvaro av icke önskade sidoeffekter, i synnerhet benmärgsdepression. Vidare uppvisar båda dessa medikamenter en långsamt begynnande verkan så att de terapeutiskt gynnsamma effekterna uppträder först efter ca 3 veckors behandling.

Det har enligt uppfinningen visat sig att de nya 3-heterocyklylindolerna enligt uppfinningen har gynnsamma egenskaper som indikerar dessas användbarhet vid behandling av autoimmunitets-sjukdomar och för undertryckande av avstöttningsfenomen förenade med organtransplantationer.

Föreningarna enligt formeln I inhiberar sålunda antikropp-immunreaktioner och cellförmedlade immunoreaktioner. Antikroppimmunoreaktionerna innefattar immunogensvar till fårerytocyter och immunogensvar till trinitrofenylerade liposackarider i möss fastställt genom mjältprov enligt Jerne et al., "Cell-bound Antibodies", Wistar Institute Press, 1963. Immunoreaktioner klassificerade såsom cellförmedlade hypersensitivitetsreaktioner av fördröjd typ innefattar sena sekundära vandrande organskador i råttor injicerade med "Freunds adjuvant" (i enlighet med de metoder som beskrivas i British J. Pharmacology, 21:127-136 och 24:632-640), avstötning av hudtransplantat hos möss och råttor, samt bröstkörtelavstötning (såsom beskrives i "Transplantation of Cells and Tissues", Wistar Institute Press, 1961), kontakt- och proteinöverkänslighet på marsvin, kaniner och råttor (Uhr, Physiological Reviews, 46: 359-419) och experimentell allergisk encephalomyelit hos råttor.

Farmakologiska testdataTest förening:

6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl) acetyl]-3-(2-pyridyl) indol.

A. Humoral immunitet hos möss - plaque-formande cellreaktion.

	<u>ED₅₀</u>
(i) för fårerythrocyter (primär reaktion)	< 1 mg/kg
(ii) för fårerythrocyter (sekundär reaktion)	0,42 mg/kg
(iii) för trinitrofenylread liposackarid	< 0,1 mg/kg

B. Cellimmunitet

	<u>ED₅₀</u>
(i) Avstötningsreaktion i möss	c. 6 mg/kg
(ii) Sen sekundär vandrande skada i råttor	c. 6 mg/kg
(iii) Inhibering av paralysis i råttor med experimentell allergisk encephalitis	< 12,5 mg/kg

Toxicitet:

1. Ingen ökning av antalet cirkulerande vita celler i råttor vid en dos av 50 mg/kg p.o. i 14 dagar.
2. Ingen ökning av antalet mjältleukocyter i möss vid 640 mg/kg p.o. i 8 dagar.
3. LD₅₀ för möss (doserad i 8 dagar) > 1,000 mg/kg
4. LD₅₀ för råttor (doserad i 14 dagar) > 100 mg/kg

Av dessa försök och jämförelser med kända immunosuppressanter kan man fastställa att föreningarna är verksamma för att undertrycka immunogensvar vid ca 0,5 till 50 mg/kg kroppsvikt hos däggdjur. Sjukdomstillstånd mot vilka den immunundertryckande aktiviteten hos föreningarna enligt uppfinningen är användbar innefattar reumatoid arthrit, ulcerös kolit, allergier, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk anemi och Crohns sjukdom. Vid användning såsom immunundertryckande medel har föreningarna låg giftighet och är i synnerhet väsentligen icke-cytotoxiska vid terapeutiska doser.

För oral administrering kan föreningarna enligt uppfinningen kombineras med inerta farmaceutiska bärare eller excipienter, såsom laktos, mannitol och stärkelse. För parenteral injicering kan föreningarna kombineras med en inert, parenteralt acceptabel bärare, såsom vatten, saltlösning eller sesamolja. Kompositionerna kan beredas och sammansättas enligt metoder som är välkända för farmaceutiska fackmän. Föreningarna administreras företrädesvis i 3 - 4 doser per dygn men den använda kuren beror på svårhetsgraden och arten av sjukdomstillståndet i fråga.

Uppfinningen röjer sålunda farmaceutiska kompositioner vilka såsom aktiv beståndsdel innefattar minst en förening enligt formeln I enligt föregående definition i kombination med en lämplig farmaceutisk bärare eller excipient.

Föreningarna enligt formeln I kan administreras i form av enhetsdoser, exempelvis injicerbara dosenheter i ampuller och i synnerhet formade dosenheter, såsom tabletter, kapslar och suppositorier. Dosenheterna innehåller lämpligen från ca 2 till ca 300 mg och i synnerhet 10 till 50 mg aktiv förening enligt formeln I.

Exempel på farmaceutiska preparat: tabletter

<u>Beståndsdel</u>	<u>per 10.000 tabletter</u>
Aktiv beståndsdel enligt formeln I	250,0 g
Laktos	1000,0 g
Majsstärkelse	680,0 g
Majsstärkelse såsom 10 % pasta	50,0 g
Magnesiumstearat	20,0 g

Blanda den aktiva beståndsdel, laktos och 600 g av majsstärkelsen, samt passera genom pulveriseringskvarn om så erfordras. Granulera den på detta sätt erhållna blandningen med stärkelsepastan, med tillsats av ytterligare en mängd vatten om så erfordras för åstadkommande av fuktigt granulat. Passera granulatet genom en slagkvarn så att granuler med storleken 8 - 12 mesh erhålles. Sprid ut granulerna på tråg och torka i

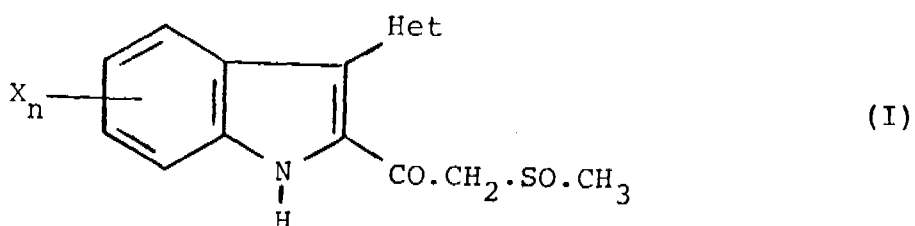
(P. 41) 8
 1941

en ugn med drag vid 35 - 40°C. Finfördela de torkade granulerna till kornstorleken 16 - 24 mesh och blanda med återstående 80,0 g majsstärkelse samt med magnesiumstearatet tills en likformig blandning erhålles. Pressa till 200 mg tabletter innehållande 25 mg aktiv beståndsdel.

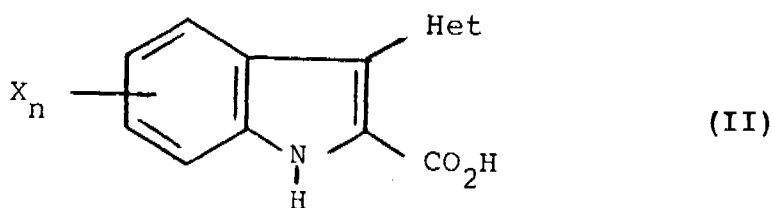
Enligt detta exempel utgöres den aktiva beståndsdelens företrädesvis av 6-bromo-5-kloro-2-[(metylsulfinyl)acetyl]-3-(2-pyridyl)indol men kan utgöras av någon annan förening enligt formeln I i det föregående, i synnerhet de speciellt uppräknade föreningarna.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla
2-substituerade-3-heterocyklyl-indol med formeln I



i vilken X är en väteatom eller halogenatom,
n är 1, 2 eller 3 (när X är en halogenatom),
samt Het är pyridyl eller pyrimidinyll, k ä n n e t e c k n a d
därav, att ett reaktivt derivat företrädesvis en lägre alkylester,
såsom etylester, av en syra med formeln II



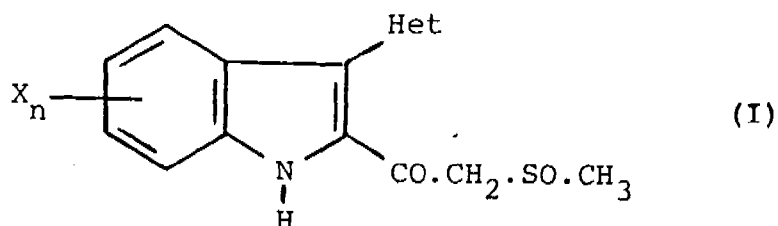
i vilken Het, X och n har ovan angivna betydelserna
bringas att reagera med en anjon med formeln



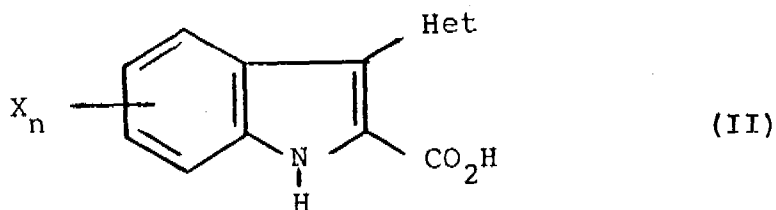
företrädesvis i överskott, t.ex. 3 ekvivalenters överskott
i närvaro av ett vattenfritt organiskt lösningsmedel under
inert atmosfär.

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta 2-substituoidut-3-heterosyklyyli-indolia, jonka kaava I on



jossa X on vetyatomi tai halogeeniatomi,
n on 1, 2 tai 3 (kun X on halogeeniatomi),
ja Het on pyridyyli tai pyrimidinyyli, t u n n e t t u siitä,
että hapon, jonka kaava II on



jossa Het, X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä reaktiivinen johdos, edullisesti alempi alkyyliesteri, kuten etyyliesteri, saatetaan reagoimaan anionin kanssa, jonka kaava on



edullisesti ylimäärän, esim. 3 ekvivalenttin ylimäärän, kanssa vedettömän orgaanisen liuottimen läsnäollessa inertissä kaasukehässä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE H 1695647

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21. 3. 89 *Leena Uushe*

Allekirjoitus