



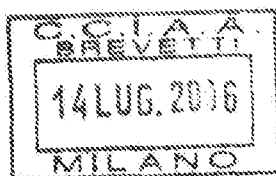
MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102006901432224
Data Deposito	14/07/2006
Data Pubblicazione	14/01/2008

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSTO 2-ARILINDOLICO SOSTITUITO IN POSIZIONE 5, COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CHE LO COMPRENDE NONCHE' COMPOSTI INTERMEDI E PROCEDIMENTO PER PREPARARLO.



Dr. Massimo MARCHI

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5, composizione farmaceutica che lo comprende, nonché composti intermedi e procedimento per prepararlo"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.*

inventori: Maria Alessandra Alisi, Nicola Cazzolla, Barbara Garofalo, Guido Furlotti, Caterina Maugeri, Rosella Ombrato, Isabella Coletta, Lorenzo Polenzani, Giorgina Mangano, Beatrice Garrone, Angelo Guglielmotti

***** 

La presente invenzione riguarda un composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5, una composizione farmaceutica che lo comprende, nonché composti intermedi ed un procedimento per prepararlo.

Più in particolare, la presente invenzione riguarda un composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5 dotato di attività inibitrice nei confronti di mPGES-1.

È noto che le prostaglandine (PG) sono acidi grassi ossigenati sintetizzati e rilasciati nello spazio extracellulare, quindi nel plasma, urine ed altri fluidi biologici.

Esse sono importanti bioregolatori, ma anche mediatori dell'infiammazione che modulano le reazioni intracellulari e la comunicazione intercellulare.

Le prostaglandine E₂ (PGE₂) hanno un ruolo fisiologico importante regolando la funzione renale, l'omeostasi vascolare, il rimodellamento dell'osso, l'induzione della febbre, la funzione gastrointestinale, la gra-

vidanza. Accanto a queste funzioni fisiologiche le PGE_2 si comportano come un potente mediatore dell'infiammazione acuta (inducendo iperalgesia, vasodilatazione, fuoriuscita dei fluidi dai vasi, Vane J.R. and Botting R.M. 1997 "Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action" *Inflamm. Res.*, 47 (2): S78) e cronica. Infatti, le PGE_2 risultano particolarmente abbondanti in patologie infiammatorie articolari. Le PGE_2 svolgono un ruolo anche nel dolore e sono un potente agente piretico (Ayoub S.S. et al. 2004 "Acetaminophen-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_2 - synthesizing enzymes in fever: differential transcriptional regulation", *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R1104-R1117).

L'enzima responsabile della sintesi di PGE_2 è la prostaglandin E synthase (PGES), che converte l'endoperossido PGH_2 , formato dall'acido arachidonico per azione delle cicloossigenasi, in PGE_2 . L'attività di PGES è stata ritrovata sia nella frazione citosolica che in associazione a membrane in vari tipi cellulari.

Sono state identificate tre forme enzimatiche (Kudo I. et al. 2005 "Prostaglandin E synthase, a terminal enzyme for prostaglandin E_2 biosynthesis", *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 38, 633-638); tra queste la PGES-1 microsomiale (mPGES-1) è un enzima di membrana che richiede glutatione come cofattore essenziale per la sua attività.

L'espressione di mPGES-1 è indotta da stimoli proinfiammatori come $\text{IL-1}\beta$, LPS (*Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:7220,1999). Essa è co-localizzata insieme alla COX-2 sul reticolo endoplasmatico e sull'involucro nucleare (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 E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 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). Anche se i due enzimi (COX-2 e mPGES-1) mostrano un legame funzionale ed una co-espressione, la loro velocità di induzione differisce in alcuni sistemi cellulari indicando distinti meccanismi regolatori di induzione (J. Immunol. 167: 469, 2001).

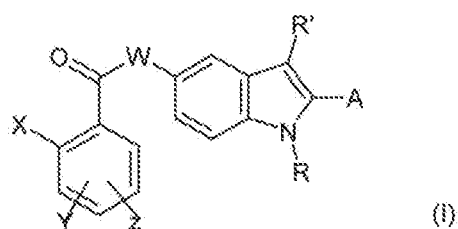
Farmaci che inibiscono l'enzima COX-2 si sono mostrati efficaci nell'alleviare l'infiammazione ed il dolore in patologie infiammatorie croniche come l'artrite, ma un loro uso prolungato può indurre danni tissutali causati da una sovrapproduzione di citochine, come ad esempio TNF α e IL-1 β (Stichtenoth D.O. 2001 "Microsomal prostaglandin E synthase is regulated by proinflammatory cytokines and glucocorticoids in primary rheumatoid synovial cells" J. Immunol. 167: 469). Inoltre, l'uso prolungato di questi farmaci è associato ad effetti collaterali a livello cardiovascolare. Ciò ha portato al ritiro dal mercato di alcuni inibitori selettivi della COX-2 e ad una revisione delle indicazioni dell'intera classe di questi farmaci.

Ricerche recenti mirano a superare gli effetti collaterali dei COX-2 inibitori attraverso lo studio di inibitori di mPGES-1 nell'intento di sviluppare farmaci attivi nel trattamento dell'infiammazione e del dolore.

Inoltre, molti studi hanno evidenziato che le PGE_2 sono un fattore di progressione dei tumori (Castellone M. D. et al. 20 05 "Prostaglandin E_2 promotes colon cancer growth through a novel Gs-Axin-B-catenin", Science 310, 1504-1510; Mehrotra S., et al. 2006 "Microsomal prostaglandin E_2 in breast cancer: a potential target for therapy", J. Pathol. 208(3): 356-63; Nakano et al. 2006 "Induction of macrophagic prostaglandin E_2 synthesis by glioma cells" J. Neurosurgery 104(4), 574-582) intervenendo nei processi di angiogenesi, proliferazione e migrazione delle cellule. FANS e COX-2 selettivi inoltre risultano inibire diversi tipi di tumori tra cui tumori colonrettali, esofagei, mammari, polmonari e della vescica attraverso l'inibizione delle PGE_2 . Le PGE_2 derivate dalla COX-2 inducono crescita tumorale attraverso il legame ai propri recettori e l'attivazione di segnali di controllo della proliferazione cellulare, della migrazione, dell'apoptosi, e dell'angiogenesi (Wang D. et al. 2006 "Prostaglandin and cancer" Gut. 55 (1):115-22; Han C. et al. 2006 "Prostaglandin E_2 receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells", Journal of Cellular Physiology 207: 261-270).

Ora è stato trovato un composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5 dotato di attività inibitrice selettiva nei confronti di mPGES-1.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda un Composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5 di Formula (I):



dove

X è un atomo d'alogeno od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, ciano, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile o C₁-C₃alchilfenile;

Y e Z uguali o diversi tra loro, sono un atomo di H o d'alogeno, od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile, COOH, C₁-C₃alchilCOOH, C₂-C₃alchenilCOOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

W è un atomo di O od un gruppo CH₂ o NH;

R è un atomo d'idrogeno od un gruppo C₁-C₆alchile o C₃-C₇cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;

R' è un atomo di H od un gruppo C₁-C₆alchile, o C₃-C₇cicloalchile eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;

A è un gruppo fenile, naftile o piridina eventualmente sostituito da 1 a 3 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, C₁-C₆alchile, eventualmente sostituito da 1 a 3 gruppi idrossi, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, benzilossi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, C₁-C₆alchilCOOH, C₂-C₆alchenilCOOH, fenile o C₁-C₃alchilfenile, dove, a loro volta,

R₁ ed R₂, uguali o diversi fra di loro, sono C₁-C₃ alchile;

ed i suoi sali di addizione fisiologicamente accettabili, stereoisomeri, enantiomeri, idrati, solvati e forme polimorfe.

La catena dei vari gruppi alchilici eventualmente presenti nel Composto di Formula (I) può essere sia lineare che ramificata.

Nel caso di alcuni sostituenti, il Composto di Formula (I) secondo la presente invenzione può avere un atomo di carbonio asimmetrico e presentarsi così sotto forma di stereoisomeri ed enantiomeri. Tipici esempi di tali sostituenti sono butan-2-olo, 2-metilbutil, acido 2-butenico, acido 2-metilpropanoico, pentan-1,2-diolo.

Preferibilmente l'alogeno è bromo, cloro o fluoro.

Significati preferiti di X sono alogeno, C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ciano e C₁-C₃alcossi. Significati particolarmente preferiti di X sono Cl, Br, F, trifluorometile e nitro.

Significati preferiti di Y e Z sono H, alogeno, nitro, COOH, C₁-C₃alchile, trifluorometile e C₁-C₃alcossi. Significati particolarmente preferiti di Y e Z sono Cl, Br, F, trifluorometile, nitro, COOH, metile, etile, metossi ed etossi.

Significati preferiti di R sono metile, etile, propile, isopropile e cicloesile.

Significati preferiti di R' sono H, metile, etile, propile, isopropile e cicloesile.

Significati preferiti di A sono fenile, naftile e piridina eventualmente sostituiti da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, C₁-C₃alchile, C₁-C₃alcossi e benzilossi.

Un primo significato particolarmente preferito di A è fenile eventualmente sostituito da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.

Un secondo significato particolarmente preferito di A è naftile eventualmente sostituito da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.

Un terzo significato particolarmente preferito di A è piridina eventualmente sostituita da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.

A seconda della natura dei sostituenti, il Composto di Formula (I) può formare sali di addizione con basi od acidi organici od inorganici fisiologicamente accettabili.

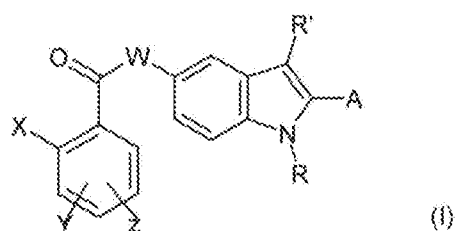
Tipici esempi di adatti acidi inorganici fisiologicamente accettabili sono l'acido cloridrico, bromidrico, solforico, fosforico e nitrico.

Tipici esempi di adatti acidi organici fisiologicamente accettabili sono l'acido acetico, ascorbico, benzoico, citrico, fumarico, lattico, maleico, metansulfonico, ossalico, paratoluensolfonico, succinico, tannico e tartarico.

Tipici esempi di adatte basi inorganiche fisiologicamente accettabili sono: ammonio, calcio, magnesio, sodio e potassio.

Tipici esempi di adatte basi organiche fisiologicamente accettabili sono: arginina, betaina, caffeina, colina, N,N-dibenziletilendiammina, dietilammina, 2-dietilamminoetanolo, 2-dimetilamminoetanolo, etanolammina, etilenediammina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucammina, glucammina, glucosammina, istidina, N-(2-idrossietil)piperidina, N-(2-idrossietil)pirrolidina, isopropilammina, lisina, metilglucammina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilammina, trimetilammina, tripropilammina e trometamina.

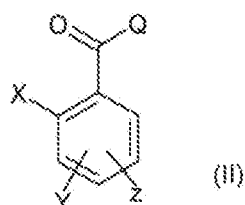
In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda un procedimento per preparare un Composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5 di Formula (I):



dove A, X, Y, Z, W, R ed R' hanno i significati indicati più sopra,

ed i suoi sali di addizione fisiologicamente accettabili, stereoisomeri, enantiomeri, idrati, solvati e forme polimorfe.

a) facendo reagire un Composto di Formula (II):

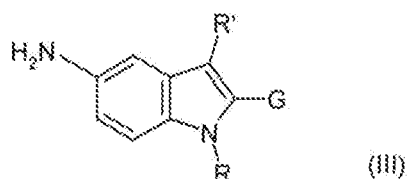


dove

X, Y e Z hanno i significati indicati più sopra, e

Q è un atomo d'alogeno od un gruppo idrossi,

con un Composto di Formula (III):

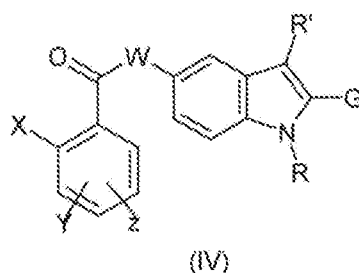


dove

R ed R' hanno i significati indicati più sopra, e

G ha gli stessi significati di A od è un atomo d'idrogeno,

a dare un Composto di Formula (IV):



dove

X, Y, Z, W, G, R ed R' hanno i significati indicati più sopra,

e

- b) quando G è H, facendo reagire il Composto di Formula (IV) con un Composto di Formula (V):



dove

I è un atomo di iodio, ed

A ha i significati indicati più sopra,

a dare il Composto di Formula (I), e

- c) formando, se lo si desidera, un suo sale di addizione fisiologicamente accettabile del Composto di Formula (IV) della fase (a) in cui G è diverso da H o del Composto di Formula (I) della fase (b).

Chiaramente, il Composto di Formula (IV) in cui G è diverso da H non è altro che il Composto di Formula (I). Pertanto, nella suddetta fase (c) si ottiene sempre un suo sale di addizione fisiologicamente accettabile del Composto di Formula (I) della presente invenzione.

Secondo una prima forma di realizzazione la suddetta fase (a) viene condotta facendo reagire un Composto di Formula (II) in cui Q è Cl con un'ammina di Formula (III) in presenza di un'adatto accettore di acidi

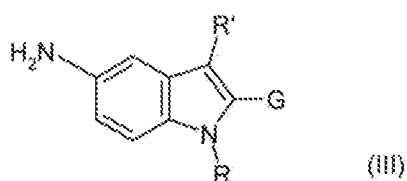
secondo tecniche convenzionali.

Secondo una seconda forma di realizzazione la suddetta fase (a) viene condotta facendo reagire un Composto di Formula (II) in cui Q è OH con un'ammina di Formula (III) in presenza di un'adatto condensante secondo tecniche convenzionali.

La reazione della suddetta fase (b) fra un Composto di Formula (IV) in cui G è H ed un arilioduro di Formula (V) viene anch'essa condotta secondo tecniche convenzionali.

I Composti Intermedi di Formula (III) sono nuovi.

Secondo un suo terzo aspetto, la presente invenzione riguarda anche un Composto di Formula (III):



in cui

R è un gruppo C₁-C₆alchile o C₃-C₇cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;

R' è un atomo di H od un gruppo C₁-C₆alchile, o C₃-C₇cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi

G è un gruppo fenile, naftile o piridina eventualmente sostituito da 1 a 3 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, C₁-C₆alchile, eventualmente sostituito da 1 a 3 gruppi idrossi, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, benzilossi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃,

NHSO_2CH_3 , POR_1R_2 , OPOR_1R_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alchilCOOH}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alchenilCOOH}$, fenile o $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alchilfenile}$,

dove, a loro volta,

R_1 ed R_2 , uguali o diversi fra di loro, sono $\text{C}_1\text{-C}_3$ alchile;

a condizione, tuttavia, che G non sia un gruppo fenile non sostituito quando R è metile ed R' è H.

Significati preferiti di R sono metile, etile, propile, isopropile e cicloesile.

Significati preferiti di R' sono H, metile, etile, propile, isopropile e cicloesile.

Un primo significato particolarmente preferito di A è fenile sostituito da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.

Un secondo significato particolarmente preferito di A è naftile eventualmente sostituito da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.

Un terzo significato particolarmente preferito di A è piridina eventualmente sostituita da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.

Le indagini sulle proprietà biologiche del Composto di Formula (I) secondo la presente invenzione hanno dimostrato che esso è dotato di una inattesa proprietà selettiva nell'inibire la mPGES-1 e di una marcata attività antinocicettiva nel dolore infiammatorio.

In un suo quarto aspetto, la presente invenzione riguarda quindi una composizione farmaceutica contenente una quantità efficace di un Composto di Formula (I), o di un suo sale di addizione fisiologicamente accettabile, stereoisomero, enantiomero, idrato, solvato o una sua forma polimorfa, ed

almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

Nella presente descrizione e nelle rivendicazioni il termine "quantità efficace" si riferisce ad una quantità che dà un miglioramento valutabile di almeno un sintomo o parametro di uno specifico disturbo.

La composizione farmaceutica secondo la presente invenzione sarà utilizzata nel trattamento o la prevenzione di disturbi associati con la produzione di prostaglandina E_2 (PGE_2) quali, ad esempio, processi infiammatori, dolori, tumori, disturbi neurodegenerativi ed aterosclerosi.

Vantaggiosamente, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione sarà utilizzata nel trattamento del dolore in patologie infiammatorie croniche come l'artrite, o di tumori, particolarmente di tumori colonrettali, esofagei, mammari, polmonari e della vescica.

Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione vengono preparate sotto forma di adatte forme di dosaggio comprendenti una dose efficace di almeno un Composto di Formula (I) o di un suo sale di addizione fisiologicamente accettabile, stereoisomero, enantiomero, idrato, solvato o una sua forma polimorfa, ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile, ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le compresse, le capsule, le compresse rivestite, i granuli, le soluzioni e gli sciroppi per somministrazione orale; le creme, gli unguenti ed i cerotti medicati per somministrazione topica; le supposte per somministrazione rettale e le soluzioni sterili per somministrazione per via iniettabile, aerosolica od oftalmica.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali

come: conservanti stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromi e simili.

Se richiesto da particolari terapie, la composizione farmaceutica della presente invenzione può contenere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di Composto di Formula (I) o di un suo sale di addizione fisiologicamente accettabile, stereoisomero, enantiomero, idrato, solvato o una sua forma polimorfa, ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il tipo di malattia da trattare, la severità della malattia, il peso corporeo del paziente, la forma di dosaggio, la via di somministrazione prescelta, il numero di somministrazioni giornaliere e l'efficacia del Composto di Formula (I) prescelto. Tuttavia, la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente, la quantità di Composto di Formula (I) o di un suo sale di addizione fisiologicamente accettabile, stereoisomero, enantiomero, idrato, solvato o una sua forma polimorfa, ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione sarà tale da assicurare un livello di somministrazione compreso fra 0,0001 e 100 mg/Kg/giorno. Ancor più preferibilmente, fra 0,01 e 10 mg/Kg/giorno.

Chiaramente le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione non devono necessariamente contenere l'intera quantità del Composto di Formula (I) perché detta quantità efficace può essere raggiunta mediante

somministrazione di una pluralità di dosi della composizione farmaceutica della presente invenzione.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare ulteriormente l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

ESEMPIO 1

Preparazione di Composti Intermedi

a) 1-metil-2-fenil-1H-indol-5-ammina

Ad una soluzione di 2-fenil-5-nitroindolo (preparato come descritto in J. Org. Chem. (1966), 31(1), 65-9) (1 g; 4,2 mmoli) in DMF (10 ml) è stato aggiunto idruro di sodio (sospensione al 50%) (0,20 g; 4,2 mmoli); la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti.

Alla miscela così ottenuta è stato quindi aggiunto goccia a goccia iodometano (0,60 g; 4,2 mmoli) disciolto in DMF (10 ml) ed è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 18 ore. Poi, la miscela è stata versata in acqua (50 ml) ed estratta con acetato di etile (2 X 50 ml).

Le fasi organiche sono state riunite, anidificate su Na_2SO_4 e la soluzione evaporata a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (eluente esano: acetato di etile 7:3) a dare 1 g di 1-metil-5-nitro-2-fenil-1H-indolo che è stato utilizzato nella successiva reazione senza ulteriore purificazione.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,83 (s, 3 H) 6,88 (d, $J=0,70$ Hz, 1

H) 7,47 - 7,68 (m, 5 H) 7,73 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H) 8,08 (dd, $J=9,06$, 2,34 Hz, 1 H) 8,59 (d, $J=2,05$ Hz, 1 H)

Ad una sospensione di 1-metil-5-nitro-2-fenil-1H-indolo (1 g; 4 mmoli) in etanolo 95° (100 ml) è stato aggiunto Pd/C al 10% (0,1 g; 0,1 mmoli) e la miscela è stata sottoposta ad idrogenazione in un idrogenatore PARR (30 psi) per 4 ore.

La miscela di reazione è stata filtrata e la soluzione è stata evaporata a pressione ridotta a dare 1-metil-2-fenil-1H-indol-5-ammina (0,8 g) che è stata utilizzata senza ulteriore purificazione.

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

b) 1-etil-2-fenil-1H-indol-5-ammina

È stato utilizzato il procedimento precedentemente descritto nell'Esempio 1a) solo che è stato utilizzato iodoetano in luogo di iodometano.

1-etil-5-nitro-2-fenil-1H-indolo: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (t, $J=7,16$ Hz, 3 H) 4,30 (q, $J=7,16$ Hz, 2 H) 6,83 (d, $J=0,58$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 5 H) 7,77 (d, $J=9,21$ Hz, 1 H) 8,07 (dd, $J=9,21$, 2,34 Hz, 1 H) 8,58 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H).

1-etil-2-fenil-1H-indol-5-ammina: ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM - d) δ ppm 1,28 (t, $J=6,94$ Hz, 3 H) 3,59 (br, s, 2 H) 4,13 (q, $J=7,16$ Hz, 2 H) 6,37 (d, $J=0,73$ Hz, 1 H) 6,82 (dd, $J=8,48$, 2,19 Hz, 1 H) 7,09 (d, $J=1,90$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,54 (m, 5 H).

c) 1-isopropil-2-fenil-1H-indol-5-ammina

È stato utilizzato il procedimento precedentemente descritto in a) solo che

è stato utilizzato isopropilbromuro in luogo di iodometano.

1-isopropil-5-nitro-2-fenil-1H-indolo:

Massa monoisotopica = 280,1; LC/MS (M+H)⁺=281,2

d) 1-etil-2-(2-fluorofenil)-1H-indol-5-ammina

Ad una sospensione contenente di acetato di cesio anidrificato sotto vuoto per una notte a 140°C (3,6 g; 19 mmoli) in N,N-dimetilacetammide (DMA, 5 ml), in atmosfera inerte, sono stati aggiunti palladio acetato (12 mg; 0,05 mmoli), trifenilfosfina (55 mg; 0,21 mmoli), 1-etil-5-nitro-1H-indolo (2 g; 10 mmoli) (preparato come descritto in Bioorg. Med Chem. 13 (2005), 3531-3541) e 1-iodio-2-fluorobenzene (2,53 g; 11 mmoli).

La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a 140°C in atmosfera inerte per 18 ore. Poi è stata portata temperatura ambiente, è stato aggiunto diclorometano (50 ml) e la miscela così ottenuta è stata filtrata sotto vuoto su celite.

La soluzione organica è stata trasferita in un imbuto separatore, lavata con H₂O (2 x 50 ml) ed anidrificata su Na₂SO₄.

Il solvente organico è stato evaporato a pressione ridotta ed il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice a dare 1-etil-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-1H-indolo (0,7 g) che è stato utilizzato senza ulteriori purificazioni.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (t, *J*=7,16 Hz, 3 H) 4,18 (q, *J*=7,02 Hz, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,70 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=9,06 Hz, 1 H) 8,10 (dd, *J*=9,06, 2,34 Hz, 1 H) 8,62 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H)

Ad una sospensione contenente 1-etil-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-1H-indolo (0,78 g; 2,75 mmoli) in etanolo 95° (100 ml) è stato aggiunto Pd/C al 10%

(0,1 g; 0,1 mmoli) e la miscela è stata sottoposta ad idrogenazione in un idrogenatore PARR (30 psi) per 4 ore. La miscela è stata filtrata e la soluzione è stata evaporata a pressione ridotta a dare 1-etil-2-(2-fluorofenil)-1H-indol-5-ammina (0,8 g) che è stata utilizzata senza ulteriore purificazione.

e) 1-etil-2-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-ammina

È stato utilizzato il procedimento precedentemente descritto nell'Esempio 1d) solo che è stato utilizzato 3-fluoro-1-iodobenzene in luogo di 1-iodio-2-fluorobenzene.

1-etil-2-(3-fluorofenil)-5-nitro-1H-indolo: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20 (t, $J=7,16$ Hz, 3 H) 4,32 (q, $J=7,31$ Hz, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 1 H) 7,79 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H) 8,09 (dd, $J=9,06$, 2,34 Hz, 1 H) 8,59 (d, $J=2,05$ Hz, 1 H).

f) 1-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-5-ammina

È stato utilizzato il procedimento precedentemente descritto nell'Esempio 1d) solo che è stato utilizzato 4-fluoro-1-iodobenzene in luogo di 1-iodio-2-fluorobenzene.

1-etil-2-(4-fluorofenil)-5-nitro-1H-indolo: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,19 (t, $J=7,16$ Hz, 3 H) 4,28 (q, $J=7,02$ Hz, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,77 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H) 8,07 (dd, $J=9,35$, 2,34 Hz, 1 H) 8,58 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H)

1-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-5-ammina: ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ ppm 1,24 (t, $J=7,16$ Hz, 3 H) 4,08 (q, $J=7,16$ Hz, 2 H) 6,33 (s, 1 H) 6,94 (dd, $J=8,55$, 2,27 Hz, 1 H) 7,09 - 7,25 (m, 4 H) 7,41 (dd, $J=8,77$, 5,41 Hz, 2 H)

g) 1-etil-3-metil-2-fenil-1H-indol-5-ammina

È stato utilizzato il procedimento precedentemente descritto nell'Esempio 1a) solo che è stato utilizzato 2-fenil-3-metil-5-nitroindolo (preparato come descritto in Tetrahedron 1965, Vol. 21, 823-829) e iodoetano in luogo di 2-fenil-5-nitroindolo e iodometano.

1-etil-3-metil-5-nitro-2-fenil-1H-indolo: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (t, $J=7,10$ Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 4,16 (q, $J=7,27$ Hz, 2 H) 7,44 - 7,63 (m, 5 H) 7,71 (d, $J=9,25$ Hz, 1 H) 8,07 (dd, $J=9,25, 2,31$ Hz, 1 H) 8,53 (d, $J=2,31$ Hz, 1 H).

1-etil-3-metil-2-fenil-1H-indol-5-ammina: ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,17 (t, $J=7,16$ Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 3,35 (br. s, 2 H) 4,00 (q, $J=7,16$ Hz, 2 H) 6,76 (dd, $J=8,48, 2,19$ Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=1,75$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=8,33$ Hz, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 5 H).

h) 5-ammino-2-fenil-1-cicloesilindolo

Ad una sospensione di acetato di cesio anidrificato sotto vuoto per una notte a 140°C (1,8 g; 9,5 mmoli) in N,N dimetilacetammide (5 ml), in atmosfera inerte, sono stati aggiunti palladio acetato (6 mg; 0,05 mmoli), trifenilfosfina (28 mg; 0,1 mmoli), 1-cicloesilindolo (preparato come descritto in Synthesis 1977, 5, 335-336) (1 g; 5 mmoli) e 1-iodio-4-metilbenzene (1,26 g; 6 mmoli).

La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a 140°C in atmosfera inerte per 18 ore. Poi è stata portata a temperatura ambiente ed è stato aggiunto diclorometano (50 ml). La miscela di reazione è filtrato sotto vuoto su celite. Il filtrato è stato trasferito in un imbuto separatore, la fase organica è stata lavata con H_2O (2 x 50 ml) ed anidrificata su Na_2SO_4 .

Il solvente organico è stato evaporato a pressione ridotta ed il residuo è

stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (esano : acetato di etile = 97 : 3) a dare 1-cicloesil-2-(4-metilfenil)-1H-indolo (200 mg) che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1,13 - 1,98 (m, 8 H) 2,25 - 2,41 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 4,21 (tt, $J=12,42$, 3,80 Hz, 1 H) 6,42 (br. s., 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,15 (ddd, $J=7,90$, 7,20, 1,30 Hz, 1 H) 7,22 - 7,35 (m, 4 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H)

Ad una soluzione di 1-cicloesil-2-(4-metilfenil)-1H-indolo (100 mg, 0,3 mmoli) in 2 ml di H_2SO_4 concentrato a 5°C è stata aggiunta, goccia a goccia, una soluzione di NaNO_3 (34 mg; 0,4 mmoli) in H_2SO_4 (1 ml).

Terminata l'aggiunta, la miscela è stata lasciata sotto agitazione a 5°C per 10 minuti. Poi è stata versata in H_2O e ghiaccio (10 ml) ed il solido formatosi è stato filtrato e purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (esano : acetato di etile = 99 : 1) a dare 1-cicloesil-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-indolo (45 mg) che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1,15 - 1,42 (m, 4 H) 1,64 - 2,01 (m, 4 H) 2,16 - 2,41 (m, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 4,24 (tt, $J=12,42$, 3,80 Hz, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 4 H) 7,64 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H) 8,06 (dd, $J=9,35$, 2,34 Hz, 1 H) 8,54 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H).

Ad una sospensione di 1-cicloesil-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-indolo (45 mg; 0,13 mmoli) in etanolo assoluto (5 ml) è stato aggiunto cloruro stannoso diidrato (152 mg; 0,67 mmoli) e la miscela è stata lasciata sotto agitazione a 70°C per 18 ore. La miscela di reazione è stata portata a temperatura ambiente, poi è stata versata in H_2O e ghiaccio (20 ml) ed è stato aggiunto NaHCO_3 (soluzione satura) fino a $\text{pH} = 8$ e la miscela è stata lasciata sotto

agitazione per 20 minuti.

Poi la miscela è stata versata in un imbuto separatore ed estratta con acetato di etile (2 x 30 ml). Le fasi organiche sono state riunite, anidificate su Na_2SO_4 ed il solvente è stato evaporato a pressione ridotta a dare 5-ammino-2-(4-metilfenil)-1-cicloesilindolo (30 mg) che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione.

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 - d) δ ppm 1,12 - 1,42 (m, 4 H) 1,62 - 1,94 (m, 4 H) 2,17 - 2,38 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 4,05 - 4,20 (m, 1 H) 4,23 (br. s., 2 H) 6,25 (s, 1 H) 6,69 (dd, $J=8,62$, 2,19 Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 4 H) 7,45 (d, $J=8,77$ Hz, 1 H)

i) 2-cloro-N-(1-etil-1H-indol-5-il)benzammide

Ad una soluzione di 1-etil-1H-indol-5-ammina (preparata come descritto in Bioorg. Med. Chem. 13 (2005), 3531-3541) (27 g; 170 mmoli) in diclorometano (300 ml), è stata aggiunta N,N-diisopropiletilendiammina (26,1 g; 202 mmoli) e poi è stato aggiunto, goccia a goccia, 2-clorobenzoilcloruro (35,4 g; 202 mmoli) sciolto in diclorometano (50 ml).

Terminate le aggiunte la miscela è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. Poi è stata aggiunta acqua (400 ml) e la fase organica è stata separata ed anidrificata su Na_2SO_4 .

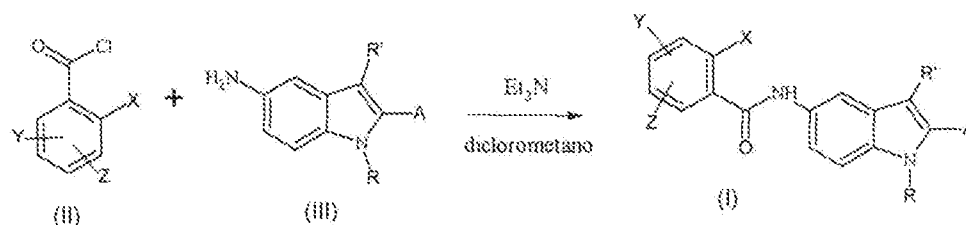
La soluzione organica è stata evaporata a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto è stato purificato mediante cristallizzazione con acetato di etile a dare il prodotto desiderato (37 g).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 (t, $J=7,27$ Hz, 3 H) 4,19 (q, $J=7,05$ Hz, 2 H) 6,41 (dd, $J=2,97$, 0,66 Hz, 1 H) 7,34 - 7,60 (m, 7 H) 8,00 (d, $J=1,32$ Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

ESEMPIO 2

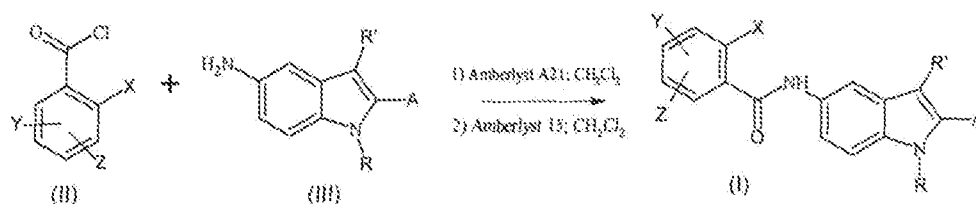
Preparazione di Composti dell'Invenzione

a) esempio di una prima variante del procedimento di preparazione:



Ad una soluzione di un 5-amminoindolo (III) (2 mmoli) in diclorometano (10 ml) è stata aggiunta trietilammina (2,2 mmoli) e poi, goccia a goccia, un cloruro acilico (II) (2,2 mmoli) sciolto in diclorometano (10 ml). Terminate le aggiunte la miscela è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Poi è stata aggiunta acqua (50 ml) e la fase organica è stata separata ed anidrificata su Na_2SO_4 . La soluzione è stata evaporata a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto è stato purificato a dare il Composto (I) dove X, Y, Z, R, R' ed A hanno i significati indicati più sopra.

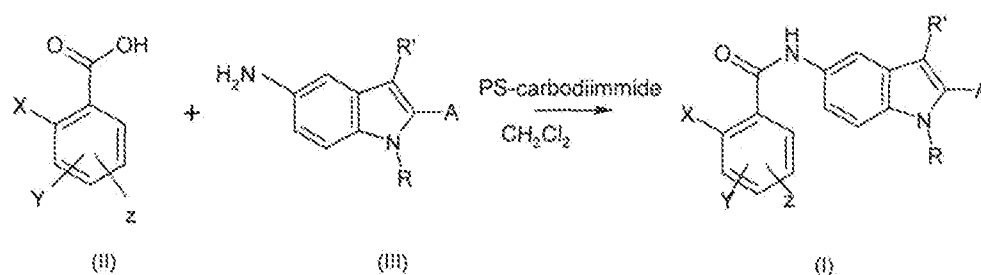
b) esempio di una seconda variante del procedimento di preparazione:



Ad una sospensione di un 5-amminoindolo (III) (0,9 mmoli) sono stati aggiunti una resina Amberlyst A21 (0,9 g) in diclorometano (3 ml) ed un cloruro acilico (II) (0,28 mmoli) in diclorometano (3 ml). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 20 ore. Poi la resina Amberlyst A21 è stata

allontanata per filtrazione e lavata con diclorometano (5 ml). Le fasi organiche sono state riunite, diluite con dimetilformammide (1 ml) e poste sotto agitazione con una resina Amberlyst 15 (0,9 g) per 5 ore. Questo trattamento è stato ripetuto per 2 volte. La resina Amberlyst 15 è stata allontanata per filtrazione e la soluzione è stata evaporata in centrifuga a dare il Composto (I) dove X, Y, Z, R, R' ed A hanno i significati indicati più sopra.

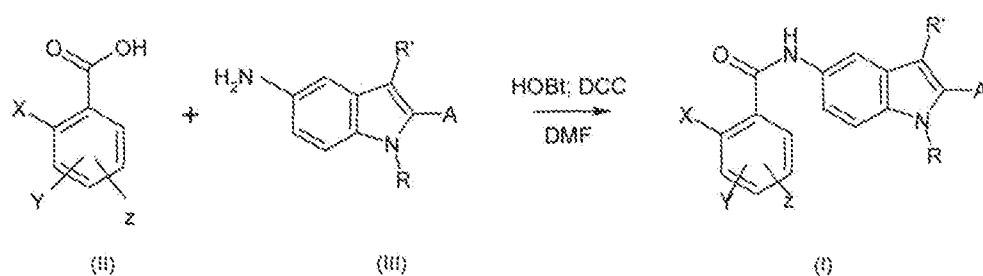
c) esempio di una terza variante del procedimento di preparazione:



In atmosfera inerte, un acido benzoico (II) (0,67 mmoli) ed un 5-amminoindolo (III) (0,45 mmoli) sono stati sciolti in diclorometano (8 ml) e dimetilformammide (0,8 ml). Dopo aver lasciato la miscela sotto agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti primi, è stata aggiunta la resina PS-Carbodiimide (0,73 g).

Dopo aver lasciato la miscela di reazione sotto agitazione per 20 ore, la resina è stata allontanata per filtrazione e lavata con diclorometano (2 x 5 ml). La soluzione è stata evaporata in centrifuga a dare il Composto (I) dove X, Y, Z, R, R' ed A hanno i significati indicati più sopra.

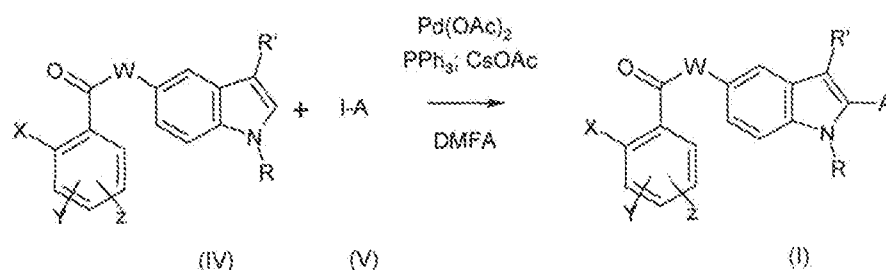
d) esempio di una quarta variante del procedimento di preparazione:



Ad una soluzione di un acido benzoico (II) (10 mmoli) in dimetilformammide (40 ml), sotto agitazione a 0°C, sono stati aggiunti 1-idrossibenzo-triazolo (HOBt) (10 mmoli) e dicicloesilcarbodiimmide (DCC) (10 mmoli). La miscela è stata lasciata sotto agitazione a 0°C per 30 minuti ed è stato aggiunto un 5-amminoindolo (III) (9 mmoli) disciolto in dimetilformammide (20 ml).

La miscela è stata lasciata sotto agitazione a 0°C per ulteriori 30 minuti ed a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela è stata filtrata, è stato aggiunto acido cloridrico 2N fino a pH 2, ed il precipitato formatosi è stato filtrato e purificato a dare il Composto (I) dove X, Y, Z, R, R' ed A hanno i significati indicati più sopra.

e) esempio di una quinta variante del procedimento di preparazione:



Ad una sospensione di acetato di cesio anidrificato sotto vuoto per una notte a 140°C (6,02 mmoli) in N,N-dimetilacetammide (DMA) (3 ml), in atmosfera inerte, sono stati aggiunti palladio acetato (0,017 mmoli), trifenilfosfina (0,067 mmoli), indolo (V) (3,35 mmoli) ed un aril ioduro (V)

(3,68 mmoli).

La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a 140°C in atmosfera inerte per 18 ore. La miscela di reazione è stata portata a temperatura ambiente, è stato aggiunto diclorometano (50 ml) ed è stata filtrata sotto vuoto su celite. La soluzione organica filtrata è stata trasferita in un imbuto separatore. La fase organica è stata lavata con H₂O (2 x 50 ml), anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata a pressione ridotta.

Il residuo è stato purificato a dare dare il Composto (I) dove X, Y, Z, R, R' ed A hanno i significati indicati più sopra.

Sono così stati preparati i composti di Formula (I) mostrati nella seguente Tabella 1, dove

Purificazione A = cristallizzazione

Purificazione B = cromatografia flash su gel di silice

i-prOH = isopropanolo

(i-pr)₂O = etere diisopropilico

AcOEt = acetato di etile

Es = esano

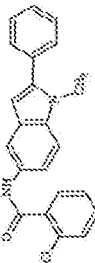
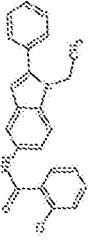
EtOH = etanolo

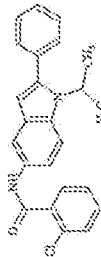
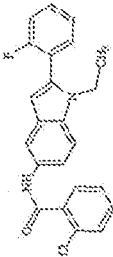
CHCl₃ = cloroformio

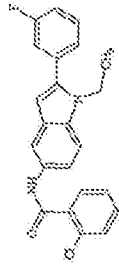
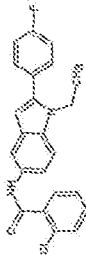
MeOH = metanolo

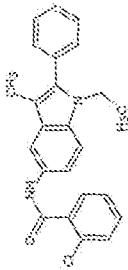
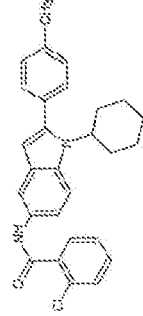
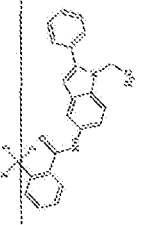
AcOH = acido acetico

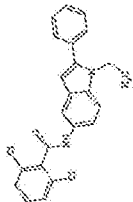
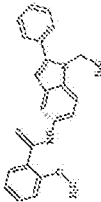
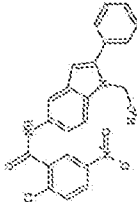
TABELLA 1

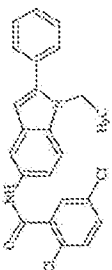
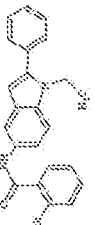
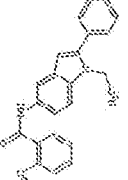
Composto	Formula di Struttura	Esempio	Purificazione	Massa monoisotopica	LC/MS (M+H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz)
1		2(a)	A (EtOH 95%)	360,1	361,4	DMSO-d ₆ δ ppm 3,75 (s, 3 H) 6,58 (s, 1 H) 7,36 - 7,70 (m, 11 H) 8,06 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)
2		2(a)	A (i-PrOH/(i-Pr) ₂ O = 1/1)	374,1	375,4	DMSO-d ₆ δ ppm 1,19 (dd, J=7,00 Hz, 3 H) 4,21 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,39 - 7,63 (m, 11 H) 8,04 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)

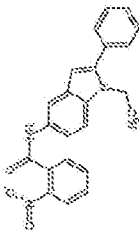
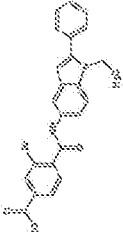
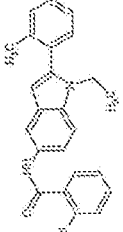
3		Z(a)	A (EtOH 95°)	388,1	389,3	DMSO-d ₆ δ ppm 1,54 (d, J=6,95 Hz, 6 H) 4,51 - 4,68 (m, J=7,00, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 7,32 - 7,72 (m, 11 H) 8,04 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
4		Z(a)	B (Et/AcOEt = 8/2)			DMSO-d ₆ δ ppm 1,13 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 4,08 (q, J=6,72 Hz, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,30 - 7,67 (m, 10 H) 8,07 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H)

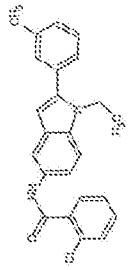
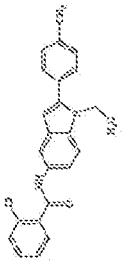
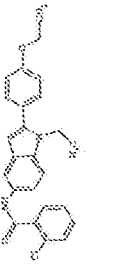
5		2(a)	B (Es/AcOEI = 8/2)			DMSO-d ₆ δ ppm 1,19 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 4,23 (q, J=7,27 Hz, 2 H) 6,61 (s, 1 H) 7,23 - 7,65 (m, 10 H) 8,06 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H)
6		2(a)	B (Es/AcOEI = 7/3)			DMSO-d ₆ δ ppm 1,18 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 4,19 (q, J=7,27 Hz, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,29 - 7,67 (m, 10 H) 8,05 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)

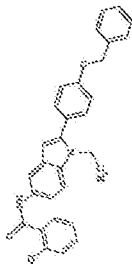
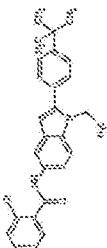
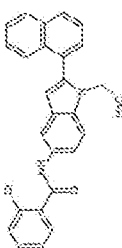
7		2(a)	B (Es/AcOEt = 9/1)			DMSO-d ₆ δ ppm 1,08 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 4,07 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 7,37 - 7,64 (m, 11 H) 8,02 (d, J=1,39 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
8		2(a)	B (Es/AcOEt = 9/1)			CHLOROFORM-d δ ppm 1,11 - 1,44 (m, 4 H) 1,64 - 1,97 (m, 4 H) 2,23 - 2,41 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 4,20 (t, J=12,35, 3,65, 3,51 Hz, 1 H) 6,42 (s, 1 H) 7,21 - 7,50 (m, 8 H) 7,61 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,93 (d, J=2,05 Hz, 1 H)
9		2(b)	-			

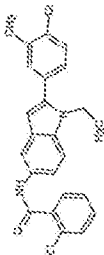
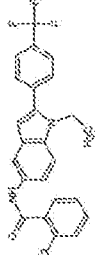
10		2(b)	-	408,1	409,4	
11		2(b)	-	370,2	371,3	
12		2(c)	-	419,1	420,3	

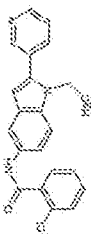
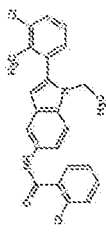
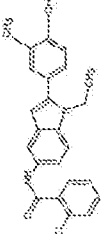
13		2(c)	-	408,1	409,4	
14		2(c)	-	418,1	419,3	
15		2(c)	-	354,2	355,4	

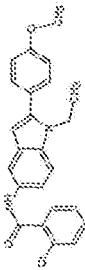
16		2(c)	-	385,1	386,3	
17		2(d)	B CHCl ₃ /MeOH/AcOH = 95/5/0,1	462,1	463,3	DMSO-d ₆ δ ppm 1,20 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 4,21 (q, J=6,86 Hz, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,37 - 7,61 (m, 7 H) 7,70 (d, J=7,67 Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,17 (d, J=1,21 Hz, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 13,46 (br, s, 1 H)
18		2(e)	B (Et/AcOEt = 8/2)	388,1	389,3	DMSO-d ₆ δ ppm 1,05 (t, J=7,05 Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 3,95 (q, J=6,97 Hz, 2 H) 6,39 (s, 1 H) 7,26 - 7,65 (m, 10 H) 8,02 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)

19		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,4	DMSO-d ₆ δ ppm 1,19 (dd, J=7,00 Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 4,21 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,20 - 7,67 (m, 10 H) 8,03 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
20		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,2	DMSO-d ₆ δ ppm 1,18 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 4,19 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,28 - 7,63 (m, 10 H) 8,02 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
21		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	418,1	419,4	DMSO-d ₆ δ ppm 1,19 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 1,37 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 4,10 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 6,44 (s, 1 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,24 - 7,77 (m, 8 H) 8,01 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H)

22		2(e)	B (Es/AcOEt = 7/3)	450,2	481,4	DMSO-d ₆ δ ppm 1,19 (t, J=7,02 Hz, 3 H) 4,15 - 4,22 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,64 (m, 13 H) 8,00 - 8,03 (m, 1 H) 10,30 (s, 1 H)
23		2(e)	B (Es/AcOEt = 85/15)	430,2	431,5	DMSO-d ₆ δ ppm 1,22 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 1,35 (s, 9 H) 4,20 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 6,49 (s, 1 H) 7,37 - 7,64 (m, 10 H) 8,03 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
24		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	424,1	425,3	DMSO-d ₆ δ ppm 1,00 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 3,62 - 4,21 (m, 2 H) 6,57 (d, J=0,66 Hz, 1 H) 7,41 - 7,71 (m, 11 H) 8,01 - 8,12 (m, 3 H) 10,35 (s, 1 H)

25		2(e)	B (Es/AcOEt = 85/15)	422,1	423,2	DMSO-d ₆ δ ppm 1,14 - 1,22 (m, J=6,94, 6,94 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 4,21 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 7,36 - 7,62 (m, 9 H) 8,04 (d, J=1,55 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H)
26		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	442,1	443,3	DMSO-d ₆ δ ppm 1,20 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 4,25 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 6,68 (s, 1 H) 7,41 - 7,64 (m, 6 H) 7,76 - 7,92 (m, 4 H) 8,09 (d, J=1,55 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H)

27		2(e)	B (Es/AcOEt = 7/3)	375,1	376,3	DMSO-d ₆ δ ppm 1,20 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 4,22 (q, J=7,05 Hz, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 7,41 - 7,64 (m, 7 H) 8,00 (dt, J=8,09, 1,98, 1,82 Hz, 1 H) 8,08 (t, J=1,88 Hz, 1 H) 8,65 (dd, J=4,62, 1,65 Hz, 1 H) 8,78 (dd, J=2,31, 0,99 Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H)
28		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	422,1	423,0	DMSO-d ₆ δ ppm 1,06 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 3,94 (br, s., 2 H) 6,43 (s, 1 H) 7,30 - 7,63 (m, 9 H) 8,04 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
29		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	402,1	403,3	DMSO-d ₆ δ ppm 1,18 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 4,19 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 6,46 (s, 1 H) 7,21 - 7,63 (m, 9 H) 8,02 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H)

30		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	404,1	405,4	DMSO- d_6 δ ppm 1,19 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,18 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,36 - 7,63 (m, 8 H) 8,01 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H)
----	---	------	-----------------------	-------	-------	--

ESEMPIO 3Attività biologica *in vitro*

Il test utilizzato consente di valutare la capacità inibitoria dei Composti in esame sulla produzione di PGE_2 e la selettività rispetto alla produzione di $\text{PGF}_{2\alpha}$. È stata utilizzata la linea cellulare A549, adenocarcinoma umano polmonare, particolarmente sensibile alla stimolazione con citochine proinfiammatorie, come IL-1_β , e, in risposta a tale stimolazione, particolarmente attiva nella produzione e nel rilascio di due prostanoidi: PGE_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Thoren S. Jakobsson P-J, 2000).

Le cellule sono state stimulate con IL-1_β (10 ng/ml) e, contemporaneamente, trattate con il Composto in esame per 22 ore in appropriato terreno di coltura (DMEM – Dulbecco's Modified Eagles Medium) arricchito con siero fetale bovino al 5% e L-glutammina (4 mM finale) in incubatore a 37°C e ad una concentrazione di CO_2 pari al 5%.

Al termine dell'incubazione le quantità di PGE_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$ prodotte e rilasciate nel surnatante sono state dosate tramite un kit EIA (prodotto e commercializzato da Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA).

Come composto di confronto è stata utilizzata indometacina ad una concentrazione di 10 nM (Sigma-Aldrich), antiinfiammatorio non steroideo che inibisce in ugual misura sia PGE_2 che $\text{PGF}_{2\alpha}$.

I risultati, espressi come percentuale di inibizione della produzione di PGE_2 e di $\text{PGF}_{2\alpha}$ alla concentrazione di 10 μM , sono riportati in Tabella 2, in cui "na" (non attivo) indica una attività inibitoria inferiore al 20 %.

TABELLA 2

Composto	% Inibizione a 10 μM
----------	---------------------------------

	PGE ₂	PGF _{2α}
1	63	na
2	76	na
3	91	34
4	72	na
5	91	36
6	82	na
7	90	39
9	100	na
10	76	na
12	75	na
13	100	36
16	74	na
18	66	na
19	87	43
20	75	na
21	66	na
22	79	na
24	79	na
25	89	na
28	65	na
29	91	na
30	75	na
Indometacina (10 nM)	100	100

A scopo esemplificativo, in Tabella 3 sono riportati i valori di pIC_{50} di alcuni composti dell'invenzione, dove pIC_{50} rappresenta il logaritmo negativo della IC_{50} che, a sua volta, rappresenta la concentrazione di composto che inibisce il 50% della produzione di PGE_2 o di $PGF_{2\alpha}$ rispetto alle cellule stimulate, ma non trattate con il medesimo composto.

In Tabella 3 "nd" significa non determinabile.

TABELLA 3

Composto	pIC_{50}	
	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$
2	5,7	nd
6	5,8	nd
9	5,9	4,3
10	5,7	< 4
13	6,1	nd
18	5,6	nd
19	6,0	4
20	5,5	< 4
Indometacina	8,3	8,6

ESEMPIO 4*Attività biologica in vivo*

Il Composto in esame è stato valutato nel modello di stiramenti indotti da acido acetico nel topo (Stock J.L. et al., J Clin Inv 2001, 107: 325-331). Questo test consente di valutare l'attività antinocicettiva dei composti dell'invenzione in un modello di dolore infiammatorio.

Per il test sono stati utilizzati topi femmine CD-1 del peso di 25-30 g.

Gli animali sono stati trattati per via intraperitoneale con il Composto in esame (0,1-10 mg/kg) sospeso in metilcellulosa (MTC). Gli animali di controllo sono stati trattati con il solo veicolo (MTC) per la stessa via.

Mezz'ora dopo il trattamento, gli animali hanno ricevuto una iniezione intraperitoneale di acido acetico (0,7% v/v in soluzione fisiologica, 16µl/g di peso corporeo) allo scopo di indurre dolore infiammatorio e verificare gli effetti del composto in esame sulla risposta nocicettiva.

Immediatamente dopo la somministrazione di acido acetico e per i successivi 20 minuti è stato misurato il numero di stiramenti che rappresenta il parametro di valutazione della risposta nocicettiva.

Come riportato in Tabella 4, il composto dell'invenzione ha indotto in maniera dose-dipendente una riduzione degli stiramenti nei 20 minuti successivi alla somministrazione di acido acetico rispetto agli animali trattati con sola MTC.

TABELLA 4

Trattamento	dose (mg/kg)	n° stiramenti	% di inibizione
Veicolo	--	52	--
Composto 2	0,1	38	27
	1	36	31
	10	25	52

ESEMPIO 5

Selettività tra isoforme di PGES

Il test utilizzato consente di valutare la capacità dei Composti dell'Invenzione di inibire la produzione di PGE₂ in una linea cellulare di linfoma umano U-937 che esprime preferenzialmente un'isoforma enzimatica (cPGES),

responsabile della produzione di PGE_2 in condizioni basali, in assenza di stimoli proinfiammatori. Tale forma enzimatica risulta diversa da quella prevalentemente espressa nelle cellule A549 (mPGES-1) dopo stimolo proinfiammatorio.

L'assenza di attività inibitoria su PGE_2 in tale modello cellulare garantisce la selettività del Composto nei confronti della forma enzimatica responsabile della produzione di PGE_2 in presenza di stimoli infiammatori.

I risultati, espressi come percentuale di inibizione della produzione di PGE_2 , sono riportati in Tabella 5, in cui "na" (non attivo) indica una attività inibitoria inferiore al 20 %. Come composto di riferimento è stata utilizzata indometacina ad una concentrazione di 10 nM.

I composti dell'invenzione hanno dimostrato di non inibire in modo significativo la produzione di PGE_2 dovuta principalmente all'azione di cPGES.

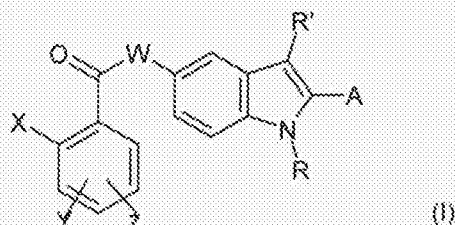
TABELLA 5

Composto	% Inibizione a 10 μM
	PGE_2
2	na
6	na
9	na
10	22
13	30
18	na
19	na
20	na

Indometacina (10 nM)	78
----------------------	----

RIVENDICAZIONI

1. Un Composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5 di Formula (I):



dove

X è un atomo d'alogeno od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, ciano, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile o C₁-C₃alchilfenile;

Y e Z uguali o diversi tra loro, sono un atomo di H o d'alogeno, od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile, COOH, C₁-C₃alchilCOOH, C₂-C₃alchenilCOOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

W è un atomo di O od un gruppo CH₂ o NH;

R è un atomo d'idrogeno od un gruppo C₁-C₆alchile o C₃-C₇cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;

R' è un atomo di H od un gruppo C₁-C₆alchile, o C₃-C₇cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;

A è un gruppo fenile, naftile o piridina eventualmente sostituito da 1 a 3 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, C₁-C₆alchile, eventualmente sostituito da 1 a 3 gruppi idrossi, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃al-

chilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, benzilossi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, C₁-C₆alchilCOOH, C₂-C₆alchenilCOOH, fenile o C₁-C₃alchilfenile, dove, a loro volta,

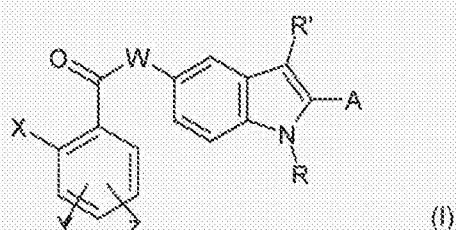
R₁ ed R₂, uguali o diversi fra di loro, sono C₁-C₃ alchile;

ed i suoi sali di addizione fisiologicamente accettabili, stereoisomeri, enantiomeri, idrati, solvati e forme polimorfe.

2. Un Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che X è alogeno, C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro o C₁-C₃alcossi.
3. Un Composto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che X è Cl, Br, F, trifluorometile o nitro.
4. Un Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che Y e Z sono, indipendentemente l'uno dall'altro, H, alogeno, nitro, COOH, C₁-C₃alchile, trifluorometile o C₁-C₃alcossi.
5. Un Composto secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che Y e Z sono, indipendentemente l'uno dall'altro, Cl, Br, F, trifluorometile, nitro, COOH, metile, etile, metossi o etossi.
6. Un Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che R è metile, etile, propile, isopropile o cicloesile.
7. Un Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che R' è H, metile, etile, propile, isopropile e cicloesile.
8. Un Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che A è fenile, naftile o piridina eventualmente sostituiti da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, C₁-C₃alchile, C₁-C₃alcossi e

benzilossi.

9. Un Composto secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che A è fenile eventualmente sostituito da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.
10. Un Composto secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che A è naftile eventualmente sostituito da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.
11. Un Composto secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che A è piridina eventualmente sostituita da 1 o 2 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti fra Br, Cl, F, metile, etile, metossi, etossi e benzilossi.
12. Un procedimento per preparare un Composto 2-arilindolico sostituito in posizione 5 di Formula (I):



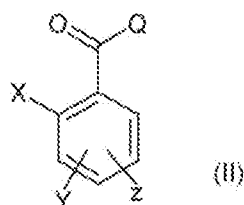
- X è un atomo d'alogeno od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, ciano, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile o C₁-C₃alchilfenile;
- Y e Z uguali o diversi tra loro, sono un atomo di H o d'alogeno, od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile, COOH, C₁-C₃alchilCOOH, C₂-C₃alchenilCOOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

- W è un atomo di O od un gruppo CH_2 o NH ;
- R è un atomo d'idrogeno od un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile o $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;
- R' è un atomo di H od un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, o $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;
- A è un gruppo fenile, naftile o piridina eventualmente sostituito da 1 a 3 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile, eventualmente sostituito da 1 a 3 gruppi idrossi, trifluorometile, nitro, ammino, di- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alchilammino, idrossi, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcossi, benzilossi, COOH , COOR , SO_2CH_3 , SO_2NHCH_3 , NHSO_2CH_3 , POR_1R_2 , OPOR_1R_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil COOH , $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil COOH , fenile o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alchilfenile, dove, a loro volta,

R_1 ed R_2 , uguali o diversi fra di loro, sono $\text{C}_1\text{-C}_3$ alchile;

caratterizzato dal fatto che

a) si fa reagire un Composto di Formula (II):

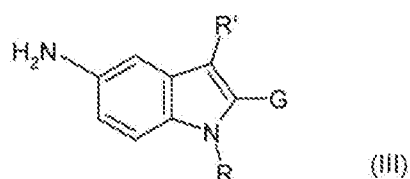


dove

X, Y e Z hanno i significati indicati più sopra, e

Q è un atomo d'alogeno od un gruppo idrossi,

con un Composto di Formula (III):

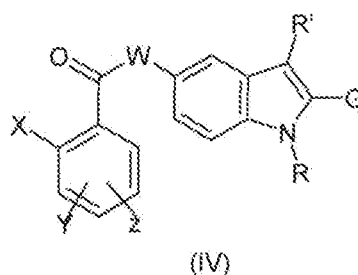


dove

R ed R' hanno i significati indicati più sopra, e

G ha gli stessi significati di A od è un atomo d'idrogeno,

a dare un Composto di Formula (IV):



dove

X, Y, Z, W, G, R ed R' hanno i significati indicati più sopra,

e

b) quando G è H, si fa reagire il Composto di Formula (IV) con un Composto di Formula (V):



dove

I è un atomo di iodio, ed

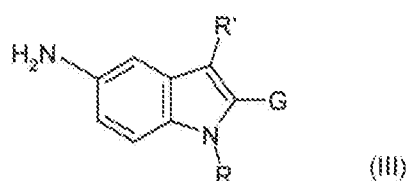
A ha i significati indicati più sopra,

a dare il Composto di Formula (I), e

c) si forma, se lo si desidera, un sale di addizione fisiologicamente ac-

cettabile del Composto di Formula (IV) della fase (a) in cui G è diverso da H o del Composto di Formula (I) della fase (b).

13. Un procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che la fase (a) viene condotta facendo reagire un Composto di Formula (II) in cui Q è Cl con un'ammina di Formula (III) in presenza di un'adatto accettore di acidi secondo tecniche convenzionali.
14. Un procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che la fase (a) viene condotta facendo reagire un Composto di Formula (II) in cui Q è OH con un'ammina di Formula (III) in presenza di un'adatto condensante secondo tecniche convenzionali.
15. Un Composto Intermedio di Formula (III):



in cui

- R è un gruppo C₁-C₆alchile o C₃-C₇cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;
- R' è un atomo di H od un gruppo C₁-C₆alchile, o C₃-C₇cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;
- G è un gruppo fenile, naftile o piridina eventualmente sostituito da 1 a 3 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, C₁-C₆alchile, eventualmente sostituito da 1 a 3 gruppi idrossi, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, benzilossi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, C₁-C₆

alchilCOOH, C₂-C₆alchenilCOOH, fenile o C₁-C₃alchilfenile,

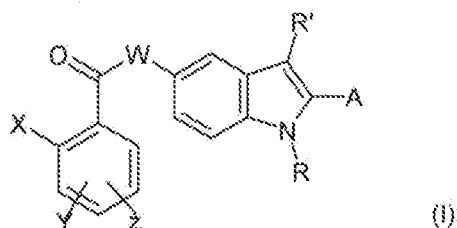
dove, a loro volta,

R₁ ed R₂, uguali o diversi fra di loro, sono C₁-C₃ alchile;

a condizione, tuttavia, che G non sia un gruppo fenile non sostituito

quando R è metile ed R' è H.

16. Un Composto secondo la rivendicazione 15 caratterizzato dal fatto che R è metile, etile, propile, isopropile o cicloesile.
17. Un Composto secondo la rivendicazione 15 caratterizzato dal fatto che R' è H, metile, etile, propile, isopropile o cicloesile.
18. Una composizione farmaceutica contenente una quantità efficace di un Composto di Formula (I):



dove

X è un atomo d'alogeno od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, ciano, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile o C₁-C₃alchilfenile;

Y e Z uguali o diversi tra loro, sono un atomo di H o d'alogeno, od un gruppo C₁-C₃alchile, trifluorometile, nitro, ammino, di-C₁-C₃alchilammino, idrossi, C₁-C₃alcossi, fenile, COOH, C₁-C₃alchilCOOH, C₂-C₃alchenilCOOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

W è un atomo di O od un gruppo CH₂ o NH;

R è un atomo d'idrogeno od un gruppo C₁-C₆alchile o C₃-C₇

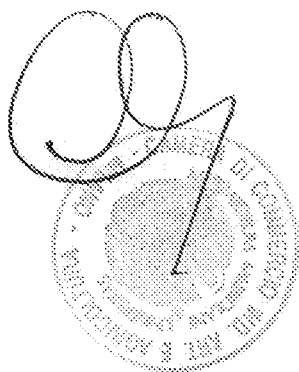
cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;

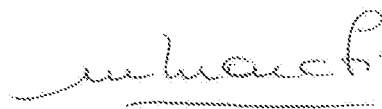
R^1 è un atomo di H od un gruppo C_1 - C_6 alchile, o C_3 - C_7 cicloalchile, eventualmente sostituiti da 1 a 3 gruppi idrossi;

A è un gruppo fenile, naftile o piridina eventualmente sostituito da 1 a 3 sostituenti, uguali o diversi tra loro, scelti tra alogeno, C_1 - C_6 alchile, eventualmente sostituito da 1 a 3 gruppi idrossi, trifluorometile, nitro, ammino, di- C_1 - C_3 alchilammino, idrossi, C_1 - C_3 alcossi, benzilossi, COOH, COOR, SO_2CH_3 , SO_2NHCH_3 , $NHSO_2CH_3$, POR_1R_2 , $OPOR_1R_2$, C_1 - C_6 alchilCOOH, C_2 - C_6 alchenilCOOH, fenile o C_1 - C_3 alchilfenile, dove, a loro volta,

R_1 ed R_2 , uguali o diversi fra di loro, sono C_1 - C_3 alchile;

o di un suo sale di addizione fisiologicamente accettabile, stereoisomero, enantiomero, idrato, solvato o una sua forma polimorfa, ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.




Dr. Massimo MARCHI