



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 96759

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/10 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2-АРИЛІНДОЛУ ЯК mPGES-1 ІНГІБІТОРИ

1

2

(21) а200814463

(22) 14.06.2007

(24) 12.12.2011

(86) РСТ/ЕР2007/055901, 14.06.2007

(31) MI2006A 001368

(32) 14.07.2006

(33) IT

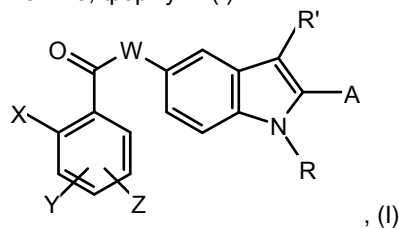
(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

(72) АЛІСІ МАРІЯ АЛЕССАНДРА, ІТ, КАЦЦОЛЛА  
НІКОЛА, ІТ, ГАРОФАЛО БАРБАРА, ІТ, ФУРЛОТТІ  
ГВІДО, ІТ, МАУДЖЕРІ КАТЕРІНА, ІТ, ОМБРАТО  
РОЗЕЛЛА, ІТ, КОЛЕТТА ІЗАБЕЛЛА, ІТ, ПОЛЕН-  
ЦАНІ ЛОРЕНЦО, ІТ, МАНГАНО ДЖОРДЖИНА, ІТ,  
ГАРРОНЕ БЕАТРИЧЕ, ІТ, ГУГЛІЕЛМОТТІ АНДЖЕ-  
ЛО, ІТ(73) АЦЬЄНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРА-  
НЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А., ІТ

(56) WO 2005108369 A, 17.11.225

WO 2005021508 A, 10.03.2005

EP 1591441 A, 02.11.2005

(57) 1. 2-Ариліндольна сполука, заміщена у поло-  
женні 5, формули (I):

у якій:

X являє собою атом галогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл,  
трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу, ціаногрупу,  
ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфенільну  
групу;Y та Z, які можуть бути однаковими або різними,  
являють собою H або атом галогену, або (C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу,ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл-  
COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкеніл-COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>,  
SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> або NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-групу;W являє собою O-атом або CH<sub>2</sub>- або NH-групу;R являє собою атом водню або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або  
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміще-  
ну за допомогою 1-3 гідроксигруп;R' являє собою H-атом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або (C<sub>3</sub>-  
C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за  
допомогою 1-3 гідроксигруп;A являє собою фенільну, нафтильну або піриди-  
нову групу, необов'язково заміщену за допомогою  
1-3 замісників, які можуть бути однаковими або  
різними, що вибирають з таких, як: галоген, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений за допомогою  
1-3 гідроксигруп, трифторметил, нітрогрупа, аміно-  
група, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупа, гідроксигрупа, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>)алкоксигрупа, бензилоксигрупа, COOH, COOR,  
SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, POR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,  
OPOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл-  
COOH, феніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфеніл,  
де, у свою чергу,R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або різними,  
являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;та її фізіологічно прийнятні солі приєднання, сте-  
реоізомери, енантіомери, гідрати, сольвати та по-  
ліморфні форми.2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що X  
являє собою галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил,  
нітрогрупу або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу.3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що X  
являє собою Cl, Br, F, трифторметил або нітрогру-  
пу.4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y та  
Z, незалежно один від другого, являють собою H,  
галоген, нітрогрупу, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифтор-  
метил або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу.

(13) C2

(11) 96759

(19) UA

5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що Y та Z, незалежно один від другого, являють собою Cl, Br, F, трифторметил, нітрогрупу, COOH, метил, етил, метокси- або етоксигрупу.

6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл або циклогексил.

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R' являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл або циклогексил.

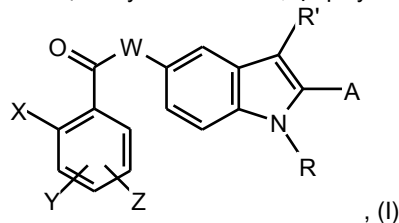
8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що A являє собою феніл, нафтил або піридин, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких, як: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа та бензилоксигрупа.

9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що A являє собою феніл, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких, як: Br, Cl, F, метил, етил, метокси-, етокси- та бензилоксигрупа.

10. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що A являє собою нафтил, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких, як: Br, Cl, F, метил, етил, метокси-, етокси- та бензилоксигрупа.

11. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що A являє собою піридин, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких, як: Br, Cl, F, метил, етил, метокси-, етокси- та бензилоксигрупа.

12. Спосіб одержання 2-ариліндольної сполуки, заміщеної у положенні 5, формули (I):



у якій:

X являє собою атом галогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу, ціаногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфенільну групу;

Y та Z, які можуть бути однаковими або різними, являють собою H або атом галогену, або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкеніл-COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> або NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-групу;

W являє собою O-атом або CH<sub>2</sub>- або NH-групу;

R являє собою атом водню або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

R' являє собою H-атом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

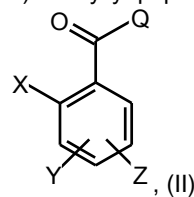
A являє собою фенільну, нафтильну або піридинову групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких, як: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений за допомогою 1-3 гідроксигруп, трифторметил, нітрогрупа, аміногрупа, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупа, гідроксигрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа, бензилоксигрупа, COOH, COOR, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, POR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, OPOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл-COOH, феніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфеніл,

де, у свою чергу,

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або різними, являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

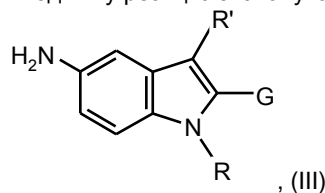
який **відрізняється** тим, що:

а) сполуку формули (II):



у якій

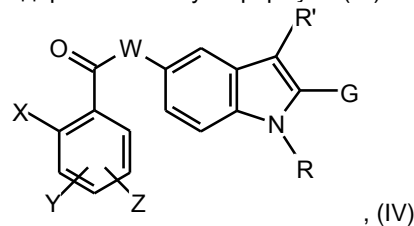
X, Y та Z приймають значення, представлені вище, та Q являє собою атом галогену або гідроксигрупу, вводять у реакцію зі сполукою формули (III):



у якій

R та R' приймають значення, представлені вище, та

G приймає ті ж самі значення, що описані для A, або являє собою атом водню, що приводить до одержання сполуки формули (IV):



у якій

X, Y, Z, W, G, R та R' приймають значення, представлені вище, та

b) коли G являє собою H, сполуку формули (IV) вводять у реакцію зі сполукою формули (V):

IA (V),

у якій

I являє собою атом йоду, та

A приймає значення, описані вище,

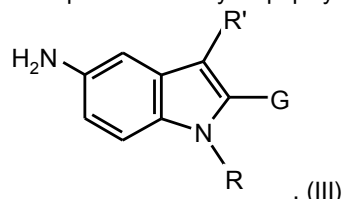
що приводить до одержання сполуки формули (I), та

с) при бажанні, утворюють фізіологічно прийнятну сіль приєднання сполуки формули (IV) зі стадії (a), у якій G являє собою іншу групу, ніж H, або сполуки формули (I) зі стадії (b).

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що стадію (а) проводять шляхом введення у реакцію сполуки формули (II), у якій Q являє собою Cl, з аміном формули (III) у присутності прийнятного акцептора кислоти відповідно до стандартних технологій.

14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що стадію (а) проводять шляхом введення у реакцію сполуки формули (II), у якій Q являє собою OH, з аміном формули (III) у присутності прийнятного сполучного агента відповідно до стандартних технологій.

15. Проміжна сполука формули (III):



у якій

R являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

R' являє собою H-атом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну, або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп,

G являє собою фенільну, нафтильну або піридинову групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких, як: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений за допомогою 1-3 гідроксигруп, трифторметил, нітрогрупа, аміногрупа, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупа, гідроксигрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа, бензилоксигрупа, COOH, COOR, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, POR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, OPOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл-COOH, феніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфеніл,

де, у свою чергу,

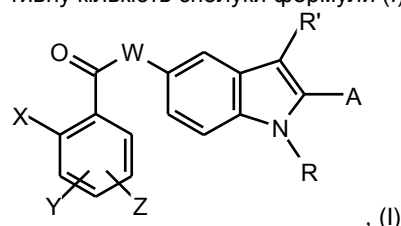
R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або різними, являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

за умови, однак, що G не являє собою незаміщену фенільну групу, коли R являє собою метил та R' являє собою H.

16. Проміжна сполука за п. 15, яка **відрізняється** тим, що R являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл або циклогексил.

17. Проміжна сполука за п. 15, яка **відрізняється** тим, що R' являє собою H, метил, етил, пропіл, ізопропіл або циклогексил.

18. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки формули (I):



у якій:

X являє собою атом галогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу, ціаногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфенільну групу;

Y та Z, які можуть бути однаковими або різними, являють собою H або атом галогену, або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкеніл-COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> або NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-групу;

W являє собою O-атом або CH<sub>2</sub>- або NH-групу;

R являє собою атом водню або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

R являє собою H-атом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

A являє собою фенільну, нафтильну або піридинову групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких, як: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений за допомогою 1-3 гідроксигруп, трифторметил, нітрогрупа, аміногрупа, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупа, гідроксигрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа, бензилоксигрупа, COOH, COOR, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, POR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, OPOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл-COOH, феніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфеніл,

де, у свою чергу,

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або різними, являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

або її фізіологічно прийнятної солі приєднання, стереоізомеру, енантіомеру, гідрату, сольову та поліморфної форми, та щонайменше один фармацевтично прийнятний інертний інгредієнт.

Даний винахід відноситься до 2-ариліндольної сполуки, заміщеної у положенні 5, до фармацевтичної композиції, що містить її, до проміжних сполук та до способу їх одержання.

Більш особливо, даний винахід відноситься до 2-ариліндольної сполуки, заміщеної у положенні 5, яка має інгібуючу активність по відношенню до mPGEs-1.

Відомо, що простагландини (PG) являють собою окислені жирні кислоти, синтезовані та виві-

льнені у позаклітинний простір, та потім у плазму, сечу та інші біологічні рідини.

Вони є важливими біорегуляторами, а також медіаторами запалення, що модулюють внутрішньоклітинні реакції та міжклітинні зв'язки.

Простагландини E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) відіграють важливу фізіологічну роль: регулювання функції нирок, судинного гомеостазу, відновлення кісток, викликання лихоманки, шлунково-кишкової функції та вагітності. Окрім цих фізіологічних функцій, PGE<sub>2</sub>

простагландини поводять себе як сильні медіатори гострого запалення (включаючи гіпералгію, вазодилатацію та виведення рідин із судин: Vane J.R. та Botting R.M. 1997 "Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action" *Inflamm. Res.* 47 (2): р. 78) та хронічного запалення. Зокрема, PGE<sub>2</sub> простагландини є особливо поширеними при запальних патологіях суглобів. PGE<sub>2</sub> простагландини також відіграють роль у болю та є сильними піретициними агентами [Ayoub S.S. et al., 2004 "A ceta-minophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein", *PNAS* 101: 11165-11169; Ivanov A. et al. 2002 "Prostaglandin E<sub>2</sub>-synthesizing enzymes in fever: differential transcriptional regulation", *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R1104-R1117].

Фермент, що відповідає за синтез PGE<sub>2</sub> простагландинів являє собою простагландин Е синтазу (PGES), яка перетворює ендпероксид PGH<sub>2</sub>, утворений з арахідонової кислоти, шляхом дії циклооксигеназ, у PGE<sub>2</sub>. Активність PGES була знайдена як у цитозольній фракції, так і мембранозв'язаний у різних типах клітин.

Було ідентифіковано три ферментні форми [Kudo I. et al. 2005 "Prostaglandin E synthase, a terminal enzyme for prostaglandin E<sub>2</sub> biosynthesis", *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 38, 633-638]; серед них, мікросомальний PGES-1 (mPGES-1) являє собою мембранозв'язаний фермент, який потребує глутатіон як невід'ємний кофактор для його активності.

Експресування mPGES-1 викликається прозапальним стимулюванням, таким як IL-1 $\beta$  або LPS [Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 7220,1999]. Він є співлокалізованим разом з COX-2 на ендоплазматичному ретикулі та на оболонці ядра [Lazarus M. et al. 2002 "Biochemical characterization of mouse microsomal prostaglandin E synthase-1 and its colocalization with cyclooxygenase-2 in peritoneal macrophages" *Arch. Biochem. Biophys.* 397: 336; Murakami M. et al. 2000 "Regulation of prostaglandin E<sub>2</sub> biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E<sub>2</sub> synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2" *J. Biol. Chem.* 275: 32783; Yamagata K. et al. 2001 "Coexpression of microsomal-type prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells of rats during endotoxin-induced fever" *J. Neurosci.* 15; 21 (8): 2669-77). Хоча два ферменти (COX-2 та mPGES-1) мають функціональний зв'язок та співекспресію, їх швидкість індукції відрізняється у деяких клітинних системах, показуючи різні регуляторні механізми індукції (*J. Immunol.* 167: 469,2001).

Лікарські засоби, які інгібують фермент COX-2, як показано, є ефективними у зменшенні запалення та болю при хронічних запальних патологіях, таких як артрит, але їх тривале застосування може викликати ураження тканини, що спричиняється перевиробництвом цитокінів, наприклад, TNF $\alpha$  та IL-1 $\beta$  (Stichtenoth D.O. 2001 "Microsomal prostaglandin E synthase is regulated by proinflammatory cytokines and glucocorticoids in primary rheumatoid synovial cells" *J. Immunol.* 167:

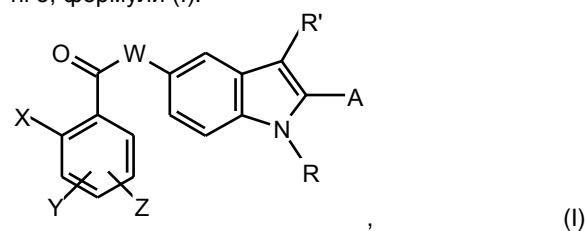
469). Крім того, тривале застосування цих лікарських засобів пов'язане із серцево-судинними побічними ефектами. Це призвело до вилучення з ринку декількох селективних COX-2 інгібіторів та до перегляду показань для цілого класу цих лікарських засобів.

Останні науково-дослідницькі роботи направлені на подолання побічних ефектів COX-2 інгібіторів шляхом дослідження mPGES-1 інгібіторів з метою розробки лікарських засобів, які є активними у лікуванні запалення та болю.

Крім того, численні дослідження показали, що PGE<sub>2</sub> простагландини є факторами, що стимулюють розвинення пухлин [Castellone M.D. et al. 2005 "Prostaglandin E<sub>2</sub> promotes colon cancer growth through a novel Gs-Axin-B-catenin", *Science* 310, 1504-1510; Mehrotra S., et al. 2006 "Microsomal Prostaglandin E<sub>2</sub> in breast cancer: a potential target for therapy", *J. Pathol.* 208(3): 356-63; Nakano et al. 2006 "Induction of macrophagic prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis by glioma cells" *J. Neurosurgery* 104(4), 574-582], що залучені у функції ангиогенезу, клітинної проліферації та клітинної міграції. Також знайдено, що селективні FANS та COX-2 інгібітори інгібують різні типи пухлин, включаючи пухлини колоректальної області, стравоходу, молочної залози, легені та сечового міхура, шляхом інгібування PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> простагландини, одержані з COX-2, викликають ріст пухлини шляхом прикріплення до діючих рецепторів та активування сигналів для контролювання клітинної проліферації, міграції, апоптозу та ангиогенезу [Wang D. et al. 2006 "Prostaglandin and cancer" *Gut.* 55 (1): 115-22; Han C. et al. 2006 "Prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells", *Journal of Cellular Physiology* 207: 261-270].

Наразі, було знайдено 2-ариліндолюну сполуку, заміщену у положенні 5, яка має селективну інгібуючу активність по відношенню до mPGES-1.

У першому аспекті, даний винахід відноситься до 2-ариліндолюної сполуки, заміщеної у положенні 5, формули (I):



у якій:

X являє собою атом галогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу, ціаногрупу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфенільну групу;

Y та Z, які можуть бути однаковими або різними, являють собою H або атом галогену, або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупу, аміногрупу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупу, гідроксигрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупу, феніл, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкеніл-COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> або NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-групу;

W являє собою O атом або CH<sub>2</sub> або NH-групу;  
R являє собою атом водню або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

R' являє собою H атом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

A являє собою фенільну, нафтильну або піридинову групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений за допомогою 1-3 гідроксигруп, трифторметил, нітрогрупа, аміногрупа, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупа, гідроксигрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа, бензилоксигрупа, COOH, COOR, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, POR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, OPOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл-COOH, феніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфеніл,

де, у свою чергу,

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або різними, являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл; та їх фізіологічно прийнятні солі приєднання, стереоізомери, енантіомери, гідрати, сольвати та поліморфні форми.

Ланцюг різних алкільних груп, який може бути присутнім у сполуці формули (I), може бути лінійним або розгалуженим.

У випадку певних замісників, сполука формули (I) відповідно до даного винаходу може містити асиметричний атом вуглецю і, таким чином, може бути у формі стереоізомерів та енантіомерів. Типові приклади таких замісників включають 2-бутанол, 2-метилбутил, 2-бутенову кислоту, 2-метилпропанову кислоту та 1,2-пентандіол.

Переважно, галоген являє собою бром, хлор або фтор.

Кращими значеннями X є галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил, нітрогрупа, ціаногрупа та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа. Особливо кращими значеннями X є Cl, Br, F, трифторметил та нітрогрупа.

Кращими значеннями Y та Z є H, галоген, нітрогрупа, COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, трифторметил та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа. Особливо кращими значеннями Y та Z є Cl, Br, F, трифторметил, нітрогрупа, COOH, метил, етил, метоксигрупа та етоксигрупа.

Кращими значеннями R є метил, етил, пропіл, ізопропіл та циклогексил. Кращими значеннями R' є H, метил, етил, пропіл, ізопропіл та циклогексил.

Кращими значеннями A є феніл, нафтил та піридин, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа та бензилоксигрупа.

Перше особливо краще значення A являє собою феніл, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: Br, Cl, F, метил, етил, метоксигрупа, етоксигрупа та бензилоксигрупа.

Друге особливо краще значення A являє собою нафтил, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: Br, Cl, F, метил, етил, метоксигрупа, етоксигрупа та бензилоксигрупа.

Третє особливо краще значення A являє собою піридин, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: Br, Cl, F, метил, етил, метоксигрупа, етоксигрупа та бензилоксигрупа.

В залежності від природи замісників, сполука формули (I) може утворювати солі приєднання з фізіологічно прийнятними органічними або неорганічними кислотами або основами.

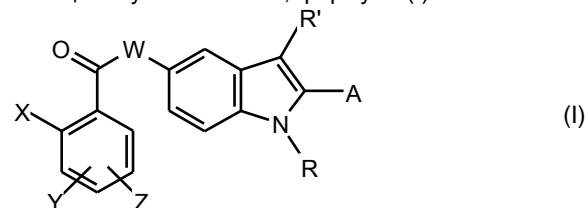
Типові приклади фізіологічно прийнятних неорганічних кислот включають соляну кислоту, бромисто-водневу кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту та азотну кислоту.

Типові приклади підходящих фізіологічно прийнятних органічних кислот включають оцтову кислоту, аскорбінову кислоту, бензойну кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, метансульфонову кислоту, щавлеву кислоту, паратолуолсульфонову кислоту, бурштинову кислоту, дигалову кислоту та винну кислоту.

Типові приклади підходящих фізіологічно прийнятних неорганічних основ включають: основи амонію, кальцію, магнію, натрію та калію.

Типові приклади підходящих фізіологічно прийнятних органічних основ включають: аргінін, бетаїн, кафеїн, холін, N,N-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-діметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, N-метилглюкамін, глюкамін, глюкозамін, гістидин, N-(2-гідроксиетил)піперидин, N-(2-гідроксиетил)піролідін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін та трометамін.

У другому аспекті, даний винахід відноситься до способу одержання 2-ариліндольної сполуки, заміщеної у положенні 5, формули (I):



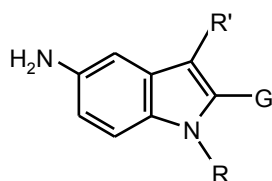
у якій A, X, Y, Z, W, R та R' приймають значення, представлені вище, та її фізіологічно прийнятних солей приєднання, стереоізомерів, енантіомерів, гідратів, сольватів та поліморфних форм,

а) шляхом введення у реакцію сполуки формули (II):



у якій

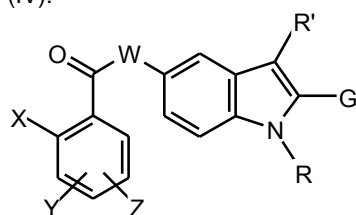
X, Y та Z приймають значення, представлені вище, та Q являє собою атом галогену або гідроксигрупу, зі сполукою формули (III):



(III)

у якій  
R та R' приймають значення, представлені вище, та

G приймає ті ж самі значення, що описані для A або являє собою атом водню, що приводить до одержання сполуки формули (IV):



(IV)

у якій  
X, Y, Z, W, G, R та R' приймають значення, представлені вище, та

б) коли G являє собою H, шляхом введення у реакцію сполуки формули (IV) зі сполукою формули (V):

IA, (V)

у якій  
I являє собою атом йоду, та  
A приймає значення, описані вище, що приводить до одержання сполуки формули (I), та

с) утворення, при бажанні, фізіологічно прийнятної солі приєднання сполуки формули (IV) зі стадії (а), у якій G являє собою іншу групу, ніж H, або сполуки формули (I) зі стадії (b).

Очевидно, що сполука формули (IV), у якій G являє собою іншу групу, ніж H, являє собою ні що інше, як сполуку формули (I). Таким чином, у описаній вище стадії (с), завжди отримують фізіологічно прийнятну сіль приєднання сполуки формули (I) даного винаходу.

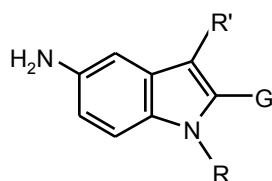
Відповідно до першого варіанту втілення, описану вище стадію (а) проводять шляхом введення у реакцію сполуки формули (II), у якій Q являє собою Cl, з аміном формули (III) у присутності прийнятного акцептору кислоти відповідно до стандартних технологій.

Відповідно до другого варіанту втілення, описану вище стадію (а) проводять шляхом введення у реакцію сполуки формули (II), у якій Q являє собою OH, з аміном формули (III) у присутності прийнятного сполучного агенту відповідно до стандартних технологій.

Реакцію у описаній вище стадії (b) між сполукою формули (IV), у якій G являє собою H та арил-йодид формули (V), також проводять відповідно до стандартних технологій.

Проміжні сполуки формули (III) є новими.

Відповідно до третього аспекту, даний винахід також відноситься до сполуки формули (III):



(III)

у якій

R являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

R' являє собою H атом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп;

G являє собою фенільну, нафтильну або піридинову групу, необов'язково заміщену за допомогою 1-3 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений за допомогою 1-3 гідроксигруп, трифторметил, нітрогрупа, аміногрупа, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіногрупа, гідроксигрупа, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксигрупа, бензилоксигрупа, COOH, COOR, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, POR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, OPOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-COOH, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил-COOH, феніл та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілфеніл, де, у свою чергу,

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або різними, являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл; за умови, однак, що G не являє собою незаміщену фенільну групу, коли R являє собою метил та R' являє собою H.

Кращими значеннями R є метил, етил, пропіл, ізопропіл та циклогексил. Кращими значеннями R' є H, метил, етил, пропіл, ізопропіл та циклогексил.

Перше особливо краще значення A являє собою феніл, заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: Br, Cl, F, метил, етил, метоксигрупа, етоксигрупа та бензилоксигрупа.

Друге особливо краще значення A являє собою нафтил, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: Br, Cl, F, метил, етил, метоксигрупа, етоксигрупа та бензилоксигрупа.

Третє особливо краще значення A являє собою піридин, необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, які можуть бути однаковими або різними, що вибирають з таких як: Br, Cl, F, метил, етил, метоксигрупа, етоксигрупа та бензилоксигрупа.

Дослідження на біологічні властивості сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу показали, що він має неочікувану селективну властивість інгібування mPGES-1 та явну антиноцицептивну активність при запальному болю.

У четвертому аспекті, таким чином, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки формули (1), або її фізіологічно прийнятної солі приєднання, стереоізомеру, енантіомеру, гідрату, сольову або поліморфної форми, та щонайменше один фармацевтично прийнятний інертний інгредієнт.

У даному описі та у пунктах Формули винаходу, термін "ефективна кількість" відноситься до

кількості, яка забезпечує одержання визначного покращення щонайменше у одному симптомі або параметрі специфічного розладу.

Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу буде використовуватися у лікуванні або профілактиці розладів, пов'язаних з виробленням простагландину  $E_2$  ( $PGE_2$ ), наприклад, таких як запальні процеси, біль, пухлини, нейродегенеративні розлади та атеросклероз.

Переважаю, фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу буде використовуватися у лікуванні болю при хронічних запальних патологіях, таких як артрит, або пухлин, особливо пухлин колоректальної області, стравоходу, молочної залози, легені та сечового міхура.

Переважаю, фармацевтичні композиції даного винаходу одержують у прийнятних лікарських формах, що включають ефективну дозу щонайменше однієї сполуки формули (I) або її фізіологічно прийнятної солі приєднання, стереоізомеру, енантіомеру, гідрату, сольвату або поліморфної форми, та щонайменше один фармацевтично прийнятний інертний інгредієнт.

Приклади прийнятних лікарських форм включають таблетки, капсули, покриті таблетки, гранули, розчини та сиропи для перорального введення; креми, мазі та антисептичні пластири для місцевого застосування; супозиторії для ректального введення та стерильні розчини для введення шляхом ін'єкції або аерозоль або очне застосування.

Лікарські форми також можуть містити інші звичайно використовувані інгредієнти, наприклад: консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, буфери, солі для регулювання осмотичного тиску, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори та подібні.

Якщо необхідно для певних видів терапії, фармацевтична композиція даного винаходу може містити інші фармакологічно активні інгредієнти, одночасне застосування яких є корисним.

Кількість сполуки формули (I) або її фізіологічно прийнятної солі приєднання, стереоізомеру, енантіомеру, гідрату, сольвату або поліморфної форми, та щонайменше одного фармацевтично прийнятного інертного інгредієнту у фармацевтичній композиції даного винаходу може змінюватися у широких межах в залежності від відомих факторів, наприклад, таких як: тип хвороби, яку лікують, серйозність хвороби, маса тіла пацієнта, лікарська форма, обраний шлях введення, число щоденних введення та ефективність вибраної сполуки формули (I). Однак, оптимальна кількість може бути легко та планово визначена спеціалістом, кваліфікованим у даній галузі техніки.

Як правило, кількість сполуки формули (I) або її фізіологічно прийнятної солі приєднання, стереоізомеру, енантіомеру, гідрату, сольвату або поліморфної форми, та щонайменше одного фармацевтично прийнятного інертного інгредієнту у фармацевтичній композиції даного винаходу буде такою, що вона забезпечує рівень введення від 0,0001 до 100 мг/кг/день та навіть більш переважно від 0,01 до 10 мг/кг/день.

Зрозуміло, що фармацевтичні композиції даного винаходу не повинні обов'язково містити повну кількість сполуки формули (I), так як зазначена ефективна кількість може бути додана шляхом введення множини доз фармацевтичної композиції даного винаходу.

Лікарські форми фармацевтичної композиції даного винаходу можуть бути одержані відповідно до технологій, які добре відомі хімікам-фармацевтам, включаючи змішування, гранулювання, пресування, розчинення, стерилізацію та подібні.

Наступні приклади слугують для додаткової ілюстрації даного винаходу, однак, не обмежуючи його.

#### ПРИКЛАД 1

Одержання проміжних сполук

а) 1-метил-2-феніл-1H-індол-5-амін

До розчину 2-феніл-5-нітроіндолу (отриманого як описано у J. Org. Chem. (1966), 31(1), 65-9) (1 г; 4,2 ммоль) у ДМФА (10 мл) додають гідрид натрію (50 % суспензія) (0,20 г; 4,2 ммоль); суміш залишають перемішуватися впродовж 30 хвилин.

До суміші, отриманої таким чином, потім додають краплинним способом йодметан (0,60 г; 4,2 ммоль), розчинений у ДМФА (10 мл) та отриману суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Потім зазначену суміш виливають у воду (50 мл) та екстрагують етилацетатом (2 × 50 мл).

Органічні фази об'єднують та сушать над  $Na_2SO_4$ , та зазначений розчин випарюють при зниженому тиску. Залишок, отриманий таким чином, очищують за допомогою флеш хроматографії (елюент: 7/3 гексан/етилацетат), що приводить до одержання 1 г 1-метил-5-нітро-2-феніл-1H-індолу, який використовують у наступній реакції без будь-якого додаткового очищення.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,83 (s, 3H), 6,88 (d, J=0,70 Гц, 1H), 7,47-7,68 (m, 5H), 7,73 (d, J=9,06 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=9,06, 2,34 Гц, 1H), 8,59 (d, J=2,05 Гц, 1H).

До суспензії 1-метил-5-нітро-2-феніл-1H-індолу (1 г; 4 ммоль) у 95° етанолі (100 мл) додають 10 % Pd/C (0,1 г; 0,1 ммоль) та зазначену суміш піддають гідрогенуванню у гідрогенізаторі Парра (30 псі) впродовж 4 годин.

Реакційну суміш фільтрують та зазначений розчин випарюють при зниженому тиску, що приводить до одержання 1-метил-2-феніл-1H-індол-5-аміну (0,8 г), який використовують без будь-якого додаткового очищення.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,64 (s, 3H), 4,51 (br, s, 2H), 6,28 (d, J=0,88 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=8,62, 2,19 Гц, 1H), 6,70 (d, J=1,46 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,48 Гц, 1H), 7,25-7,59 (m, 5H).

б) 1-етил-2-феніл-1H-індол-5-амін

Використовують спосіб, описаний вище у Прикладі 1а), за винятком того, що йодетан використовують замість йодметану.

1-етил-5-нітро-2-феніл-1H-індол:  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,21 (t, J=7,16 Гц, 3H), 4,30 (q, J=7,16 Гц, 2H), 6,83 (d, J=0,58 Гц, 1H), 7,48-7,63 (m, 5H), 7,77 (d, J=9,21 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=9,21, 2,34 Гц, 1H), 8,58 (d, J=2,34 Гц, 1H).

1-етил-2-феніл-1H-індол-5-амін:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1,28 (t, J=6,94 Гц, 3 H), 3,59 (br, s, 2 H), 4,13 (q, J=7,16 Гц, 2H), 6,37 (d, J=0,73 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=8,48, 2,19 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,90 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,62 Гц, 1H), 7,33-7,54 (m, 5H).

с) 1-ізопропіл-2-феніл-1H-індол-5-амін

Використовують спосіб, описаний вище у стадії а), за винятком того, що ізопропіл бромід використовують замість йодметану.

1-ізопропіл-5-нітро-2-феніл-1H-індол:

Моноізотопна маса = 280,1; LC/MS (M+H)<sup>+</sup> = 281,2

д) 1-етил-2-(2-фторфеніл)-1H-індол-5-амін

До суспензії, що містить ацетат цезію, висушений у вакуумі впродовж ночі при 140 °C (3,6 г; 19 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (DMA, 5 мл), у інертній атмосфері, додають ацетат паладію (12 мг; 0,05 ммоль), трифенілфосфін (55 мг; 0,21 ммоль), 1-етил-5-нітро-1H-індол (2 г; 10 ммоль) (отриманий як описано у Bioorg. Med. Chem. 13 (2005), 3531-3541) та 1-йод-2-фторбензол (2,53 г; 11 ммоль).

Реакційну суміш залишають перемішуватися при 140 °C у інертній атмосфері впродовж 18 годин. Зазначену суміш потім охолоджують до кімнатної температури, додають дихлорметан (50 мл) та зазначену суміш, отриману таким чином, фільтрують у вакуумі через Целіт.

Органічний розчин переносять у ділільну лійку, промивають за допомогою H<sub>2</sub>O (2 × 50 мл) та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Органічний розчинник видаляють випарюванням при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, що приводить до одержання 1-етил-2-(2-фторфеніл)-5-нітро-1H-індолу (0,7 г), який використовують без будь-якого додаткового очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,15 (t, J=7,16 Гц, 3H), 4,18 (q, J=7,02 Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,51-7,70 (m, 2H), 7,79 (d, J=9,06 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=9,06, 2,34 Гц, 1H), 8,62 (d, J=2,34 Гц, 1H).

До суспензії, що містить 1-етил-2-(2-фторфеніл)-5-нітро-1H-індол (0,78 г; 2,75 ммоль) у 95° етанолі (100 мл), додають 10 % Pd/C (0,1 г; 0,1 ммоль) та зазначену суміш піддають гідрогенуванню у гідрогенізаторі Пара (30 псі) впродовж 4 годин. Зазначену суміш фільтрують та зазначений розчин випарюють при зниженому тиску, що приводить до одержання 1-етил-2-(2-фторфеніл)-1H-індол-5-аміну (0,8 г), який використовують без будь-якого додаткового очищення.

е) 1-етил-2-(3-фторфеніл)-1H-індол-5-амін

Використовують спосіб, описаний вище у Прикладі 1d), за винятком того, що 3-фтор-1-йодбензол використовують замість 1-йод-2-фторбензолу.

1-етил-2-(3-фторфеніл)-5-нітро-1H-індол:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,20 (t, J=7,16 Гц, 3H), 4,32 (q, J=7,31 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,31-7,51 (m, 3H), 7,55-7,67 (m, 1H), 7,79 (d, J=9,06 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=9,06, 2,34 Гц, 1H), 8,59 (d, J=2,05 Гц, 1H).

ф) 1-етил-2-(4-фторфеніл)-1H-індол-5-амін

Використовують спосіб, описаний вище у Прикладі 1d), за винятком того, що 4-фтор-1-йодбензол використовують замість 1-йод-2-фторбензолу.

1-етил-2-(4-фторфеніл)-5-нітро-1H-індол:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,19 (t, J=7,16 Гц, 3H), 4,28 (q, J=7,02 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,77 (d, J=9,35 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=9,35, 2,34 Гц, 1H), 8,58 (d, J=2,34 Гц, 1H).

1-етил-2-(4-фторфеніл)-1H-індол-5-амін:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1,24 (t, J=7,16 Гц, 3H), 4,08 (q, J=7,16 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,94 (dd, J=8,55, 2,27 Гц, 1H), 7,09-7,25 (m, 4H), 7,41 (d, J=8,77, 5,41 Гц, 2H).

г) 1-етил-3-метил-2-феніл-1H-індол-5-амін

Використовують спосіб, описаний вище у Прикладі 1a), за винятком того, що 2-феніл-3-метил-5-нітроіндол (отриманий як описано у Tetrahedron 1965, том 21, 823-829) та йодетан використовують замість 2-феніл-5-нітроіндолу та йодметану.

1-етил-3-метил-5-нітро-2-феніл-1H-індол:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,10 (t, J=7,10 Гц, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,16 (q, J=7,27 Гц, 2H), 7,44-7,63 (m, 5H), 7,71 (d, J=9,25 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=9,25, 2,31 Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,31 Гц, 1H).

1-етил-3-метил-2-феніл-1H-індол-5-амін:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1,17 (t, J=7,16 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,35 (br, s, 2H), 4,00 (q, J=7,16 Гц, 2H), 6,76 (dd, J=8,48, 2,19 Гц, 1H), 6,96 (d, J=1,75 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,33 Гц, 1H), 7,31-7,53 (m, 5H).

h) 5-аміно-2-феніл-1-циклогексиліндол

До суспензії ацетату цезію, висушеного у вакуумі впродовж ночі при 140 °C (1,8 г; 9,5 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (5 мл), у інертній атмосфері, додають ацетат паладію (6 мг; 0,05 ммоль), трифенілфосфін (28 мг; 0,1 ммоль), 1-циклогексиліндол (отриманий як описано у Synthesis 1977, 5, 335-336) (1 г; 5 ммоль) та 1-йод-4-метилбензол (1,26 г; 6 ммоль).

Реакційну суміш залишають перемішуватися при 140 °C у інертній атмосфері впродовж 18 годин. Потім її охолоджують до кімнатної температури та додають дихлорметан (50 мл). Реакційну суміш фільтрують у вакуумі через Целіт. Фільтрат переносять у ділільну лійку та органічну фазу промивають за допомогою H<sub>2</sub>O (2 × 50 мл) та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Органічний розчинник видаляють випарюванням при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (97/3 гексан/етилацетат), що приводить до одержання 1-циклогексил-2-(4-метилфеніл)-1H-індолу (200 мг), який використовують без будь-якого додаткового очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,13-1,98 (m, 8 H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 4,21 (tt, J=12,42, 3,80 Гц, 1H), 6,42 (br. s., 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,15 (ddd, J=7,90, 7,20, 1,30 Гц, 1H), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,57-7,67 (m, 2H).

До розчину 1-циклогексил-2-(4-метилфеніл)-1H-індолу (100 мг, 0,3 ммоль) у 2 мл концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 5 °C додають краплинним способом розчин NaNO<sub>3</sub> (34 мг; 0,4 ммоль) у H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 мл).

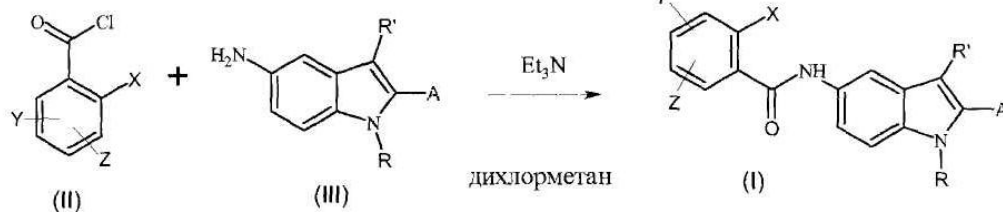


Коли додавання закінчують, зазначену суміш залишають перемішуватися при 5 °С впродовж 10 хвилин. Потім її виливають у H<sub>2</sub>O та лід (10 мл) та тверду речовину, утворену таким чином, відфільтровують та очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (99/1 гексан/етилацетат), що приводить до одержання 1-циклогексил-2-(4-метилфеніл)-5-нітро-1H-індолу (45 мг), який використовують без будь-якого додаткового очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,15-1,42 (m, 4H), 1,64-2,01 (m, 4H), 2,16-2,41 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 4,24 (tt, J=12,42, 3,80 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,64 (d, J=9,35 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=9,35, 2,34 Гц, 1H), 8,54 (d, J=2,34 Гц, 1H).

До суспензії 1-циклогексил-2-(4-метилфеніл)-5-нітро-1H-індолу (45 мг; 0,13 ммоль) у абсолютному етанолі (5 мл) додають дигідрат хлориду олова (152 мг; 0,67 ммоль) та зазначену суміш залишають перемішуватися при 70 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та потім виливають у H<sub>2</sub>O та лід (20 мл), NaHCO<sub>3</sub> (насичений розчин) додають до pH 8 та суміш залишають перемішуватися впродовж 20 хвилин.

Зазначену суміш потім виливають у ділільну лійку та екстрагують етилацетатом (2 × 30 мл). Органічні фази об'єднують та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, та розчинник видаляють випарюванням при зниженому тиску, що приводить до одержання 5-аміно-2-(4-метилфеніл)-1-циклогексиліндолу (30 мг), який використовують без будь-якого додаткового очищення.



До розчину 5-аміноіндолу (III) (2 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додають триетиламін (2,2 ммоль), що супроводжують додаванням краплинним способом ацилхлориду (II) (2,2 ммоль), розчиненого у дихлорметані (10 мл). Коли додавання закінчують, зазначену суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 20 годин. Потім додають воду (50 мл) та ор-

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12-1,42 (m, 4H), 1,62-1,94 (m, 4H), 2,17-2,38 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,23 (br. s., 2H), 6,25 (s, 1H), 6,69 (dd, J=8,62, 2,19 Гц, 1H), 6,98 (d, J=2,34 Гц, 1H), 7,19-7,33 (m, 4H), 7,45 (d, J=8,77 Гц, 1H).

i) 2-хлор-N-(1-етил-1H-індол-5-іл)бензамід

До розчину 1-етил-1H-індол-5-аміну (отриманого як описано у Bioorg. Med Chem. 13 (2005), 3531-3541) (27 г; 170 ммоль) у дихлорметані (300 мл) додають N,N-діізопропілетилендіамін (26,1 г; 202 ммоль), що супроводжують додаванням краплинним способом 2-хлорбензоїл-хлориду (35,4 г; 202 ммоль), розчиненого у дихлорметані (50 мл).

Коли додавання закінчують, зазначену суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім додають воду (400 мл) та органічну фазу відділяють та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Органічний розчин випарюють при зниженому тиску. Отриманий сирий продукт очищують шляхом кристалізації етилацетатом, що приводить до одержання бажаного продукту (37 г).

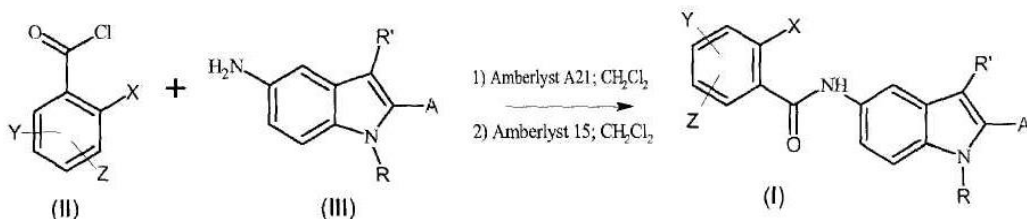
<sup>1</sup>H ЯМР(300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 (t, J=7,27 Гц, 3H), 4,19 (q, J=7,05 Гц, 2H), 6,41 (dd, J=2,97, 0,66 Гц, 1H), 7,34-7,60 (m, 7H), 8,00 (d, J=1,32 Гц, 1H), 10,26 (s, 1H).

ПРИКЛАД 2

Одержання сполук винаходу а) Приклад першого варіанту способу одержання:

ганічну фазу відділяють та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Зазначений розчин випарюють при зниженому тиску. Отриманий сирий продукт очищують, що приводить до одержання сполуки (I), у якій X, Y, Z, R, R' та A приймають значення, представлені вище.

b) Приклад другого варіанту способу одержання:



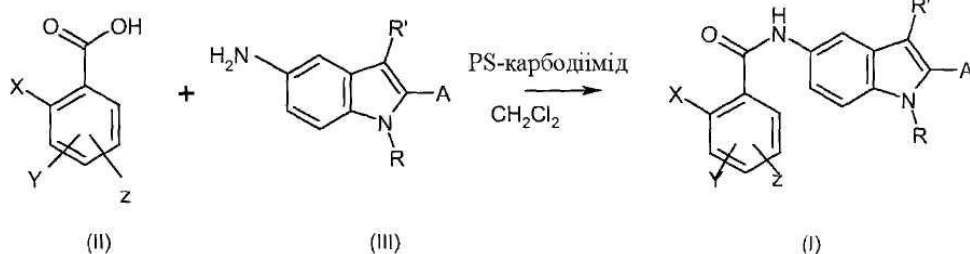
До суспензії 5-аміноіндолу (III) (0,9 ммоль) додають Amberlyst A21 смоли (0,9 г) у дихлорметані

(3 мл) та ацил-хлорид (II) (0,28 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Суміш залишають перемішуватися

впродовж 20 годин. Amberlyst A21 смола потім видаляють фільтруванням та промивають за допомогою дихлорметану (5 мл). Органічні фази об'єднують, розбавляють диметилформамідом (1 мл) та перемішують із Amberlyst 15 смолою (0,9 г) впродовж 5 годин. Цю обробку повторюють двічі. Amberlyst 15 смола видаляють фільтруванням та

зазначений розчин випарюють при центрифугуванні, що приводить до одержання сполуки (I), у якій X, Y, Z, R, R' та A приймають значення, представлені вище.

с) Приклад третього варіанту способу одержання:

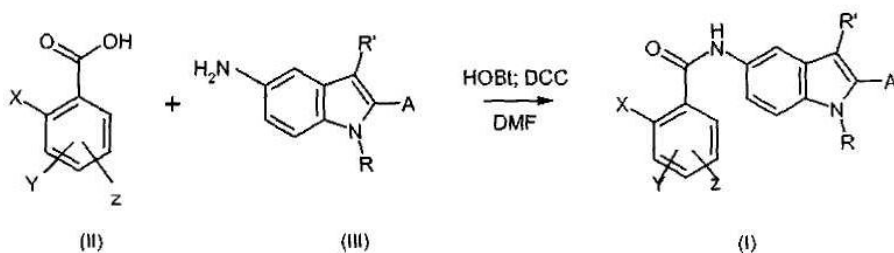


У інертній атмосфері, бензойну кислоту (II) (0,67 ммоль) та 5-аміноіндол (III) (0,45 ммоль) розчиняють у дихлорметані (8 мл) та диметилформаміді (0,8 мл). Після перемішування зазначеної суміші при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, додають PS-карбодіїмідну смола (0,73 г).

Після перемішування реакційної суміші впродовж 20 годин, зазначену смола видаляють фільт-

руванням та промивають за допомогою дихлорметану (2 × 5 мл). Зазначений розчин випарюють при центрифугуванні, що приводить до одержання сполуки (I), у якій X, Y, Z, R, R' та A приймають значення, представлені вище.

d) Приклад четвертого варіанту способу одержання:

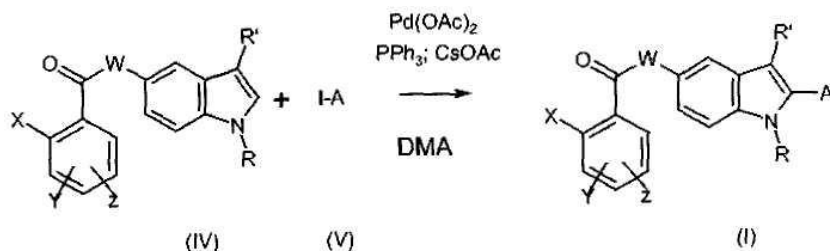


До розчину бензойної кислоти (II) (10 ммоль) у диметилформаміді (40 мл) при перемішуванні при 0 °C додають 1-гідроксибензотриазол (HOBt) (10 ммоль) та дициклогексилкарбодіїмід (DCC) (10 ммоль). Зазначену суміш залишають перемішуватися при 0 °C впродовж 30 хвилин та додають 5-аміноіндол (III) (9 ммоль), розчинений у диметилформаміді (20 мл).

Зазначену суміш залишають перемішуватися при 0 °C впродовж додаткових 30 хвилин, та потім

при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Зазначену суміш фільтрують, додають 2N соляну кислоту до pH 2, та осад, утворений таким чином, відфільтровують та очищують, що приводить до одержання сполуки (I), у якій X, Y, Z, R, R' та A приймають значення, представлені вище.

е) Приклад п'ятого варіанту способу одержання:



До суспензії ацетату цезію, висушеного у вакуумі впродовж ночі при 140 °C (6,02 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (DMA) (3 мл), у інертній атмосфері, додають ацетат паладію (0,017 ммоль),

трифенілфосфін (0,067 ммоль), індол (V) (3,35 ммоль) та арил-йодид (V) (3,68 ммоль).

Реакційну суміш залишають перемішуватися при 140 °C у інертній атмосфері впродовж 18 го-

дин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають дихлорметан (50 мл) та отриману суміш фільтрують у вакуумі через Целіт. Відфільтрований органічний розчин переносять у ділильну лійку. Органічну фазу промивають за допомогою H<sub>2</sub>O (2 × 50 мл), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарюють при зниженому тиску.

Залишок очищують що приводить до одержання сполуки (I), у якій X, Y, Z, R, R' та A приймають значення, представлені вище.

Таким чином отримують сполуки формули (I), показані у Таблиці 1, представленій нижче, у якій

Очищення А = Кристалізація  
Очищення В = Флеш хроматографія на силікагелі

i-PrOH = Ізопропанол

(i-Pr)<sub>2</sub>O = Діізопропіловий ефір

EtOAc = Етилацетат

Hex = Гексан

EtOH = Етанол

CHCl<sub>3</sub> = Хлороформ

MeOH = Метанол

AcOH = Оцтова кислота.

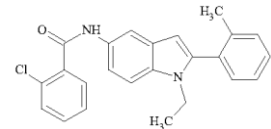
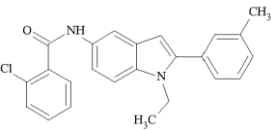
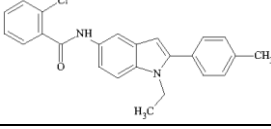
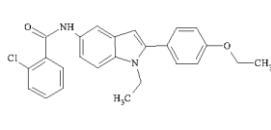
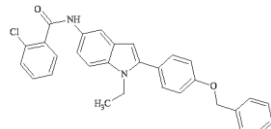
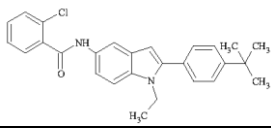
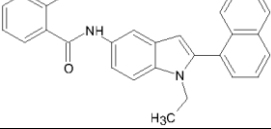
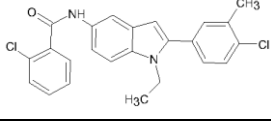
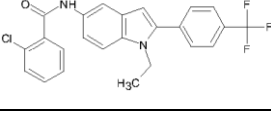
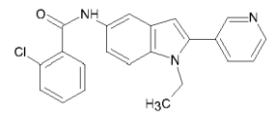
Таблиця 1

Сполука	Структурна формула	Приклад	Очищення	Моноізотопна маса	LC/MS (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц)
1		2(a)	A (EtOH 95°)	360,1	361,4	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 3,75 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 7,36-7,70 (m, 11H), 8,06 (s, 1H), 10,33 (s, 1H)
2		2(a)	A (i-PrOH/(i-Pr) <sub>2</sub> O = 1/1)	374,1	375,4	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,19 (dd, J=7,00 Гц, 3H), 4,21 (q, J=7,10 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,39-7,63 (m, 11H), 8,04 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,31 (s, 1H)
3		2(a)	A (EtOH 95°)	388,1	389,3	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,54 (d, J=6,95 Гц, 6H), 4,51-4,68 (m, J=7,00, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,32-7,72 (m, 11H), 8,04 (d, J=1,83 Гц, 1H), 10,31 (s, 1H)
4		2(a)	B (Es/AcOEt = 8/2)			DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,13 (t, J=6,94 Гц, 3H), 4,08 (q, J=6,72 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,30-7,67 (m, 10H), 8,07 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,34 (s, 1H)
5		2(a)	B (Es/AcOEt = 8/2)			DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,19 (t, J=7,10 Гц, 3H), 4,23 (q, J=7,27 Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,23-7,65 (m, 10H), 8,06 (d, J=1,98 Гц, 1H), 10,34 (s, 1H)
6		2(a)	B (Es/AcOEt = 7/3)			DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,18 (t, J=7,00 Гц, 3H), 4,19 (q, J=7,27 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,29-7,67 (m, 10H), 8,05 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,32 (s, 1H)
7		2(a)	B (Es/AcOEt = 9/1)			DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,08 (t, J=7,14 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 4,07 (q, J=7,03 Гц, 2H), 7,37-7,64 (m, 11H), 8,02 (d, J=1,39 Гц, 1H), 10,32 (s, 1H)
8		2(a)	B (Es/AcOEt = 9/1)	442,2	443,3	ХЛОРОФОРМ-d δ ppm 1,11-1,44 (m, 4H), 1,64-1,97 (m, 4H), 2,23-2,41 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 4,20 (tt, J=12,35, 3,65, 3,51 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,21-7,50 (m, 8H), 7,61 (d, J=8,77 Гц, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,05 Гц, 1H)

Продовження таблиці 1

Сполука	Структурна формула	Приклад	Очищення	Моноізотопна маса	LC/MS (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц)
9		2(b)	-	408,1	409,4	
10		2(b)	-	408,1	409,4	
11		2(b)	-	370,2	371,3	
12		2(c)	-	419,1	420,3	
13		2(c)	-	408,1	409,4	
14		2(c)		418,1	419,3	
15		2(c)		354,2	355,4	
16		2(c)		385,1	386,3	
17		2(d)	B CHCl <sub>3</sub> /MeOH / AcOH = 95/5/0,1	462,1	463,3	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,20 (t, J = 7,06 Гц, 3H), 4,21(q, J=6,86 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,37-7,61 (m, 7H), 7,70 (d, J=7,67 Гц, 1H), 7,98-8,07 (m, 2H), 8,17 (d, J=1,21 Гц, 1H), 10,42 (s, 1H), 13,46 (br, s, 1H)

Продовження таблиці 1

Сполука	Структурна формула	Приклад	Очищення	Моно-ізотопна маса	LC/MS (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц)
18		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,3	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,05 (t, J=7,05 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,95 (q, J=6,97 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,26-7,65 (m, 10H), 8,02 (d, J=1,57 Гц, 1H), 10,31 (s, 1H)
19		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,4	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,19 (dd, J=7,00 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,21 (q, J=6,94 Гц, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,20-7,67 (m, 10H), 8,03 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,32 (s, 1H)
20		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,2	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,18 (t, J=6,94 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,19 (q, J=6,94 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,28-7,63 (m, 10H), 8,02 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,31 (s, 1H)
21		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	418,1	419,4	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,19 (t, J=7,10 Гц, 3H), 1,37 (t, J=6,94 Гц, 3H), 4,10 (q, J=6,94 Гц, 2H), 4,13-4,23 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,24-7,77 (m, 8H), 8,01 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,30 (s, 1H)
22		2(e)	B (Es/AcOEt = 7/3)	480,2	481,4	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,19 (t, J=7,02 Гц, 3H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,25-7,64 (m, 13H), 8,00-8,03 (m, 1H), 10,30 (s, 1H)
23		2(e)	B (Es/AcOEt = 85/15)	430,2	431,5	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,22 (t, J=7,10 Гц, 3H), 1,35 (s, 9H), 4,20 (q, J=7,10 Гц, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,37-7,64 (m, 10H), 8,03 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,31 (s, 1H)
24		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	424,1	425,3	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,00 (t, J=7,10 Гц, 3H), 3,62-4,21 (m, 2H), 6,57 (d, J=0,66 Гц, 1H), 7,41-7,71 (m, 11H), 8,01-8,12 (m, 3H), 10,35 (s, 1H)
25		2(e)	B (Es/AcOEt 85/15)	422,1	423,2	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,14-1,22 (m, J=6,94, 6,94 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,21 (q, J=6,94 Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,36-7,62 (m, 9H), 8,04 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,33 (s, 1H)
26		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	442,1	443,3	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,20 (t, J=7,10 Гц, 3H), 4,25 (q, J=7,10 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,41-7,64 (m, 6H), 7,76-7,92 (m, 4H), 8,09 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,36 (s, 1H)
27		2(e)	B (Es/AcOEt = 7/3)	375,1	376,3	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,20 (t, J=7,10 Гц, 3H), 4,22 (q, J=7,05 Гц, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,41-7,64 (m, 7H), 8,00 (dt, J=8,09, 1,98, 1,82 Гц, 1H), 8,08 (t, J=1,88 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=4,62, 1,65 Гц, 1H), 8,78 (dd, J=2,31, 0,99 Гц, 1H), 10,35 (s, 1H)

Продовження таблиці 1

Сполука	Структурна формула	Приклад	Очищення	Моноізотопна маса	LC/MS (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц)
28		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	422,1	423,0	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,06 (t, J=7,10 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,94 (br, s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,30-7,63 (m, 9H), 8,04 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,32 (s, 1H)
29		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	402,1	403,3	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,18 (t, J=7,10 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,19 (q, J=6,94 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,21-7,63 (m, 9H), 8,02 (d, J=1,98 Гц, 1H), 10,30 (s, 1H)
30		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	404,1	405,4	DMSO-d <sub>6</sub> δ ppm 1,19 (t, J=7,10 Гц, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (q, J=6,94 Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,36-7,63 (m, 8H), 8,01 (d, J=1,65 Гц, 1H), 10,30 (s, 1H)

## ПРИКЛАД 3

## In vitro біологічна активність

Використовуване дослідження робить можливою оцінку інгібуючої здатності тестових сполук на вироблення PGE<sub>2</sub> та селективності по відношенню до вироблення PGF<sub>2α</sub>. Використовують клітинну лінію легеневої аденокарциноми людини A549, яка є особливо чутливою до стимулювання за допомогою про-запальних цитокінів, наприклад, IL-1β, та, у відповідь на це стимулювання, є особливо активною у виробленні та вивільненні двох протанодів: PGE<sub>2</sub> та PGF<sub>2α</sub> (Thoren S. Jakobsson P-J, 2000).

Зазначені клітини стимулюють за допомогою IL-1β (10 нг/мл) та одночасно обробляють тестовою сполукою впродовж 22 годин у прийнятному культуральному середовищі (DMEM - Дулбекко-модифіковане середовище Ігла), збагаченому 5 % телячою ембріональною сироваткою та L-

глутаміном (4 мМ кінцева) у інкубаторі при 37 °C та з CO<sub>2</sub> концентрацією 5 %.

Наприкінці інкубування, кількість PGE<sub>2</sub> та PGF<sub>2α</sub>, виробленого та вивільненого у надосадову рідину, досліджують, використовуючи EIA набір (вироблений та проданий Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA).

Використовувана порівняльна сполука являє собою індометацин при концентрації 10 нМ (Sigma-Aldrich), який являє собою нестероїдний протизапальний лікарський засіб, який інгібує у рівному ступені як PGE<sub>2</sub>, так і PGF<sub>2α</sub>.

Результати, виражені як відсоток інгібування вироблення PGE<sub>2</sub> та PGF<sub>2α</sub> при концентрації 10 мкм, представлені у Таблиці 2, у якій "на" (неактивний) позначає інгібуючу активність менше, ніж 20 %.

Таблиця 2

Сполука	% інгібування при 10 мкм	
	PGE <sub>2</sub>	PGF <sub>2α</sub>
1	63	на
2	76	на
3	91	34
4	72	на
5	91	36
6	82	на
7	90	39
9	100	на
10	76	на
12	75	на
13	100	36
16	74	на
18	66	на
19	87	43
20	75	на
21	66	на
22	79	на

Продовження таблиці 2

Сполука	% інгібування при 10 мкм	
	PGE <sub>2</sub>	PGF <sub>2α</sub>
24	79	на
25	89	на
28	65	на
29	91	на
30	75	на
Індометацин (10 нМ)	100	100

Для ілюстративних цілей, у Таблиці 3 порівнюються pIC<sub>50</sub> значення деякої кількості сполук даного винаходу, де pIC<sub>50</sub> являє собою від'ємний логарифм IC<sub>50</sub>, який, у свою чергу, являє собою концентрацію сполуки, яка інгібує вироблення

PGE<sub>2</sub> або PGF<sub>2α</sub> на 50 % по відношенню до клітин, які стимулюють, але не обробляють тією ж сполукою.

У Таблиці 3, "нв" означає, що параметр є невизначуваним.

Таблиця 3

Сполука	pIC <sub>50</sub>	
	PGE <sub>2</sub>	PGF <sub>2α</sub>
2	5,7	нв
6	5,8	нв
9	5,9	4,3
10	5,7	<4
13	6,1	нв
18	5,6	нв
19	6,0	4
20	5,5	<4
Індометацин	8,3	8,6

## ПРИКЛАД 4

In vivo біологічна активність

Тестову сполуку оцінюють у моделі викликаного оцтовою кислотою витягування у мишей (Stock J.L. et al., J. Clin. Inv. 2001,107:325-331). Зазначене дослідження робить можливою оцінку антиноцицептивної активності сполук даного винаходу у моделі запального болю.

Для дослідження використовують мишей CD-1 жіночої статі вагою 25-30 г.

Тварин обробляють внутрішньочеревинно тестовою сполукою (0,1-10 мг/кг), суспендованою у метилцелюлозі (МТС). Контрольних тварин обробляють тільки носієм (МТС) тим же шляхом.

Через 30 хвилин після обробки, тварини отримують внутрішньочеревинну ін'єкцію оцтової кислоти (0,7 об'єм/об'єм у фізіологічному розчині, 16 мкл/г маси тіла) для того, щоб викликати запальний біль та перевірити ефекти тестової сполуки на ноцицептивну відповідь.

Відразу після введення оцтової кислоти та впродовж наступних 20 хвилин, підраховують кількість витягувань, які являють собою параметр для оцінки ноцицептивної відповіді.

Як показано у Таблиці 4, сполука даного винаходу викликає, дозо-залежним способом, зменшення у кількості витягувань впродовж 20 хвилин після введення оцтової кислоти, у порівнянні з тваринами, яких обробляли тільки МТС.

Таблиця 4

Обробка	Доза (мг/кг)	Кількість витягувань	% інгібування
Носій	-	52	-
Сполука 2	0,1	38	27
	1	36	31
	10	25	52

## ПРИКЛАД 5

Селективність між ізоформами PGES

Використовуване дослідження робить можливою оцінку здатності сполук даного винаходу інгібувати вироблення PGE<sub>2</sub> у клітинній лінії лімфоми людини U-937, яка переважно експресує ферментативну ізоформу (сPGES), яка відповідає за вироблення PGE<sub>2</sub> при основних умовах, за відсутності про-запального стимулювання. Зазначена

ферментативна форма відрізняється від форми, що переважно експресується у A549 клітинах (mPGES-1) після про-запального стимулювання.

Відсутність інгібуючої активності по відношенню до PGE<sub>2</sub> у цій клітинній моделі забезпечує селективність сполуки у порівнянні з ферментативною формою, яка відповідає за вироблення PGE<sub>2</sub> у присутності запального стимулювання.

Результати, виражені як відсоток інгібування вироблення PGE<sub>2</sub>, представлені у Таблиці 5, у якій "на" (неактивна) позначає інгібуючу активність менше ніж 20 %. Використовувана порівняльна спо-

лука являє собою індометацин при концентрації 10 нМ.

Знайдено, що сполуки даного винаходу не значно інгібують вироблення PGE<sub>2</sub>, головним чином через дію cPGES.

Таблиця 5

Сполука	% інгібування при 10 мкМ
	PGE <sub>2</sub>
2	на
6	на
9	на
10	22
13	30
18	на
19	на
20	на
Індометацин (10 нМ)	78