



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56169 (13) C2

(51) 7 C07D403/14, C07F5/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛІЛПІРОЛІДЕНМЕТИЛПІРОЛУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 98126509

(22) 27 02 1998

(24) 15 05 2003

(86) PCT/EP98/01285, 27 02 1998

(31) 9705035 5

(32) 11 03 1997

(33) GB

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

(72) Д'алессіо Роберто, ІТ, Тіболла Марчелліно,

ІТ, Барджотті Альберто, ІТ, Ізетта Анна Марія, ІТ,

Феррарі Маріо, ІТ, Колотта Франческо, ІТ

(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН С П А, ІТ

(56) JP 61 280429 A, 11 12 1986

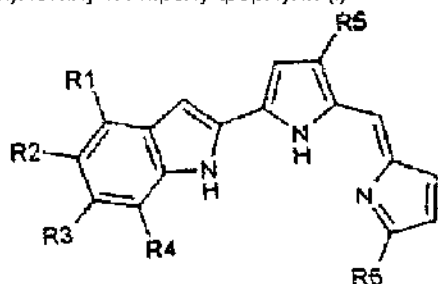
D L BOGER ET AL JOURNAL OF ORGANIC
CHEMISTRY, vol 53, no 7, 1988

R NAGAI CELL SCIENCE, vol 6, no 8, 1990

K TOGASHI ET AL IMMUNOLOGY LETTERS, vol
55, no 1, 1997S METKALFE ET AL INTERNATIONAL ARCHIVES
OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, vol 101, no 2,
1993J MAGAE ET AL ANNALS OF THE NEW YORK
ACADEMY OF SCIENCES, vol 685, 1993H H WASSERMAN ET AL TETRAGEDRON, vol
32, 1976V BOCCHI ET AL JOURNAL OF THE CHEMICAL
SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1983V BOCCHI ET AL TETRAGEDRON, vol 40, no 17,
1984

S MARTINA ET AL SYNTHESIS August 1991

(57) 1 Похідні (1H-індол-2-іл)-5-[(2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-піролу формули (I)



, (I)

де

кожен з R₁, R₂, R₃ і R₄, які є однаковими чи різними,
являє собою, незалежно, водень, (C₁-C₆)-алкіл,
галоген, ціано, нітро, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси,незаміщений або заміщений фенілом, (C₁-C₆)-
алкілкарбоніокси, -NR_aR_b, в якому кожен з R_a і R_b,
незалежно, являє собою водень або (C₁-C₆)-алкіл,
(C₁-C₆)-алкілкарбоніламіно, карбокси, ((C₁-C₆)-
алкокси)карбоніл, арилалкілкарбамоіл, арилкарба-
моіл або -CONR_cR_d, в якому кожен з R_c і R_d, неза-
лежно, являє собою водень чи (C₁-C₆)-алкіл, або
R_c і R_d, взяті разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, утворюють морфолінове або
піперидинове кільце,R₅ являє собою галоген, гідрокси або (C₁-C₁₁)-
алкокси, незаміщений або заміщений фенілом, та
R₆ являє собою водень, (C₂-C₂₀)-алканоліл, (C₃-C₂₀)-
алкеноіл, феніл, (C₁-C₂₀)-алкіл або (C₂-C₂₀)-
алкенил, при цьому кожна з алканолільної, алкеноіл-
льної, алкілної та алкенільної груп є незамщеною
або заміщеною 1-3 замісниками, вибраними, неза-
лежно, з галогену, (C₁-C₆)-алкокси, гідрокси, арилу,
арилокси, ціано, карбокси, ((C₁-C₆)-
алкокси)карбонілу, ((C₃-C₄)-алкенил)карбамоїлу,
арилалкілкарбамоїлу, арилкарбамоїлу і -CONR_cR_d,
де R_c і R_d мають названі вище значення,
або їх фармацевтично прийнятна сіль

2 Сполука за п 1, де

кожен з R₁, R₂, R₃ і R₄ являє собою, незалежно,
водень, (C₁-C₄)-алкіл, галоген, ціано, нітро,
гідрокси, (C₁-C₄)-алкокси, незаміщений або
заміщений фенілом, аміно, карбокси, ((C₁-C₄)-
алкокси)карбоніл або -CONR_cR_d, в якому кожен з
R_c і R_d, незалежно, являє собою водень чи (C₁-C₄)-
алкіл, або R_c і R_d, взяті разом з атомом азоту, до
якого вони приєднані, утворюють морфолінове або
піперидинове кільце,R₅ являє собою гідрокси або (C₁-C₁₁)-алкокси, не-
заміщений або заміщений фенілом,R₆ являє собою водень, (C₁-C₁₄)-алкіл або (C₃-C₁₄)-
алкенил, при цьому алкілні і алкенільні групи є
незаміщеними або заміщеними замісником, ви-
браним з галогену, (C₁-C₄)-алкокси, гідрокси, арилу,
арилокси, ціано, карбокси, ((C₁-C₄)-
алкокси)карбонілу, арилалкілкарбамоїлу, арилкар-
бамоїлу і -CONR_cR_d, в якому кожен з R_c і R_d, неза-
лежно, являє собою водень чи (C₁-C₄)-алкіл, або
R_c і R_d, взяті разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, утворюють морфолінове або піпериди-
нове кільце3 Сполука за п 1, що її вибрано з групи, яка вклю-
чає

(13) C2

(11) 56169

(19) UA

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-етил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ізопропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-бутил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-етил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-пропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-ізопропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-бутил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-метокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-метокси-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-ціано-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-ціано-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-гідрокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-гідрокси-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-метил-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-бензилокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-фтор-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-карбокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(5-карбамоіл-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(6-карбокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(6-карбамоіл-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(6-нітро-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 2-(7-етил-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,
 та їх складні (C₁-C₈)-алкілєфіри і фармацевтично прийнятні солі

4 Сполука за п 3 у формі гідрохлоридної, гідробромідної або метансульфонатної солі

5 Фармацевтична композиція, що містить активний компонент і фармацевтично прийнятний носій і/або розріджувач, яка відрізняється тим, що як активний компонент вона містить, принаймні, одну сполуку за п 1 в ефективній кількості

6 Фармацевтична композиція за п 5, яка відрізняється тим, що додатково містить інший лікарський засіб для одночасного, окремого чи послідовного застосування при імундепресивній терапії свавців

7 Фармацевтична композиція за п 6, яка відрізняється тим, що як додатковий лікарський засіб містить імундепресивний засіб у кількості, що справляє суперадитивну імундепресивну дію

8 Фармацевтична композиція за п 7, яка відрізняється тим, що імундепресивний засіб вибирають з циклоспорину А або циклоспорину С - неполярного циклічного олигопептиду, FK506 - протигрибкового імундепресивного макроліду, азатіоприну або 6-[(1-метил-4-нітро-1H-імідазол-5-іл)тіо]-1H-пурину, метотрексату, рапаміцину - протигрибкового імундепресивного макроліду, мікофенолятмофетилу або 2-(4-морфолініл)етилового складного ефіру 6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)-4-метил-4-(Е)-гексенової кислоти, імундепресивного глюкокортикоїду, такого як преднізон або дексаметазон, і/або поліклонального антитіла, такого як антитіло проти тимоцитів людини, чи моноклонального антитіла, такого як антитіло проти CD3 людини, або суміші двох чи більшого числа цих сполук

Цей винахід стосується нових похідних індо-ліппіроліденметилпіролу та їх застосування як лікувальних засобів, наприклад, як імунomodуювальних засобів, зокрема, як імундепресивних засобів, способу їх одержання та фармацевтичних композицій, що їх містять

Зараз імундепресивний засіб циклоспорин А, у поєднанні з іншими додатковими лікувальними засобами, такими як азатіоприн і кортикостероїди, являє собою лікування, вибране для попе-

редження відторгнення при трансплантації органів

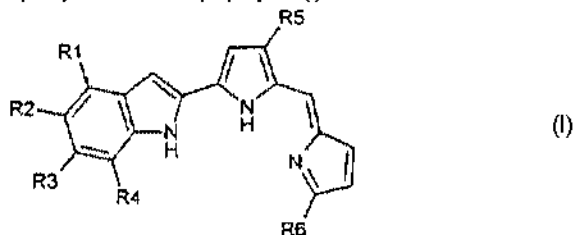
Інші імундепресивні засоби, такі як FK506, мікофенолятмофетил і рапаміцин, використовувались або пропонувались до використання для лікування і/або попередження відторгнення органу трансплантації

Застосування будь-якого з цих відомих імундепресивних сполук, одного чи в комбінації, надто часто пов'язане з побічними діями, такими

як нефротоксичність та/або гепатотоксичність. Таким чином, зараз існує необхідність у вдосконаленні терапії, для заміни чи застосування у поєднанні з циклоспорином або іншими відомими зараз імунодепресивними лікарськими засобами, для лікування і/або попередження відторгнення органів при трансплантації, реакції "трансплантат проти хазяїна", аутоімунних хвороб і хронічних запальних захворювань, включаючи, але не обмежуючись названим, псоріаз та ревматоїдний артрит.

Сполуки індоліліпіроліденметилпіролу відповідно до цього винаходу корисні як окремі лікувальні засоби, а також у поєднанні з іншими сполуками, що використовуються зараз при таких клінічних схемах лікування, такими як циклоспорин. Щодо біологічних властивостей, сполуки відповідно до цього винаходу повинні бути придатними для здійснення введення зменшених доз інших імунодепресивних засобів, які застосовуються у поєднанні з ними, причому таким чином зменшується негативний вплив цих засобів.

Предметом цього винаходу є нові похідні 2-(1H-індоп-2-іл)-5-[(2H-піроп-2-ілден)метил]-1H-піролу загальної формули (I)



де

Кожен з R1, R2, R3 і R4, які є однаковими чи різними, являє собою, незалежно, водень, (C₁-C₆)-алкіл, галоген, ціано, нітро, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, незаміщений або заміщений фенілом, (C₁-C₆)-алкілкарбонілокси, -NRaRb, в якому кожен з Ra і Rb, незалежно, являє собою водень або (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкілкарбоніламіно, карбокси, ((C₁-C₆)-алкокси)карбоніл, арилкарбамойл, арилкарбамойл або -CONRcRd, в якому кожен з Rc і Rd, незалежно, являє собою водень чи (C₁-C₆)-алкіл, або Rc і Rd, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове або піперидинове кільце,

R5 являє собою галоген, гідрокси або (C₁-C₁₁)-алкокси, незаміщений або заміщений фенілом, та

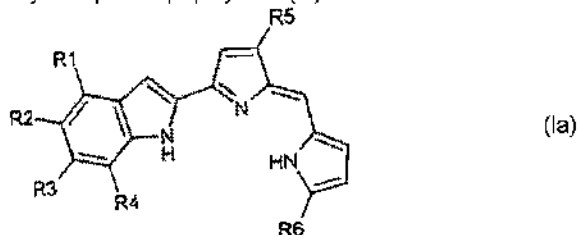
R6 являє собою водень, (C₂-C₂₀)-алканойл, (C₃-C₂₀)-алкеноїл, феніл, (C₁-C₂₀)-алкіл або (C₂-C₂₀)-алкеніл, при цьому алканойльна, алкеноїльна, алкільна та алкенільна групи є незаміщеними або заміщеними 1 - 3 замісниками, вибраними, незалежно, з-поміж галогену, (C₁-C₆)-алкокси, гідрокси, арилу, арилокси, ціано, карбокси, ((C₁-C₆)-алкокси)карбонілу, ((C₃-C₄)-алкеніл)карбамойлу, арилкарбамойлу, арилкарбамойлу і -CONRcRd, де Rc і Rd мають названі вище значення,

та їх фармацевтичне прийнятні солі

Цей винахід включає до свого обсягу всі можливі ізомери, стереоізомери і оптичні ізомери та їх суміші, і метаболіти і метаболічні попередники

або біологічні попередники сполук формули (I)

Сполуки винаходу можна також представити таутомерною формулою (Ia)



де R1, R2, R3, R4, R5 і R6 мають наведені вище значення

Відповідно, хімічні сполуки, яких стосується цей винахід, в описі винаходу називаються за хімічною номенклатурою, що передбачається для сполук або формули (I), або формули (Ia), на основі даних про побудову, визнаних фахівцями в цій галузі техніки

Атом галогену являє собою, більш прийнятне, атом хлору або фтору

Алкільна, алкоксильна, алкенільна, алканойльна, алкеноїльна, алкадієноїльна і алкіліденова групи можуть бути розгалуженими або лінійними групами

Арильна група як замісник, а також як складова частина арилоксильної, арилалкільної або арилкарбамойльної груп, являє собою, наприклад, ароматичну C₆-C₂₀ моно- або поліядерну групу, як правило - феніл, незаміщену або заміщену одним чи двома замісниками, вибраними, незалежно, з-поміж галогену, гідрокси, (C₁-C₆)-алкілу і (C₁-C₆)-алкокси

Відповідно, арилалкільна група являє собою, наприклад, бензил або фенетил, в яких фенільне кільце заміщене, необов'язково, одним чи двома замісниками, вибраними, незалежно, з-поміж галогену, гідрокси, (C₁-C₆)-алкілу та (C₁-C₆)-алкокси

(C₃-C₄)- або (C₃-C₆)-Алкенільна група, більш прийнятне, являє собою аліфільну групу

(C₁-C₆)-Алкільна група, більш прийнятне, являє собою (C₁-C₆)-алкільну групу, зокрема, метильну або етильну групу

Незаміщена (C₁-C₁₁)-алкоксигрупа являє собою, більш прийнятне, (C₁-C₄)- або (C₈-C₁₁)-алкоксигрупу, як правило метокси, етокси, пропокси, бутокси і ундецилокси

(C₁-C₆)-Алкоксигрупа, заміщена фенілом, являє собою, більш прийнятне, феніл- (C₁-C₄)-алкоксигрупу, як правило бензилокси або фенілетокси

Ацильна група в (C₁-C₆)-алкілкарбонілокси- і в (C₁-C₆)-алкілкарбоніламіногрупі являє собою, наприклад, (C₂-C₅)-алканойл, як правило - ацетил

(C₁-C₂₀)-Алкільна група являє собою, більш прийнятне, (C₁-C₁₄)-алкільну групу, зокрема - ундецильну групу

(C₂-C₂₀)-Алкенільна група являє собою, більш прийнятне, (C₅-C₁₄)-алкенільну групу, зокрема - ундеценільну групу

(C₂-C₂₀)-Алканойльна група являє собою, більш прийнятне, (C₅-C₁₄)-алканойльну групу, зокрема - ундеканойльну групу

(C₃-C₂₀) -Алкеноільна група являє собою, більш прийнятне, (C₅-C₁₄) -алкеноільну групу, зокрема - ундеценоільну групу

((C₁-C₆) -Алкокси)карбонільна група являє собою, більш прийнятне, ((C₁-C₄) - алкокси)карбонільну групу, як правило метокси-карбоніл або етоксикарбоніл

(C₁-C₆) -Алкілкарбоніламіногрупа являє собою, наприклад, (C₁-C₄) - алкілкарбоніламіногрупу, як правило - ацетиламіно або пропіонаміно

Прикладами фармацевтичне прийнятних солей сполук даного винаходу є або солі з неорганічними основами, такими як гідроксиди натрію, калію, кальцію і алюмінію, або з органічними основами, такими як лізин, аргінін, N-метилгіюкамін, триетиламін, триетаноламін, дибензиламін, метилбензиламін, ди-(2-етилгексил)амін, піперидин, N-етилпіперидин, N,N-діетиламіноетиламін, N-етилморфолін, β-фенетиламін, N-бензил-β-фенетиламін, N-бензил-N,N-діетиламін та інші прийнятні органічні аміни, а також солі з неорганічними кислотами, наприклад, з хлористоводневою, бромистоводневою і сірчаною кислотою, та з органічними кислотами, такими як лимонна, винна, малеїнова, яблучна, фумарова, метансульфонова і етансульфонова кислоти

Як зазначалось вище, цей винахід також включає до свого обсягу фармацевтичне прийнятні біопередники (що називаються інакше проліками) сполук формули (I), тобто сполуки, формула яких відрізняється від поданої вище формули (I), але які, проте, після введення в організм людини перетворюються *in vivo*, прямо чи опосередковано, на сполуки формули (I)

Більш прийнятними сполуками винаходу є сполуки, в яких у формулі (I) кожен з R₁, R₂, R₃ і R₄ являє собою, незалежно, водень, (C₁-C₄) -алкіл, галоген, ціано, нітро, гідрокси, (C₁-C₄) -алкокси, незаміщений або заміщений фенілом, аміно, карбокси, ((C₁-C₄) -алкокси) карбоніл або -CONRcRd, в якому кожен з Rc і Rd, незалежно, являє собою водень чи (C₁-C₄) -алкіл, або Rc і Rd, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове або піперидинове кільце,

R₅ являє собою гідрокси або (C₁-C₁₁) - алкокси, незаміщений або заміщений фенілом, і

R₆ являє собою водень, (C₁-C₁₄) -алкіл або (C₃-C₁₄) -алкеніл, при цьому алкільна і алкенільна групи є незаміщеними або заміщеними замісником, вибраним з-поміж галогену, (C₁-C₄) -алкокси, гідрокси, арилу, арилокси, ціано, карбокси, ((C₁-C₄) -алкокси)карбонілу, аралкілкарбамоїлу, арилкарбамоїлу і -CONRcRd, в якому кожен з Rc і Rd, незалежно, являє собою водень чи (C₁-C₄) -алкіл, або Rc і Rd, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове або піперидинове кільце

Прикладами конкретних більш прийнятних сполук відповідно до винаходу є

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-етил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ізопропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-бутил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-етил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-пропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-ізопропіл-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-бутил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-метокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-метокси-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-ціано-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-ціано-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-гідрокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-гідрокси-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-аміно-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-метил-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-бензилокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-фтор-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-карбокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(5-карбамоїл-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(6-карбокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(6-карбамоїл-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(6-нітро-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол,

2-(7-етил-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-пірол, і їх складні (C₁-C₆)-алкілефіри, зокрема, метиловий та етиловий ефіри, і їх фармацевтичне прийнятні солі, зокрема, гідрохлориди, гідроброміди та метансульфонати

Іншим предметом цього винаходу є сполука формули (I), що її описано вище, для застосуван-

ня у способі обробки організму людини або тварини шляхом лікування, зокрема, як імуномодульовального засобу, особливо - як імунодепресивного засобу

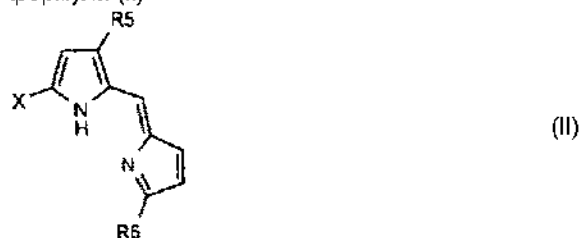
Предметом цього винаходу є також фармацевтична композиція, що містить фармацевтичне прийнятний носій і/або розріджувач та, як активну основу, сполуку формули (I), визначення якої подано тут, або її фармацевтичне прийнятну соль

Цей винахід також стосується використання сполуки формули (I), визначення якої подано вище, при отриманні лікувального засобу з імуномодулювальною, зокрема з імунодепресивною, активністю

Цей винахід також стосується способу лікування ссавця, в тому числі людини, який потребує імуномодульовального засобу, причому названий спосіб включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості описаної тут сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі

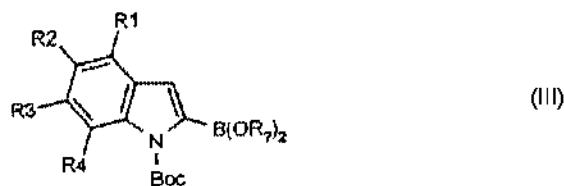
Сполуки формули (I) і їх фармацевтичне прийнятні солі можна одержати у подібні способи

Згідно з більш прийнятним варіантом втілення винаходу, сполуку формули (I) і її солі можна отримати у спосіб, що включає обробку сполуки формули (II)



де

R5 і R6 мають названі вище значення, і X являє собою групу, що відщеплюється, сполукою формули (III)



де

R1, R2, R3 і R4 мають наведені вище значення, та R7 являє собою водень або нижчий алкільний ланцюг,

і, якщо бажано, перетворення сполуки формули (I) на іншу сполуку формули (I) та/або, якщо бажано, утворення солі сполуки формули (I), і/або, якщо бажано, перетворення солі сполуки формули (I) на вільну сполуку, та/або, якщо бажано, поділ суміші ізомерів сполуки формули (I) на окремі ізомери

Коли R7 є нижчим алкільним ланцюгом, він, більш прийнятне, являє собою (C₁-C₄)-алкільний ланцюг, наприклад, метил, етил або ізопропіл

У сполуці загальної формули (II) група X, що відщеплюється, може являти собою, наприклад, трифторметансульфонатну групу або галоген, наприклад, хлор, бром чи йод

Взаємодія між сполукою формули (II) і сполу-

кою формули (III) можна здійснити в підходящому органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан, диметоксетан, ДМФА, толуол, метанол, етанол, вода чи в їх сумішах, у присутності підходящого паладієвого (0) каталізатора, в присутності основи, такої як K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄, NaOAc, KOH, NaOH, Ba(OH)₂, EtONa, Bu₄NF, Et₃N, при температурі в інтервалі приблизно від 60°C до, приблизно, 120°C, протягом часу приблизно від 1 години до, приблизно, 3 діб

Можна використовувати широкий ряд паладієвих (0) каталізаторів, таких як, наприклад, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(Oac)₂, з додаванням PPh₃, або інших лігандів, як описано, наприклад, в Chem. Rev., 95, 2457 (1995)

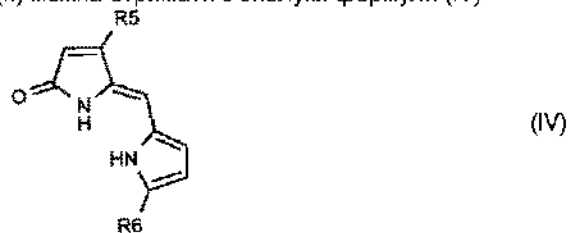
Можна додавати, необов'язково, для стабілізації каталізатора соль, таку як LiCl, LiBr, KCl, KBr

Згідно з більш прийнятним варіантом втілення винаходу, коли в сполуці формули (II) група X, що відщеплюється, являє собою трифторметансульфонат, більш прийнятним каталізатором є Pd(PPh₃)₄, в присутності карбонату натрію або калію, і взаємодію можна здійснити в діоксані або толуолі при температурі в інтервалі приблизно від 65°C до, приблизно, 90°C, протягом часу приблизно від 5 годин до, приблизно, 24 годин

Сполуку формули (I) можна перетворити, як зазначалось вище, на іншу сполуку формули (I) у відомі способи. Наприклад, карбоксигрупу в сполуці формули (I) можна перетворити на відповідну ((C₁-C₈)-алкіль)- або арилкарбамоїльну групу шляхом взаємодії з підходящим (C₁-C₈)-алкіламіном або ариламіном, відповідно, в присутності підходящого карбодіміду, наприклад, дициклогексилкарбодіміду або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі приблизно від 0°C до, приблизно, 30°C

Необов'язкове перетворення на соль сполуки формули (I), а також перетворення солі на вільну сполуку і розщеплення суміші ізомерів на окремі ізомери також можна здійснити у звичайні способи. Наприклад, поділ оптичних ізомерів можна здійснити шляхом утворення солі з оптично активною основою або кислотою і подальшою фракційною кристалізацією діастереоізомерних солей, з подальшим добуванням оптично активних ізомерних кислот або, відповідно, основ

Сполуки формули (II) є новими сполуками та є предметом даного винаходу. Сполуки формули (II) можна отримати з сполуки формули (IV)



де

R5 і R6 мають наведені вище значення, за допомогою підходящого реагенту, такого як, наприклад, ангідрид трифторметансульфонові кислоти, або галогенувального агента, такого як POCl₃, POBr₃, POCl(OEt)₂/TMSI, в інертному органічному

розчиннику, такому як дихлорметан, дихлоретан, ацетонитрил, в присутності, необов'язково, органічної основи, такої як Et_3N або піридин, при температурі в інтервалі приблизно від -20°C до, приблизно, 50°C

Сполуки формули (III) є новими і є ще одним предметом даного винаходу, їх можна отримати, виходячи з підходящого заміщеного індопу так, як описано в опублікованих методиках, наприклад, у *J Org Chem*, 46, 157 (1981) і в *Synthesis*, 613 (1991)

Сполуки формули (IV) є новими сполуками і є іншим предметом винаходу, їх можна одержати при взаємодії сполуки формули (V)



де

R6 має наведені вище значення, з сполукою формули (VI)



де

R5 має наведені вище значення

Конденсацію сполуки формули (V) і сполуки формули (VI) можна здійснити за допомогою кислотного або основного каталізу, в розчиннику, такому як вода, метанол, етанол, діоксан, ТГФ, ДМФА, ДМСО або їх суміші, при температурі в інтервалі приблизно від 25°C до, приблизно, 120°C , за період в інтервалі приблизно від 1 години до, приблизно, 24 годин

Кислотний катализатор може являти собою, наприклад, неорганічну кислоту, таку як HCl , HBr , H_2SO_4 , HNO_3 , або органічну кислоту, таку як, наприклад, *p*-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, трифторметансульфонова кислота або трифтороцтова кислота

Також основним катализатором може бути, наприклад, неорганічна основа, така як NaOH , KOH , K_2CO_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, NaNH , або органічна основа, така як, наприклад, трет- BuOK , MeLi , BuLi , LDA

Сполуку формули (IV) також можна перетворити на іншу сполуку формули (IV) з іншою алкоксигрупою R3 , використовуючи добре відомі хімічні процедури, що, як правило, застосовуються для переетерифікації органічних складних ефірів

Сполуки формули (V) можна одержати, наприклад, формулюванням за Вільсмайером сполук формули (VII)



де R6 має наведені вище значення, згідно з добре відомими хімічними методами

Сполуки формули (VII) є відомими сполуками або можуть одержуватись з використанням простих варіантів описаних в хімічній літературі методів, наприклад, методів, про які повідомляється в *Tetrahedron*, 32, 1851 (1976), *J Org Chem* 53, 1410 (1988), *J Org Chem* 28, 857 (1963), *J Am*

Chem Soc 84, 4655 (1962), *Ann* 450, 181 (1926), *Ber* 99, 1414 (1966)

Сполуки формули (VI) є комерційно доступними або їх можна синтезувати так, як описано, наприклад, в *Synthesis*, 391 (1992) і в *Tetrahedron Letters* 25, 1871 (1984)

Сполуку формули (VI) можна перетворити на іншу сполуку формули (VI) з іншою алкоксигрупою R3 , з використанням добре відомих хімічних процедур, що, як правило, застосовуються для переетерифікації органічних складних ефірів

Коли в сполуках формули (I) і в їх проміжних продуктах наявні такі групи, як COOH та/або OH , які необхідно захищати перед тим, як піддати сполуки описаним вище реакціям, їх можна захистити перед введенням в реакції, а потім відщепити захисні групи методами, добре відомими в органічній хімії

Сполуки формули (I) і їх фармацевтичне прийнятні солі визначаються тут як "сполуки відповідно до цього винаходу", "сполуки винаходу" і/або "активні основи фармацевтичних композицій даного винаходу"

Фармакологія

Сполуки винаходу мають імуномодулювальну, зокрема, імунодепресивну, активність, як виявлено при деяких біологічних випробуваннях

Наприклад, сполуки відповідно до цього винаходу оцінюють у таких випробуваннях

- 1) проліферація мишачих спленоцитів, індукована мітогеном конканаваліном А,
- 2) проліферація мишачих спленоцитів, індукована опроміненими алогенними мишачими селезінковими клітинами (MLR),
- 3) проліферація пухлинних клітинних ліній (еритролейкоз людини K562, меланома миші B16),
- 4) аналіз на "гіперчутливість уповільненого типу",
- 5) біологічна доступність після перорального введення,

і виявляють, що вони є вельми активними і специфічними імунодепресивними засобами

Випробування 1 і 2 дають змогу досліджувати сполуки на моделях проліферації, опосередкованої факторами росту Т-клітин (наприклад, IL-2), і розглядаються як імунологічне специфічні

Випробування 3 дає змогу досліджувати інгібуючу дію даних сполук на характерний перебіг проліферації, незалежний від імуноспецифічних факторів росту

Випробування 4 показує опосередковану Т-лімфоцитами активність

Випробування здійснюють так

Випробування № 1

У мишей C57B1/6 асептичне видаляють селезінки і одержують клітинну суспензію в повному середовищі. Життєздатність клітин оцінюють за виключенням забарвлення трипановим синім

Селезінкові клітини (4×10^5) культивують при потрібному повторенні в об'ємі 0,15мл, в плоскодонних багатолункових планшетах для мікрокультури, за відсутності або в присутності оптимальної концентрації ConA (1,7мкг/мл) і різних концентрацій сполуки, що випробовується. Культури інкубують протягом 72 годин при 37°C у вологій

камері з 5% CO₂, за 18 годин до завершення культивування у кожну лунку додають 0,2мкКі [метил-³H]тимідину. Клітини збирають на скловолонних фільтрах і кількісно визначають поглинання [³H] TdR (срм) у рідинному сцинтиляційному лічильнику.

Випробування № 2

У мишей C57B1/6 (респондери) і Balb/c (стимулятори) асептичні видаляють селезінки і одержують клітинну суспензію в повному середовищі. Клітини-респондери (1x10⁵) сокультивують при потрійному повторенні з опроміненими (1500 R) клітинами-стимуляторами (5x10⁵) в об'ємі 0,15мл, в присутності або за відсутності різних концентрацій сполуки, що випробовується, в плоскодонних багатолункових планшетах для мікрокультури. Культури інкубують протягом 96 годин при 37°C у вологій камері з 5% CO₂, останні 18 годин - в присутності 0,2мкКі ³H-TdR. Клітини збирають на скловолонних фільтрах і кількісно визначають поглинання 3H-TdR (срм) у рідинному сцинтиляційному лічильнику.

Випробування № 3

Збирають пухлинні клітини в логарифмічній фазі росту і висівають при потрійному повторенні в плоскодонні багатолункові планшети для мікрокультури при концентрації 1x10⁴ в присутності або за відсутності різних концентрацій сполуки, що випробовується. Після 48 годин інкубації при 37°C у 5% CO₂ оцінюють життєстійкість клітин MTT-колориметричним методом за Ferrari et al, J Immunol Methods (1990), 131, 165 - 72.

Випробування № 4

Порівняльна, оцінка активності in vivo за допомогою аналізу DTH.

Імунодепресивну активність сполук винаходу оцінюють in vivo за допомогою аналізу DTH (гіперчутливість уповільненого типу). Згідно з випробуванням, овечі еритроцити (SRBC) (1x10⁵ клітин), суспендовані в 500мкл фізіологічного розчину, ін'єкують внутрішньовенне в хвостову вену самиці мишей C57 B1/6 (вік 8 - 9 тижнів). П'ятьма днями пізніше в подушечку лівої задньої лапи ін'єкують 1x10⁵ SRBC, суспендованих в 50мкл фізіологічного розчину. Через 24 години після зараження вимірюють зростання товщини подушечки мікрометром з круговою шкалою. Сполуки, що випробовують, дають в різних дозах щодня протягом шести днів, починаючи з дня праймування. Активність виражають у вигляді ED30 (доза, здатна знизити на 30% зростання товщини порівняно з контролем).

Випробування № 5

Оцінка біологічної доступності in vivo

Метою дослідження є визначення фармакокінетики і пероральної біологічної доступності розглядуваних сполук на крисах.

Вид/раса/стать щур/Lewis/самець

Число композицій 1 пероральна, 1 внутрішньовенна.

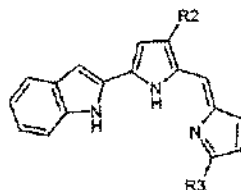
Кількість тварин на композицію 3 + 2 контрольних (+ ще один щур, оброблений внутрішньовенною композицією), всього 9.

Дози iv - 1мг солі/кг, перорально - 10мг солі/кг.

Носії iv - готують розчин з конц 5мг/мл в ПЕГ 400/твін 80 (8 : 1, о/о), потім розводять декстрозою при кінцевій концентрації 0,5мг/мл, перорально - готують розчин з конц 5мг/мл в кремофори ELP/EtOH абс (6,5 : 3,5, о/о), після цього розводять фізіологічним розчином при кінцевій концентрації 1мг/мл.

Експеримент. Обробляють трьох канюльованих щурів на композицію. Одного щура на композицію обробляють лише носієм як базовий зразок. Внутрішньовенне введення здійснюють швидко в каудальну вену, пероральне введення здійснюють у вигляді розчину шляхом годування через шлунковий зонд. У кожного щура беруть кров з верхньої порожнистої вени і збирають в гепаринізовані пробірки у такі моменти часу 2' (лише у випадку iv), 5', 15', 30', 1, 2, 4, 6, 8, 24 і 32 години після введення дози. Відразу ж одержують плазму центрифугуванням (10000об/хвиль протягом 3 хвиль) і зберігають у позначених пробірках при -30°C до аналізу.

Аналіз. Екстракцію сполук здійснюють шляхом осадження білка при додаванні 100мкл ацетонтрилу до 25мкл плазми. Концентрацію сполук (у вигляді вільних основ) у плазмі визначають за допомогою РХ-МС. Колонка APEX CN RP 5мкм, 10x4мм (хроматографія Jones), рухома фаза 70% ацетонтрилу, 30% 1М форміату амонію + 0,01% триетиламіну, рН доводять до 2,0 мурашиною кислотою, швидкість потоку 1мл/хвиль, об'єм інжекції 10мкл, температура термостату 45°C, МС-детекція за допомогою АРСІ з використанням MRM-позитивного іону, MRM-перехід 330 m/e > 239 m/e, час утримання 1,4 хвиль, LLQQ 5,03нг/мл, ULQQ 10060нг/мл. Біологічну доступність в наведений далі таблиці 1 подають у вигляді F%. Наведена нижче таблиця 1 показує, наприклад, результати, отримані для чотирьох характерних сполук винаходу при випробуваннях №№ 4 і 5.



Таблиця 1

Сполука	R2	R3	DTH ED30 (мг/кг), OS	F%
PNU 190364	CH ₃ O	C1	6,6	82
PNU 190192	CH ₃ O	C5	7,1	38

Сполука	R2	R3	DTH ED30 (мг/кг), OS	F%
PNU 190537	BzO	C1	11,9	20
PNU 166823	CH ₃ O	C11	8,8	5

У Таблиці 1

PNU 190364 означає гідрохлорид 2-(1H-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-метил-2H-піроп-2-ілден)метил]-1H-піролу,

PNU 190192 означає гідрохлорид 2-(1H-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пентил-2H-піроп-2-ілден)метил]-1H-піролу,

PNU 190537 означає гідрохлорид 2-(1H-індоп-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-піроп-2-ілден)метил]-1H-піролу, і

PNU 166823 означає гідрохлорид 2-(1H-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-піроп-2-ілден)метил]-1H-піролу

Зважаючи на їх цінні біологічні властивості, сполуки винаходу, отже, можуть бути придатні як імуносупресивні засоби для попередження і лікування у ссавців, в тому числі, у людей, явища відторгнення, пов'язаного з трансплантацією тканини і органу, реакцією трансплантата проти хазяїна і аутоімунних захворювань. Ссавців, включаючи людину, які потребують імунomodulatoryного засобу, можна, отже, лікувати за допомогою сполуки, що включає введення їм терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу або її фармацевтичне прийнятної солі. Таким чином можна покращити стан пацієнта - людини або тварини.

Більш прийнятними прикладами трансплантатів органів і тканини, що їх можна успішно обробляти сполуками винаходу, описаними тут вище, є, наприклад, приклади трансплантатів для пересадки серця, нирки, кісткового мозку, легень, печінки і складних органів.

Більш прийнятними випадками аутоімунних захворювань, при яких можна успішно проводити лікування описаними вище сполуками винаходу, є, наприклад, випадки таких захворювань, як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, юнацький діабет, аутоімунна гемолітична анемія, *myasthenia gravis*, розсіяний склероз, псоріаз, неспецифічний виразковий коліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, активний хронічний гепатит, гломерулонефрит, ідіопатична лейкопенія, первинний білярний цироз, тиреоїдит, тиреотоксикоз, дерматоміозит, дискоїдний червоний вовчак, псоріатичний артрит, регіонарний ентерит, нефротичний синдром, люпуснефрит, вовчаковий гепатит, синдром Шегрена, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, склеродермія, хвороба *Sezary*, увеїт і орхит внаслідок свинки. Типовими є ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, юнацький діабет, *myasthenia gravis*, розсіяний склероз і псоріаз.

Лікувальну схему для різних клінічних синдромів необхідно адаптувати до типу патології, з урахуванням, як завжди, також способу введення, форми, в якій вводять сполуку, та віку, маси і стану суб'єкту, якого лікують.

В основному, у випадку всіх станів, що вимагають таких сполук, використовують пероральний

спосіб. У випадку екстреного лікування перевага віддається внутрішньовенній ін'єкції або інфузії.

Для підтримання режиму лікування більш прийнятним є пероральний або парентеральний - внутрішньом'язовий або підшкірний спосіб введення.

З будь-якою метою сполуки винаходу, наприклад, сполуку PNU 190364, можна вводити дорослим людям перорально при дозах в інтервалі, наприклад, приблизно від 0,5 до, приблизно, 10 мг/кг маси тіла на добу.

Дози активної сполуки в інтервалі, наприклад, приблизно від 0,25 до, приблизно, 5 мг/кг маси тіла на добу, можна застосовувати у випадку парентерального введення і у випадку внутрішньовенної ін'єкції або інфузії дорослим людям. Як правило, ці схеми прийому лікарських засобів можна регулювати для одержання оптимальної терапевтичної реакції.

Характер фармацевтичних композицій, що містять сполуки даного винаходу у поєднанні з фармацевтичне прийнятними носіями або розріджувачами, буде, як правило, залежати від бажаного способу введення.

Композиції можна складати у звичайний спосіб із звичайними інгредієнтами. Наприклад, сполуки винаходу можна вводити у формі водних або масляних розчинів чи суспензій, таблеток, пілюль, желатинових капсул, сиропів, крапель або супозиторієв.

Так, у випадку перорального введення фармацевтичних композицій, що містять сполуки даного винаходу, являють собою, більш прийнятне, таблетки, пілюлі або желатинові капсули, що містять активну речовину разом з розріджувачами, такими як лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, речовинами, що зм'якшують, наприклад, діоксидом кремнію, тальком, стеариновою кислотою, стеаратом магнію або кальцію і/або поліетиленгліколями, або вони можуть також містити зв'язувальні речовини, такі як крохмалі, желатин, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, арабієвська камедь, трагакант, полівінілпіролідон, агенти, що запобігають злипанням, такі як крохмалі, альбінова кислота, альбінати, натрієво-крохмаль-гліколят, суміш, що утворює бульбашки газу, барвники, підсопіджувачі, змочувальні речовини, такі як лецитин, полісорбати, лаурилсульфати і взагалі нетоксичні і фармакологічно неактивні сполуки, що застосовуються у фармацевтичних сумішах.

Зазначені фармацевтичні препарати можуть виготовлятися у відомі способи, наприклад, шляхом змішування, гранулювання, таблетування, способи з формуванням покриття з цукру або плівкової оболонки.

Рідкі дисперсії для перорального введення можуть являти собою, наприклад, сиропи, емульсії і суспензії.

Сироп може містити як носій, наприклад, са-

харозу або сахарозу з гліцерином та/або манітом і/або сорбітом

Суспензії та емульсії можуть містити як носій, наприклад, природну смолу, агар, альбінат натрію, пектин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівініловий спирт

Суспензії або розчини для внутрішньом'язових ін'єкцій можуть містити разом з активною сполукою фармацевтичне прийнятний носій, наприклад, стерильну воду, оливкове масло, етилолеат, гліколи, наприклад, пропіленгліколь і, якщо бажано, підхожу кількість підхлориду лідокаїну

Розчини для внутрішньовенних ін'єкцій або інфузій можуть містити як носій, наприклад, стерильну воду або, більш прийнятне, вони можуть знаходитися у формі стерильних водних ізотонічних сольових розчинів

Супозиторії можуть містити разом з активною сполукою фармацевтичне прийнятний носій, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, поверхнево-активний поліоксиетилен-сорбітановий ефір жирної кислоти або лецитин

Цей винахід також стосується продуктів, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтичне прийнятну сіль і додатковий лікарський засіб, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування при імундепресивній терапії ссавців. Таким додатковим лікарським засобом може бути, наприклад, кортикостероїд, імундепресивний чи протипухлинний засіб або суміш двох чи більшого числа таких засобів

Термін "протипухлинний засіб" означає як окремих протипухлинний лікарський засіб, так і "коктейль", тобто суміш таких лікарських засобів згідно з клінічною практикою

Прикладами протипухлинних засобів, які можна вводити у суміші з сполукою формули (I), є метотрексат і циклофосфамід та їх суміші

Термін "імундепресивний засіб" означає як окремих імундепресивний засіб, так і "коктейль", тобто суміш таких лікарських засобів згідно з клінічною практикою

Прикладами імундепресивних засобів, що їх можна вводити у суміші з сполукою формули (I), є, наприклад, одна з поданих далі сполук

циклоспорин А або циклоспорин С - неполярні циклічні олігопептиди, FK506 - протигрибковий імундепресивний макролід, азатіоприн або 6-[(1-метил-4-нітро-1Н-імідазол-5-іл)тіо]-1Н-пурин, метотрексат, рапаміцин - протигрибковий імундепресивний макролід, мікофенолятмофетил або 2-(4-морфолініл)етилловий складний ефір 6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)-4-метил-4-(Е)-гексенової кислоти, імундепресивний глюкокортикоїд, такий як преднізон або дексаметазон, і/або поліклональне антитіло, таке як антитіло проти тимоцитів людини, чи моноклональне антитіло, таке як антитіло проти CD3 людини, або суміш двох чи більшого числа цих сполук

Слід зазначити, що спільне введення імундепресивного засобу, описаного вище, і принаймні однієї описаної тут сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі веде до посилен-

ної імундепресивної активності по синергетичному механізму, причому таким чином одержують суперадитивну імундепресивну дію, тобто дію, що перевищує суму дій окремих компонентів. Фахівець у цій галузі техніки повинен враховувати, що така суперадитивна імундепресивна дія припускає введення менших доз імундепресивних засобів, причому внаслідок цього зменшуються побічні дії, що викликаються як правило імундепресивними засобами, які використовуються

Відповідно, цей винахід також стосується фармацевтичної композиції для застосування при імундепресивній терапії ссавців, включаючи людей, що містить

(а) імундепресивний засіб у фармацевтичне прийнятному носії і/або ексципієнті, і

(б) принаймні одну описану вище сполуку формули (I) або її фармацевтичне прийнятну сіль у фармацевтичне прийнятному носії та/або ексципієнті, кількістю, що справляє суперадитивну імундепресивну дію

Іншим аспектом цього винаходу є спосіб імундепресивної терапії для застосування у ссавців, в тому числі, людей, які потребують цього, причому названий спосіб включає введення названому ссавцю (а) імундепресивного засобу і (б) принаймні однієї описаної вище сполуки формули (I) чи її фармацевтичне прийнятної солі, кількістю, ефективною для одержання суперадитивної імундепресивної дії

З урахуванням комбінованої терапевтичної дії, що її можна отримати за допомогою таких комбінованих препаратів, можна, отже, використовувати менші дози імундепресивних засобів

Відповідно, винахід стосується також комбінованого препарату, що містить (а) імундепресивний засіб і (б) принаймні одну описану вище сполуку формули (I) чи її фармацевтичне прийнятну сіль, кількістю, ефективною для одержання суперадитивної імундепресивної дії, для застосування у способі зменшення побічних ефектів, що викликаються імундепресивною терапією у ссавців, в тому числі людей, які її потребують

В комбінованих препаратах, фармацевтичних композиціях і способі лікування відповідно до цього винаходу використовують, більш прийнятне, лише одну описану вище сполуку формули (I) чи її фармацевтичне прийнятну сіль. Комбінований препарат відповідно до винаходу може також включати комбіновані упаковки або композиції, в яких складові частини містяться поруч і, отже, їх можна вводити водночас, окремо або послідовно одному і тому самому ссавцю, в тому числі людям

Також виявлено, що сполуки формули (I) і їх фармацевтичне прийнятні солі активні при лікуванні Т-клітинного лімфоплейкозу, зокрема, викликаного у ссавців, в тому числі у людей, зараженням HTLV-1. Така лікувальна активність сполук винаходу доводиться, наприклад, тим фактом, що, як виявлене, ці сполуки активні при селективному інгібуванні індукованої IL-2 активації і розмноженні мишачих і людських Т-клітин, причому таким чином демонструється суміщення фармакологічного профілю з лікуванням IL-2-залежних

ATL

Інгибування активності індукції проліферації IL-2

Мишачі клітини Th₂ D10-G4 1 (ATCC TIB 224) є IL-2-залежними у випадку такого росту, їх культивують у повному середовищі RPMI 1640, збагаченому на rIL-2 (6нг/мл) і ConA (6нг/мл)

Для випробування інгибуючої дії сполук винаходу на активність IL-2 клітини D 10 двічі промивають повним середовищем, ресуспендують у кількості 105клтин/мл у тому самому середовищі, і при трикратному повторенні розподіляють (104клтин/лунку) в 96-лункові планшети з плос-

кодонними лунками. Водночас до клітин додають 50мл rIL-2 і 50мл сполуки, що випробовується, в різних концентраціях. Після цього культури інкубують при 37°C у вологій камері з 5% CO₂ протягом 48 годин, останні 18 годин - в присутності 0,2мкКи ³H-TdR

Поглинання ³H-TdR в клітинах (срм) приймають за міру клітинної проліферації

Наприклад, для характерної сполуки винаходу 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-піролу (внутрішній код PNU 190192) одержують такі дані щодо активнос-

Таблиця 2

Сполука	нг/мл	Поглинання ³ HTdR*	% інгибування відносно носія
PNU 190192	100	1388 (62)	98
	30	29681 (1528)	52
	10	57325 (1280)	6
носії	---	61231 (1193)	---

* середнє срм для трьох лунок (ст. відх.)

При лікуванні Т-клітинного лімфо-лейкозу одну чи кілька описаних вище сполук формули (I) можна вводити поодиночі або у поєднанні з протипухлинним засобом. Більш прийнятне, застосовують окрему сполуку формули (I). Відповідно, цей винахід стосується описаної вище сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі для застосування при лікуванні Т-клітинного лімфо-лейкозу.

Іншим предметом цього винаходу є спосіб лікування ссавців, в тому числі людей, які хворіють на Т-клітинний лімфо-лейкоз, причому названий спосіб включає введення терапевтичне ефективною кількістю описаної вище сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі.

Предметом цього винаходу є також фармацевтична композиція, що виявляє активність проти Т-клітинного лімфо-лейкозу, яка містить описану вище сполуку формули (I) або її фармацевтичне прийнятну сіль як активний інгредієнт і фармацевтичне прийнятний носій або розріджувач.

Іншим предметом цього винаходу є комбінований спосіб лікування Т-клітинного лімфо-лейкозу у ссавців, у тому числі у людей, які потребують цього, причому названий спосіб включає введення сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі та протипухлинного засобу у кількості, достатньої для одержання терапевтичне корисної дії.

Цей винахід також стосується продукту, що містить сполуку формули (I) або її терапевтичне прийнятну сіль і протипухлинний засіб у вигляді комбінованого препарату для одночасного, окремого чи послідовного застосування при лікуванні Т-клітинного лімфо-лейкозу.

Термін "протипухлинний засіб" означає як окремий антибластомний засіб, так і "коктейль", тобто суміш таких лікарських засобів згідно з клінічною практикою.

Антибластомний засіб при лікуванні Т-клітинного лімфо-лейкозу може являти собою, наприклад, засіб, вибраний з групи, яка склада-

ється з антибластомного вінкалкалоїду, антибластомного антибіотика, антибластомного антиметаболіту, антибластомного координаційного комплексу платини, антибластомного таксанової сполуки, антибластомного цераміду, антибластомного дистаміцину, антибластомного епідофілотоксину та антибластомного інгібітора топоізомерази I. Прикладами конкретних антибластомних засобів відповідно до винаходу, що їх вводять у сполуки формули (I), є вінкристин, вінбластин, етопозид, талімустинамідоксим, 3-(1-метил-4-(1-метил-4-(1-метил-4-(4,N,N-біс(2-хлоретил)амінобензол-1-карбоксамідо)пірол-2-карбоксамідо)пірол-2-карбоксамідо)пірол-2-карбоксамідо)пропіонамідоксим, (2S-RR-4E)-1,3-дигідрокси-2-тетрадеканоламідо-4-октадецен, паклітаксел, доцетаксел, 7-епітаксел, 7-епітаксотер, епірубіцин, доксорубіцин, циклофосфамід, ідарубіцин, 4'-йодоксорубіцин, даунорубіцин, актиноміцин D, блеоміцин, плікаміцин, мітоміцин, камптотецин, 9-амінокамптотецин, камптотецин 11 (CPT 11), топотекан, метотрексат, цитарабін, азауридин, азарабін, флуорорезоксіуридин, дезоксикоформіцин, меркаптопурин, цисплатин і карбоплатин.

Зокрема, такими сполуками є епірубіцин, доксорубіцин, циклофосфамід, 9-амінокамптотецин та камптотецин 11.

Дозування сполуки винаходу, що її вводять пацієнту, який хворіє на Т-клітинний лімфо-лейкоз, викликаний, зокрема, зараженням HTLV-1, буде змінюватися згідно з певним характером стану, що лікують, і реципієнта лікування.

Терапевтичне ефективна доза сполук формули (I), наприклад, сполуки підрохлориду 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-піролу (PNU 190192), знаходиться в інтервалі приблизно від 0,03 до, приблизно, 1,5мг/кг, більш прийнятне - приблизно від 0,06мг/кг до, приблизно, 0,7мг/кг, коли її вводять iv, у той час як доза тієї самої сполуки у випадку перорального введення дорослим людям стано-

вить, як правило, приблизно від 0,3мг/кг/добу до, приблизно, 15мг/кг/добу

Дозування сполуки формули (I) і протипухлинного засобу, які застосовують у випадку комбінованої терапії, залежить, як правило, від різних факторів, таких як організм, який лікують (наприклад, людина чи тварина, вік, маса, загальний стан здоров'я), тяжкість симптомів, розлад у відповідь на супутнє лікування іншими фармацевтичними препаратами або повторюваність лікування. Дози, як правило, вводять кілька разів на добу, а більш прийнятне - один-три рази на добу. Ефективні кількості протипухлинного засобу, взагалі, являють собою кількості, що їх як правило застосовують при лікуванні, як відомо фахівцям в цій галузі техніки. Однак, кількості окремих активних сполук мають залишатись у межах зазначеного вище інтервалу, наприклад, у межах інтервалу ефективних доз, що можуть переноситись організмом, який лікують.

Пероральний спосіб введення застосовують, взагалі, у випадку всіх станів, при яких є потреба у сполуках відповідно до цього винаходу. У разі екстреного лікування перевага віддається внутрішньовенній ін'єкції або інфузії. Для підтримання режиму лікування більш прийнятними є пероральний або парентеральний, наприклад, внутрішньом'язовий чи підшкірний, способи введення.

Характер фармацевтичних препаратів і композицій відповідно до винаходу буде, як правило, залежати від бажаного способу введення.

Композиції можна складати у звичайний спосіб з звичайними інгредієнтами, наприклад, так, як описано вище.

Наведені далі приклади пояснюють, але не обмежують винахід.

Приклад 1 сполука (IV)

До розчину 2-форміл-5-ундецилпіролу (4г, 16,03ммоль) і 4-метокси-3-піролін-2-ону (3,63г, 32,06ммоль) в ДМСО (53мл) в атмосфері азоту додають 2N розчин гідроксиду натрію (45мл), та суміш перемішують при 60°C протягом 8 годин. Після розведення водою (200мл) жовту суспензію екстрагують дихлорметаном (600мл). Органічну фазу струшують з водою і розсоллом, зневоднюють над безводним сульфатом натрію і упарюють досуха. Сиру речовину розчиняють у гексані та фільтрують, одержуючи 4-метокси-5-(5-ундецил-1H-пірол-2-ілметил)-1,5-дигідропірол-2-он (4,86г, 14,11ммоль) у вигляді жовтої твердої кристалічної речовини. Вихід 88%.

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д

0,87 (3H, m), 1,2-1,5 (16H, m), 1,72 (2H, m), 2,73 (2H, m), 3,89 (3H, s), 5,08 (1H, d, J = 1,7 Hz), 5,97 (1H, dd, J = 2,4 і 3,2 Hz), 6,31 (1H, s), 6,36 (1H, t, J = 3,2 Hz), 10,25 (1H, bs), 10,74 (1H, bs).

Приклад 2 сполука (II)

До розчину 4-метокси-5-(5-ундецил-1H-пірол-2-ілметил)-1,5-дигідропірол-2-ону (1г, 2,90ммоль) у дихлорметані (50мл) при 0 - 5°C в атмосфері азоту краплями додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (0,586мл, 3,48ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин при цій температурі реакційну суміш виливають у 2% розчин NaHCO₃ і екстрагують етилацетатом (2 x 50мл). Зібрані органічні екстракти

струшують з розсоллом, зневоднюють над безводним сульфатом натрію і упарюють досуха. Сиру речовину хроматографують на короткій колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан етилацетат (85/15), з одержанням 2-трифторметансульфоніокси-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-ілден)метил]-1H-піролу (980мг, 2,06ммоль) у вигляді твердої жовтої речовини. Вихід 71%.

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д

0,88 (3H, m), 1,1-1,6 (16H, m), 1,68 (2H, m), 2,70 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,45 (1H, s), 6,08 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,05 (1H, s), 10,9 (1H, bs).

Приклад 3 Взаємоперетворення сполук (VI)

Розчин 4-метокси-3-піролін-2-ону (3г, 26,52ммоль) в абсолютному етанолі (60мл) в атмосфері азоту обробляють етоксидом (2,17г, 31,82ммоль). Розчин кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин, а після цього виливають в 30% розчин NaH₂PO₄ (200мл). Суміш, яку одержують в результаті, екстрагують етилацетатом (3 x 150мл) і органічну фазу струшують з розсоллом, сушать над сульфатом натрію і упарюють досуха. Одержують 4-етокси-3-піролін-2-он (2,19г, 17,24ммоль). Вихід 65%.

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д

1,38 (3H, t), 3,89 (2H, s), 4,01 (2H, q), 5,03 (1H, s), 6,15 (1H, bs).

Приклад 4 Взаємоперетворення сполук (IV)

Розчин 4-метокси-5-(5-ундецил-1H-пірол-2-ілметил)-1,5-дигідропірол-2-ону (190мг, 1ммоль) в аміловому спирті (4,75мл) та діоксані (4,75мл) обробляють 0,25N розчином метансульфонової кислоти в діоксані (1мл) та перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 6 годин. Суміш після цього виливають у воду (50мл) та екстрагують етилацетатом (3 x 30мл). Органічну фазу струшують з розсоллом, сушать над сульфатом натрію і упарюють досуха. Сиру речовину очищають на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат метанол (98/2), з одержанням 4-амілокси-5-(5-ундецил-1H-пірол-2-ілметил)-1,5-дигідропірол-2-ону (110мг, 0,45ммоль). Вихід 45%.

¹ЯМР (400 МГц, CDCl₃), м д

0,91 (6H, m), 1,2-1,5 (20H, m), 1,72 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,73 (2H, m), 4,01 (2H, t), 5,08 (1H, d, J = 1,7 Hz), 5,99 (1H, dd, J = 2,4 і 3,2 Hz), 6,30 (1H, s), 6,36 (1H, t, J = 3,2 Hz), 10,30 (1H, bs), 10,75 (1H, bs).

Приклад 5 Сполука (III)

До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (11,0г, 78ммоль) у ТГФ (170мл) при -78°C і в атмосфері азоту повільно, щоб зберігалася температура нижче -65°C, додають 1,6M розчин BuLi (56,1мл, 89,7ммоль) у гексані. Суміш перемішують при -75°C протягом 10 хвил, а після цього протягом 30 хвил нагрівають до 0°C. Після повторного охолодження до -78°C додають розчин 1-трет-бутоксикарбонілінолу (15,6г, 72ммоль) у ТГФ (300мл), підтримуючи температуру нижче -65°C. Суміш перемішують протягом 1 години при -75°C і додають краплями розчин триметилборату (7,5г, 72ммоль) в ТГФ (200мл). Реакційні суміші дають нагріватися до кімнатної

температури протягом ночі. Додають 0,25N розчин HCl (200мл) і вилучають ТГФ у вакуумі. Залишок екстрагують етиловим ефіром (3 x 150мл), і об'єднані органічні фази промивають водою (2 x 100мл) та сушать над сульфатом натрію. Після цього розчин концентрують, охолоджують до 0°C і фільтрують, одержуючи кристалічну речовину (1-трет-бутоксикарбоніліндол-2-іл)боронову кислоту (6,95г, 26,6ммоль). Вихід 37%.

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д
1,73 (9H, s), 7,31 (2H, m), 7,56 (2H, m), 7,57 (2H, bs), 8,01 (1H, bd, J = 8,2 Hz)

Приклад 6 Сполука (I)

Вільний від кисню розчин 2-трифторметансульфонілокси-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу (418мг, 0,877ммоль) в діоксані (30мл) обробляють, послідовно, в атмосфері аргону (1-трет-бутоксикарбоніліндол-2-іл)бороною кислоту (918мг, 3,51ммоль), карбонатом калію (989мг, 7,02ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (50мг, 0,044ммоль) та гріють при перемішуванні при 90°C протягом 6 годин. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду з льодом (100мл) та екстрагують етилацетатом (3 x 50мл). Органічну фазу струшують з водою і розсолом, зневоднюють над безводним сульфатом натрію, фільтрують та упарюють у вакуумі досуха. Залишок очищають на короткий колонці з Al₂O₃ (активність II-III) з використанням як елюента суміші гексан етилацетат (4/1). Зібрані фракції концентрують, обробляють розчином хлористоводневої кислоти в ізопропловому ефірі та упарюють досуха у вакуумі при кімнатній температурі, одержуючи гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу (295мг, 0,612ммоль), т пл 92-95°C Вихід 70%.

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д
0,87 (3H, m), 1,1-1,9 (18H, m), 3,00 (2H, m), 4,08 (3H, s), 6,29 (1H, dd, J = 1,7 і 4,1 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,4 і 4,1 Hz), 7,0-7,4 (3H, m), 7,13 (1H, s), 1, 61 (2H, m), 12,4 (1H, bs), 13,2 (1H, bs), 13,3 (1H, bs)

У аналогічний спосіб можна синтезувати такі сполуки гідрохлорид 2-(5-метокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), та д
0,85 (3H, m), 1,1-1,9 (18H, m), 2,97 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,26 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J = 2,4 і 4,0 Hz), 6,97 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,47 (1H, m), 12,3 (1H, bs), 13,1 (1H, bs), 13,2 (1H, bs)

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу (PNU 190364)

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д
2,65 (3H, s), 4,04 (3H, s), 6,23 (1H, dd, J = 1,5, 4,0 Hz), 6,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 4, 2,5), 7,04 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,16 (1H, d, 1,5 Hz), 7,31 (1H, m), 7,58 (2H, m), 12,33 (1H, bs), 13,05 (1H, bs), 13,15 (1H, bs)

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу (PNU 190537)

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д
2,66 (1H, s), 5,25 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J = 1,7, 3,9 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 3,9, 2,5), 7,11 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,19 (1H, d, 1,7 Hz), 7,31 (1H, m), 7,4-7,5 (5H, m), 7,60 (2H, m)

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу (PNU 190192)

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д
0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 (4H, m), 1,81 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,05 (3H, s), 6,29 (1H, dd, J = 1,8, 4,0 Hz), 6,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,6, 4,0 Hz), 7,11 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,31 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,39 (1H, bs), 13,14 (1H, bs), 13,22 (1H, bs)

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-пентил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу (PNU 169819)

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д
0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40 (4H, m), 1,81 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,26 (2H, s), 6,29 (1H, dd, J = 1,8, 4,0 Hz), 6,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,5, 4,0 Hz), 7,11 (1H, m), 7,18 (2H, s), 7,31 (1H, m), 7,4-7,5 (5H, m), 7,60 (2H, m), 12,41 (1H, bs), 13,19 (1H, bs), 13,27 (1H, bs)

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-етил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-пропіл-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ізопропіл-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-бутил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-етил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-пропіл-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-ізопропіл-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-6-бутил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(5-метокси-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу (PNU 169683)

¹ЯМР (400МГц, CDCl₃), м д
0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 1,2-1,5 (16H, m), 1,8 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,05 (3H, s), 6,31 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 2,6, 4,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,13 (1H, s), 7,25 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 12,50 (1H, bs), 13,14 (1H, bs), 13,21 (1H, bs)

гідрохлорид 2-(5-хлор-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(5-ціано-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(5-ціано-1H-індол-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(5-гідрокси-1H-індол-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2H-пірол-2-іліден)метил]-1H-піролу,

гідрохлорид 2-(5-гідрокси-1Н-індоп-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

дигідрохлорид 2-(5-аміно-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

дигідрохлорид 2-(5-аміно-1Н-індоп-2-іл)-4-бензилокси-5-[(5-метил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(5-метил-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(5-бензилокси-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(5-фтор-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(5-карбокси-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид метилового складного ефіру 2-(5-карбокси-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(5-карбамоіл-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(6-карбокси-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид метилового складного ефіру 2-(6-карбокси-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(6-карбамоіл-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу,

гідрохлорид 2-(6-нітро-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу, і

гідрохлорид 2-(7-етил-1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу

Приклад 7

Композиція капсули (150мг)

Капсули, кожну масою 400мг, що містить 150мг активної речовини, виготовляють так

Склад

гідрохлорид 2-(1Н-індоп-2-іл)-4-метокси-5-[(5-ундецил-2Н-пірол-2-ілден)метил]-1Н-піролу	150мг
лактоза	198мг
кукурудзяний крохмаль	50мг
стеарат магнію	2мг
Разом	400мг

Інкапсулюють у рознімну, з двох частин тверду желатинову капсулу

Примітки до ЯМР

s = синглет,

d = дублет,

t = триплет,

q = квадруплет,

m = мультиплет,

dd = подвійний дублет,

bd = розширений дублет,

bs = розширений синглет,

Hz = Герц