



(11) Número de Publicação: PT 909271 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07D403/14 A C07F005/02 B

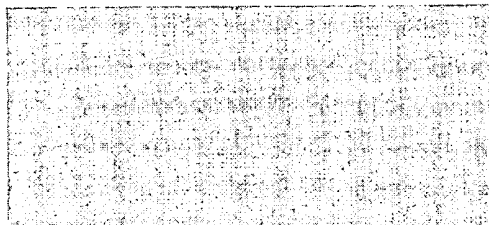
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1998.02.27	(73) Titular(es): PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. VIA ROBERT KOCH 1.2 20152 MILÃO	IT
(30) Prioridade: 1997.03.11 GB 9705035		
(43) Data de publicação do pedido: 1999.04.21	(72) Inventor(es): ANNA MARIA ISETTA MARIO FERRARI ALBERTO BARGIOTTI ROBERTO D'ALESSIO FRANCESCO COLOTTA	IT IT IT IT IT
(45) Data e BPI da concessão: 2001.09.26	(74) Mandatário(s): JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: DERIVADOS DE INDODIL-PIRROLIDENOMETILPIRROL E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO

(57) Resumo:

DERIVADOS DE INDODIL-PIRROLIDENOMETILPIRROL E PROCESSO PARA A
SUA PREPARAÇÃO



788

Descrição

“Derivados de indodil-pirrolidenometilpirrol e processo para a sua preparação”

A presente invenção diz respeito a novos derivados de indolil-pirrolidenometilpirrol e à sua utilização como agentes terapêuticos, por exemplo como agentes imunomoduladores, em particular como agentes imunossuppressores, a um processo para a sua preparação e às composições farmacêuticas que os contêm.

Presentemente, a ciclosporina A, um agente imunossupressor, utilizado em combinação com outras terapias de adição, tais como azatioprina e corticosteroides, constitui o tratamento de eleição para a prevenção da rejeição de transplantes de órgãos.

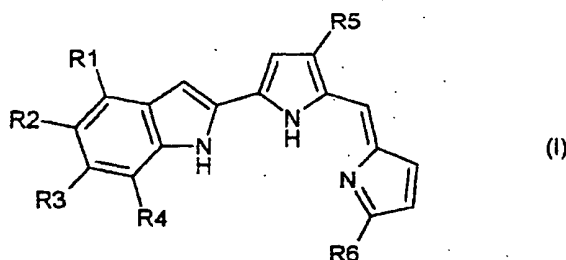
Outros agentes imunossuppressores tais como FK506, micofenolato de mofetil e rapamicina, têm sido utilizados ou têm sido sugeridos como sendo úteis no tratamento e/ou na prevenção da rejeição de transplantes de órgãos.

A utilização de qualquer destes compostos imunossuppressores conhecidos, quer sozinhos ou em combinação, encontra-se associada com uma incidência elevada de efeitos secundários tais como nefrotoxicidade e/ou hepatotoxicidade. Deste modo, existe presentemente uma necessidade de terapias aperfeiçoadas para substituir ou para serem utilizadas em combinação com a ciclosporina ou com outros fármacos imunossuppressores correntemente conhecidos para o tratamento e/ou a prevenção da rejeição de transplantes de órgãos, doença de hospedeiro versus enxerto, doenças autoimunes e doenças inflamatórias crónicas, incluindo, mas sem ficarem limitadas a estas, a psoríase e a artrite reumatóide.

Os compostos derivados de indolil-pirrolidenometilpirrol de acordo com a

presente invenção são úteis como agentes de terapia individuais bem como em combinação com outros compostos correntemente utilizados nesses regimes clínicos tais como a ciclosporina. Tendo em vista as suas propriedades biológicas os compostos de acordo com a presente invenção devem ser úteis para permitir a administração de doses reduzidas de outros agentes imunossuppressores utilizados em combinação com os mesmos, reduzindo deste modo os efeitos adversos desses agentes.

O objecto de acordo com a presente invenção são novos compostos derivados de 2-(1H-indol-2-il)-5-[(2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol de fórmula geral (I) seguinte



na qual

os símbolos R1, R2, R3 e R4, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ insubstituído ou substituído por um grupo fenilo, alquilo (C₁-C₆)-carboniloxi, um grupo de fórmula geral -NR_aR_b na qual cada um dos símbolos R_a e R_b representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₆, alquilo (C₁-C₆)-carbonilamino, carboxil, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, aralkil-carbamoilo, arilcarbamoilo ou -CONR_cR_d em que cada um dos símbolos R_c e R_d representa independentemente um átomo de

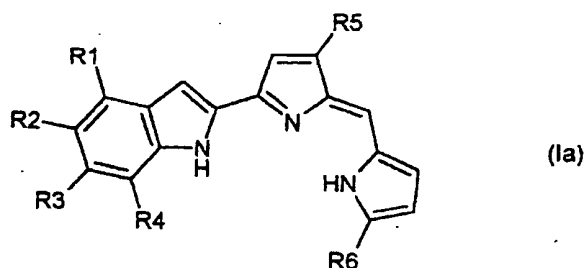
hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₆ ou os símbolos Rc e Rd, considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel morfolino ou piperidino;

o símbolo R5 representa um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxí ou alcoxi C₁-C₁₁ insubstituído ou substituído por um grupo fenilo; e

o símbolo R6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcenoílo C₂-C₂₀, alcenoílo C₃-C₂₀, fenilo, alquilo C₁-C₂₀ ou alcenilo C₂-C₂₀, em que os grupos alcenoílo, alcenoílo, alquilo e alcenilo se encontram insubstituídos ou substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos independentemente de entre átomos de halogéneo e grupos alcoxi C₁-C₆, hidroxí, arilo, ariloxi, ciano, carboxi, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, (alcenilo C₃-C₄)-carbamoílo, aralquil-carbamoílo, arilcarbamoílo e -CONRcRd em que os símbolos Rc e Rd têm os significados definidos antes; e os seus aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção inclui no seu âmbito todos os isómeros, estereoisómeros e isómeros ópticos possíveis e as suas misturas e os metabolitos e os precursores ou bioprecursores metabólicos dos compostos de fórmula geral (I).

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser representados pela seguinte fórmula tautomérica (Ia)



na qual os símbolos R1, R2, R3, R4, R5 e R6 têm os significados definidos antes.

Por consequência, os compostos químicos proporcionados pela presente invenção são designados no decurso da memória descritiva da presente invenção de acordo com a nomenclatura química proporcionada para os compostos de qualquer das fórmulas gerais (I) ou (Ia), com base na prova estrutural validada pelos peritos na matéria.

Um átomo de halogéneo é de preferência um átomo de cloro ou de flúor.

Os grupos alquilo, alcoxi, alcenilo, alcanóilo, alcenoílo, alcadienoílo e alquilideno podem ser grupos de cadeia linear ou ramificada.

Um grupo arilo como substituinte bem como um radical num grupo ariloxi, aralquilo ou arilcarbamoílo é, por exemplo, um radical aromático em C_6 - C_{20} mono- ou poli-nuclear, tipicamente fenilo, insubstituído ou substituído por um ou dois substituintes escolhidos independentemente de entre átomos de halogéneo e grupos hidroxi, alquilo C_1 - C_6 e alcoxi C_1 - C_6 .

Por consequência, um grupo aralquilo é, por exemplo, benzilo ou fenetilo, em que o anel fenilo se encontra eventualmente substituído por um ou dois substituintes escolhidos independentemente de entre átomos de halogéneo e grupos hidroxi, alquilo C_1 - C_6 e alcoxi C_1 - C_6 .

Um grupo alcenilo C_3 - C_4 ou C_3 - C_6 é de preferência um grupo alilo.

Um grupo alquilo C_1 - C_6 é de preferência um grupo alquilo C_1 - C_4 , em particular um grupo metilo ou etilo.

Um grupo alcoxi C_1 - C_{11} insubstituído é de preferência um grupo alcoxi C_1 - C_4 ou alcoxi C_8 - C_{11} , tipicamente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi e undeciloxi.

Um grupo alcoxi C_1 - C_6 substituído por um grupo fenilo é de preferência um grupo fenil-alcoxi- C_1 - C_4 , tipicamente benziloxi ou feniletoxi.

O radical acilo num grupo alquilo C_1-C_6 -carboniloxi e num grupo alquilo C_1-C_6 -carbonilamino é, por exemplo um grupo alcenoílo C_2-C_5 , tipicamente acetilo.

Um grupo alquilo C_1-C_{20} é de preferência um grupo alquilo C_1-C_{14} , em particular um grupo undecilo.

Um grupo alcenoílo C_2-C_{20} é de preferência um grupo alcenoílo C_5-C_{14} , em particular um grupo undecenilo.

Um grupo alcenoílo C_2-C_{20} é de preferência um grupo alcenoílo C_5-C_{14} , em particular um grupo undecanoílo.

Um grupo alcenoílo C_3-C_{20} é de preferência um grupo alcenoílo C_5-C_{14} , em particular um grupo undecenoílo.

Um grupo (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo é de preferência um grupo (alcoxi C_1-C_4)-carbonilo, tipicamente metoxycarbonilo ou etoxycarbonilo.

Um grupo alquilo C_1-C_6 -carbonilamino é, por exemplo um grupo alquilo C_1-C_4 -carbonilamino, tipicamente acetilamino ou propionilamino.

Exemplos de sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos de acordo com a presente invenção são quer os sais com bases inorgânicas, tais como os hidróxidos de sódio, potássio, cálcio e de alumínio, ou com bases orgânicas, tais como lisina, arginina, N-metil-glucamina, trietilamina, trietanolamina, dibenzilamina, metilbenzilamina, di-(2-etil-hexil)-amina, piperidina, N-etilpiperidina, N,N-dietilaminoetilamina, N-etilmorfolina, β -fenetilamina, N-benzil- β -fenetilamina, N-benzil-N,N-dimetilamina e as outras aminas orgânicas aceitáveis, bem como os sais com ácidos inorgânicos, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico e sulfúrico e com ácidos orgânicos, por exemplo ácidos cítrico, tartárico, maleico, málico, fumárico, metano-sulfônico e etano-sulfônico.

Conforme indicado anteriormente, a presente invenção inclui igualmente no seu âmbito os bioprecusores aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico (também designados como pró-fármacos) dos compostos de fórmula geral (I), isto é compostos que têm uma fórmula diferente da fórmula geral (I) anterior, mas que, não obstante, por administração a um ser humano são convertidos directa ou indirectamente in vivo num composto de fórmula geral (I).

Os compostos preferidos de acordo com a presente invenção são aqueles em que, na fórmula geral (I),

cada um dos símbolos R1, R2, R3 e R4 representa independentemente um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C₁-C₄, ciano, nitro, hidroxil, alcoxi C₁-C₄ insubstituído ou substituído por grupos fenil, amino, carboxil, (alcoxi C₁-C₄)-carbonil ou CONR_cR_d em que cada um dos símbolos R_c e R_d representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ ou os símbolos R_c e R_d, considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel morfolino ou piperidino;

o símbolo R5 representa um grupo hidroxil ou um grupo alcoxi C₁-C₁₁ insubstituído ou substituído por um grupo fenil; e

o símbolo R6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₁₄ ou alcenil C₃-C₁₄, em que os grupos alquilo e alcenil são insubstituídos ou substituídos por um substituinte escolhido de entre átomos de halogéneo e grupos alcoxi C₁-C₄, hidroxil, aril, ariloxil, ciano, carboxil, (alcoxi C₁-C₄)-carbonil, aralquilcarbamoil, arilcarbamoil e -CONR_cR_d em que cada um dos símbolos R_c e R_d representa, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo

C₁-C₄ ou os símbolos R_c e R_d, considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel morfolino ou piperidino.

Exemplos de compostos específicos preferidos de acordo com a presente invenção são:

- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-etil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-propil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-isopropil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-butil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-etil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-propil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-isopropil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-butil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;

258

2-(5-cloro-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-ciano-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-ciano-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-amino-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-amino-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-metil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-benziloxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol;

2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-carbamoil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol;

238

2-(6-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;

2-(6-carbamoi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;

2-(6-nitro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;

2-(7-etil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol; e os seus ésteres de alquilo C₁-C₆, em particular os ésteres metílico e etílico e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em particular os cloridratos, bromidratos e metano-sulfonatos.

Um objecto da presente invenção é também proporcionar uma composição farmacêutica que compreende um veículo e/ou diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e, como princípio activo, um composto de fórmula geral (I), tal como definida anteriormente, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

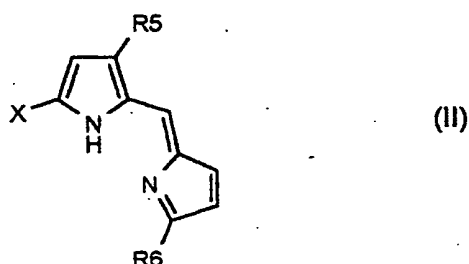
A presente invenção proporciona também a utilização de um composto de fórmula geral (I), tal como definida anteriormente, na preparação de um medicamento com actividade imunomoduladora, em particular imunossupressora.

A presente invenção proporciona também um método de tratamento de um mamífero, incluindo seres humanos, com necessidade de um agente imunomodulador, compreendendo o referido método a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral (I), tal como definida presente memória descrita, ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

ZSS

Os compostos de fórmula geral (I) e os seus aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem ser obtidos por um processo de analogia.

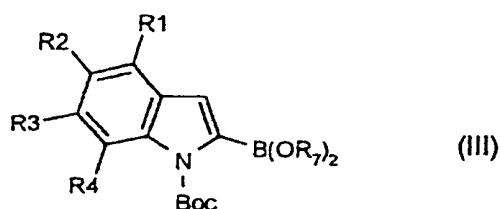
De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, pode preparar-se um composto de fórmula geral (I) e os seus sais por um processo que compreende o tratamento de um composto de fórmula geral (II)



na qual

os símbolos R5 e R6 têm os significados definidos antes e o símbolo X representa um grupo eliminável,

com um composto de fórmula geral (III)



na qual

os símbolos R1, R2, R3 e R4 têm os significados definidos antes e o símbolo R7 representa um átomo de hidrogénio ou uma cadeia alquilo inferior;

e, se assim se desejar, a conversão de um composto de fórmula geral (I) num outro composto de fórmula geral (I) e/ou, se assim se desejar, a salificação de um composto de fórmula geral (I) e/ou, se assim se desejar, a conversão de um sal de

ZS

um composto de fórmula geral (I) num composto livre e/ou, se assim se desejar, a separação de uma mistura de isómeros de um composto de fórmula geral (I) nos isómeros individuais.

Quando o símbolo R7 representa uma cadeia alquilo inferior, é de preferência uma cadeia alquilo em C₁-C₄, por exemplo metilo, etilo ou isopropilo.

Num composto de fórmula geral (II), o grupo eliminável representado pelo símbolo X pode ser por exemplo um grupo trifluorometano-sulfonato ou um átomo de halogéneo tal como um átomo de cloro, bromo ou iodo.

Pode realizar-se a reacção entre um composto de fórmula geral (II) e um composto de fórmula geral (III) no seio de um solvente orgânico apropriado tal como tetra-hidrofurano, dioxano, dimetoxietano, DMF, tolueno, metanol, etanol, água ou as suas misturas, na presença de um catalisador apropriado de paládio (0), na presença de um agente básico, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄, NaOAc, KOH, NaOH, Ba(OH)₂, EtONa, Bu₄NF, Et₃N, a uma temperatura compreendida entre 60°C e 120°C, durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 hora e 3 dias.

Pode utilizar-se uma ampla gama de catalisadores de paládio (0) tal como por exemplo Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂ mais PPh₃ ou outros ligandos tal como descritos por exemplo em Chem. Rev. 95, 2457 (1995).

Eventualmente, pode adicionar-se sais tais como LiCl, LiBr, KCl ou KBr para estabilizar o catalisador.

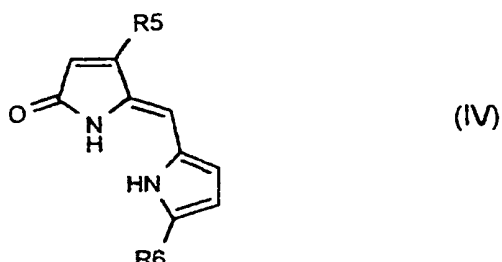
De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, quando num composto de fórmula geral (II) o grupo eliminável representado pelo símbolo X é o grupo trifluorometano-sulfonato, um catalisador preferido é o

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ na presença de carbonato de sódio ou de potássio, e pode realizar-se a reacção no seio de dioxano ou de tolueno, a uma temperatura compreendida entre 65° e 90°C, durante um intervalo de tempo compreendido entre 5 horas e 24 horas.

Pode converter-se um composto de fórmula geral (I), tal como indicado anteriormente, num outro composto de fórmula geral (I) por métodos conhecidos. Por exemplo, num composto de fórmula geral (I) pode converter-se um grupo carboxi no grupo (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)- ou aril-carbamoilo correspondente mediante reacção com a alquilamina ou arilamina em $\text{C}_1\text{-C}_6$ apropriadas, respectivamente na presença de uma carbodiimida apropriada, tal como diciclo-hexilcarbodiimida ou 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-carbodiimida, no seio de um solvente inerte tal como diclorometano ou tetra-hidrofurano a uma temperatura compreendida entre 0°C e 30°C.

De igual modo, pode realizar-se a salificação eventual de um composto de fórmula geral (I) bem como a conversão de um sal no composto livre e a separação de uma mistura de isómeros nos isómeros individuais recorrendo a métodos convencionais. Por exemplo, pode realizar-se a separação dos isómeros ópticos mediante salificação com uma base ou com um ácido opticamente activos e por cristalização fraccionada subsequente dos sais diastereoisoméricos, seguida pelo isolamento dos ácidos isoméricos opticamente activos ou, respectivamente, bases.

Os compostos de fórmula geral (II) são compostos novos e constituem um objecto da presente invenção. Pode obter-se um composto de fórmula geral (II) a partir de um composto de fórmula geral (IV)



na qual

os símbolos R5 e R6 têm os significados definidos antes, por meio de um reagente oportuno tal como, por exemplo, anidrido trifluorometano-sulfônico ou um agente de halogenação tal como POCl₃, POBr₃, POCl(OEt)₂/TMSI num seio de um solvente orgânico inerte tal como diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, eventualmente na presença de uma base orgânica tal como Et₃N ou piridina, a uma temperatura compreendida entre -20°C e 50°C.

Os compostos de fórmula geral (III) são novos e constituem um outro objecto da presente invenção. Podem ser preparados a partir de um indol apropriadamente substituído conforme descrito em processos publicados, tal como por exemplo em J. Org. Chem. 46, 157 (1981) e Synthesis, 613 (1991).

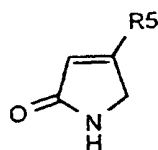
Os compostos de fórmula geral (IV) são compostos novos e constituem ainda um outro objecto da presente invenção. Podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral (V)



na qual

o símbolo R6 tem os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral (VI)

ZSS



(VI)

na qual

o símbolo R5 tem os significados definidos antes.

Pode realizar-se a condensação entre um composto de fórmula geral (V) e um composto de fórmula geral (VI) mediante catálise ácida ou básica, no seio de um solvente tal como água, metanol, etanol, dioxano, THF, DMF, DMSO ou as suas misturas, a uma temperatura compreendida entre 25°C e 120°C, durante um intervalo de tempo compreendido entre 1 hora e 24 horas.

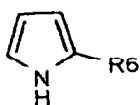
O catalisador ácido pode ser, por exemplo, um ácido inorgânico tal como HCl, HBr, H₂SO₄, H₂NO₃ ou um ácido orgânico tal como, por exemplo, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido metano-sulfônico, ácido trifluorometano-sulfônico ou ácido trifluoroacético.

De igual modo, um catalisador básico pode ser, por exemplo, uma base inorgânica tal como NaOH, KOH, K₂CO₃, Ba(OH)₂, NaH ou uma base orgânica tal como, por exemplo t-BuOk, MeLi, BuLi, LDA.

Pode também converter-se um composto de fórmula geral (IV) num outro composto de fórmula geral (IV) tendo um símbolo R5 diferente como grupo alcoxi utilizando processos químicos bem conhecidos convencionalmente utilizados para a transesterificação de ésteres orgânicos.

Pode preparar-se os compostos de fórmula geral (V), por exemplo, mediante formilação de Vilsmeier dos compostos de fórmula geral (VII)

288



(VII)

na qual o símbolo R_6 tem os significados definidos antes, de acordo com processos químicos bem conhecidos.

Os compostos de fórmula geral (VII) são compostos conhecidos ou podem ser preparados utilizando meras variações de processos publicados, por exemplo os referidos na literatura química seguinte: Tetrahedron 32, 1851 (1976); J. Org. Chem. 53, 1410 (1988); J. Org. Chem. 28, 857 (1963); J. Am. Chem. Soc. 84, 4655 (1962); Ann. 450, 181 (1926); Ber. 99, 1414 (1966).

Os compostos de fórmula geral (VI) encontram-se disponíveis no comércio ou podem ser sintetizados tal como descrito, por exemplo, em Synthesis, 391 (1992) e Tetrahedron Letters 25, 1871 (1984).

Pode converter-se um composto de fórmula geral (VI) em um outro composto de fórmula geral (VI) tendo um significado diferente para o símbolo R_5 como grupo alcoxi, utilizando processos químicos bem conhecidos, convencionalmente utilizados para a transesterificação de ésteres orgânicos.

Quando nos compostos de fórmula geral (I) e nos seus produtos intermediários, se encontram presentes grupos, tais como COOH e/ou OH , que necessitam de ser protegidos antes de os submeter às reacções ilustradas anteriormente, eles podem ser protegidos antes das reacções terem lugar e serem depois desprotegidos, de acordo com métodos bem conhecidos em química orgânica.

Os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais aceitáveis sob o ponto de

258

vista farmacêutico são definidos na presente memória descritiva como os "compostos de acordo com a presente invenção", os "compostos de acordo com a presente invenção" e/ou os "princípios activos das composições farmacêuticas de acordo a presente invenção".

Farmacologia

Os compostos de acordo com a presente invenção possuem actividade imunomoduladora, em particular imunossupressora, conforme se verificou em diversos testes biológicos.

Por exemplo, avaliou-se os compostos de acordo com a presente invenção nos testes seguintes:

1. Proliferação de esplenócitos murinos induzidos pelo mitogénio Concanavalina A;
2. Proliferação de esplenócitos murinos induzidos por células de baço de murino alogénicas irradiadas (MLR);
3. Proliferação de linhas de células de tumor (eritroleucemia humana K562, melanoma murino B16);
4. Ensaio de "Delayed-Type Hypersensitivity";
5. Biodisponibilidade após administração por via oral;

e verificou-se que eram agentes imunossupressores muito activos e específicos.

Os testes 1 e 2 permitem o estudo dos compostos em modelos de proliferação mediados pelos factores de crescimento das células T (por exemplo IL-2) e são considerados imunologicamente específicos.

O teste 3 permite investigar o efeito inibidor dos presentes compostos num caminho de proliferação genérico, independentemente de factores de crescimento imuno-específicos.

O teste 4 ilustra a actividade mediada pelos linfócitos T.

Os testes foram realizados pela maneira seguinte:

Teste n.º1

Removeram-se assepticamente os baços de murganhos C57B1/6 e preparou-se uma suspensão de células em meio completo. Avaliou-se a viabilidade das células mediante exclusão do azul de tripano.

Cultivaram-se células de baço (4×10^5) em triplicado num volume de 0,15 mL, em placas de microcultura de fundo chato, na ausência ou na presença de uma concentração óptima de ConA (1,7 microgr/ml) e de concentrações diferentes do composto em estudo. Incubaram-se as culturas durante 72 horas à temperatura de 37°C num incubador humidificado, com 5% de CO₂; 18 horas antes de terminar as culturas, adicionou-se a cada cavidade 0,2 microCi de [metil-³H]-timidina. Colheram-se as células em filtros de fibra de vidro e retomou-se o [³H]-TdR (cpm) e quantificou-se num contador de cintilação líquida.

Teste n.º2

Removeram-se assepticamente os baços de murganhos C57B1/6 (respondedores) e de murganhos Balb/c (estimuladores), e preparou-se suspensões de células em meio completo. Cultivaram-se as células respondedoras (1×10^6) em triplicado (1500R) com células estimuladoras irradiadas (5×10^5) em um volume de 0,15 mL na presença ou na ausência de concentrações diferentes do composto em estudo, em placas de microcultura de fundo plano. Incubaram-se as culturas durante

258

96 horas à temperatura de 37°C num incubador humidificado com 5% de CO₂; as últimas 18 horas na presença de 0,2 microCi de [³H]-TdR.

Colheram-se as células num filtro de fibra de vidro e quantificou-se a retoma de ³H-TdR (cpm) num contador de cintilação líquida.

Teste n.º3

Recolheram-se células de tumor em fase logarítmica de crescimento e semearam-se em triplicado em placas de microcultura de fundo plano para a concentração de 1×10^4 na presença ou na ausência de concentrações diferentes do composto em estudo. Decorridas 48 horas de incubação à temperatura de 37°C em 5% de CO₂, avaliou-se a viabilidade das células pelo método colorimétrico MTT de acordo com Ferrari et al., J. Immunol. Methods (1990) 131, 165-72.

Teste n.º4

Avaliação comparativa da actividade in vivo pelo ensaio de DTH

Avaliou-se a actividade imunossupressora dos compostos de acordo com a presente invenção in vivo pelo ensaio de DTH (Delayed-Type Hypersensitivity). De acordo com o ensaio, injectou-se por via iv glóbulos vermelhos de carneiro (SRBC) (1×10^5 células) suspensas em 500 mcL de soro fisiológico na veia caudal de murganhos fêmeas C57 B1/6 (com uma idade de 8 a 9 semanas). Cinco dias mais tarde injectou-se 1×10^8 de SRBC suspenso em 50 mcL de soro fisiológico na pata posterior esquerda. Mediu-se o aumento da espessura da pata com um micrómetro com mostrador 24 horas após o ensaio. Os compostos em estudo foram administrados diariamente durante 6 dias para diferentes doses a partir do dia de arranque. Exprimiu-se a actividade como DE30 (dose susceptível de reduzir em 30% o aumento de espessura em comparação com as testemunhas).

258

Ensaio n.º5**Avaliação da biodisponibilidade in vivo**

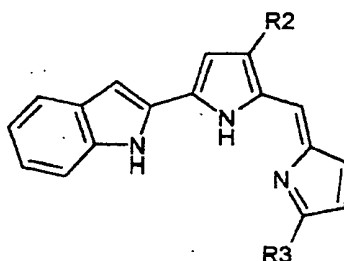
O objectivo do estudo é determinar a farmacocinética e a biodisponibilidade oral dos presentes compostos em ratos.

- Espécie/estirpe/sexo : rato/Lewis/macho
- N.º de formulações : 1 oral; 1 intravenosa
- N.º de animais/formulação : 3 + 2 testemunhas (+ um rato ulterior tratado com a formulação iv); total 9
- Dosagens : iv: 1 mg de sal/kg; oral : 10 mg de sal/kg
- Veículos : iv : preparou-se uma solução para a concentração de 5 mg/ml em PEG 400/Tween 80 (6:1 v:v) e diluiu-se em seguida com dextrose para a concentração final de 0,5 mg/ml; oral : preparou-se uma solução com a concentração de 5 mg/ml em Cremophor ELP/EtOH abs (6,5:3,5 v:v) e diluiu-se em seguida com soro fisiológico até à concentração final de 1 mg/ml
- Experimental : Tratou-se três ratos canulados/formulação. Tratou-se apenas um rato/formulação com o veículo, como amostra basal. Realizou-se a administração intravenosa na veia caudal sob a forma de uma pílula grande; a administração oral por entubação gástrica como solução. Retirou-se sangue da veia cava superior de cada rato e recolheu-se em tubos heparinizados nos tempos seguintes: 2 minutos (apenas para a via iv), 5', 15', 30'; 1, 2, 4, 6, 8, 24 e 32 horas post-doseamento. Obteve-se imediatamente o plasma mediante centrifugação (10000 rpm durante 3 minutos) e armazenou-se em tubos marcados à temperatura de -30°C até à análise.

258

- Ensaio analítico : realizou-se a extracção dos compostos mediante precipitação de proteínas por adição de 100 mcl de acetonitrilo a 25 mcl de plasma. Determinou-se as concentrações dos compostos (como bases livres) no plasma pelo método de LC-MS. Coluna: APEX CN RP 5 mc, 10x4 mm (cromatografia de Jones); fase móvel: 70% de acetonitrilo/30% de formato de amónio 1 mM + 0,01% de trietilamina ajustada a pH 2,0 com ácido fórmico; caudal: 1 ml/min; volume de injeção: 10 mcL; temperatura do forno: 45°C; detecção EM por APCI utilizando o ião positivo MRM; transição MRM: 330 m/z > 239 m/z, tempo de retenção: 1,4 min; LLOQ: 5,03 ng/ml; ULOQ: 10060 ng/ml. A biodisponibilidade é expressa no Quadro 1 seguinte como F%.

O Quadro 1 seguinte mostra por exemplo os resultados obtidos para quatro compostos representativos de acordo com a presente invenção no Teste n.º 4 e 5.



Quadro 1

Composto	R2	R3	DTH ED30 (mg/kg) <i>os</i>	F%
PNU 190364	CH ₃ O	C1	6,6	82
PNU 190192	CH ₃ O	C5	7,1	38
PNU 190537	BzO	C1	11,9	20
PNU 166823	CH ₃ O	C11	8,8	5

ZS

No Quadro 1:

PNU 190364 significa 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol, cloridrato;

PNU 190192 significa 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol, cloridrato;

PNU 190537 significa 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol, cloridrato; e

PNU 166823 significa 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol, cloridrato.

Tendo em conta as suas propriedades biológicas valiosas, os compostos de acordo com a presente invenção podem, por consequência, ser úteis em mamíferos, incluindo os seres humanos, como agentes imunossuppressores para a prevenção e o tratamento de fenómenos de rejeição associados com transplantes de tecidos e de órgãos, doenças de enxerto-versus-hospedeiro e doenças autoimunes. Um mamífero, que compreende os seres humanos, com necessidade de um agente imunomodulador, em particular de um agente imunossupressor pode, por consequência, ser tratado por um método que compreende a administração ao mesmo de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de acordo com a presente invenção ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. O estado do paciente humano ou animal pode assim ser melhorado.

Os casos preferidos de transplantes de órgãos e de tecidos que podem ser tratados com sucesso com os compostos de acordo com a presente invenção,

288

descritos anteriormente, são, por exemplo, os casos de transplantes cardíacos, de rins, da medula óssea, dos pulmões, do fígado e de órgãos múltiplos.

Os casos preferidos de doenças autoimunes que podem ser tratadas com sucesso pelos compostos de acordo com a presente invenção, descritos anteriormente, são, por exemplo, os casos de artrite reumatóide, lupus eritematoso sistémico, diabetes juvenil, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave, esclerose múltipla, psoríase, colite ulcerativa, púrpura trombocitopénica idiopática, hepatite crónica activa, glomerulonefrite, leucopenia idiopática, cirrose biliar primária, tiróidite, tirototoxicose, dermatomiosite, lúpus eritematoso discóide, artrite psoriática, enterite regional, síndrome nefrótico, nefrite de lúpus, hepatite lupóide, síndrome de Sjögren, síndrome de Goodpasture, granulomatose de Wegener, escleroderma, doença de Sezary, uveíte e parotidite orquite. Tipicamente artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, diabetes juvenil, miastenia grave, esclerose múltipla e psoríase.

O regime terapêutico para os diferentes síndromas clínicos tem de ser adaptado ao tipo de patologia tendo em conta, como é habitual, também a via de administração, a forma como o composto é administrado e a idade, o peso e as condições do paciente envolvido.

Utiliza-se a via oral, de uma maneira geral, para todos os estados que requerem tais compostos. Dá-se preferência à injeção ou infusão intravenosa para os tratamentos agudos.

Para os regimes de manutenção prefere-se a via oral ou parentérica, intramuscular ou subcutânea.

Para estas finalidades, pode administrar-se por via oral os compostos de acordo com a presente invenção, por exemplo o composto PNU 190364, para doses que variam, por exemplo entre cerca de 0,5 e cerca de 10 mg/kg de peso do corpo por dia em ser humanos adultos.

Pode utilizar-se doses de compostos activos compreendidas, por exemplo, entre cerca de 0,25 e cerca de 5 mg/kg de peso do corpo por dia para a administração parentérica e para a injeção intravenosa ou infusão em humanos adultos. Como é evidente, estes regimes de dosagem têm de ser ajustados para proporcionar a resposta terapêutica óptima. A natureza das composições farmacêuticas que contêm os compostos de acordo com a presente invenção em associação com veículos ou diluentes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dependerá, como é evidente, da via de administração desejada.

As composições podem ser formuladas pela maneira convencional com os ingredientes habituais. Por exemplo, pode administrar-se os compostos de acordo com a presente invenção sob a forma de soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, comprimidos, pastilhas, cápsulas de gelatina, xaropes, gotas ou supositórios.

Assim, para a administração por via oral, as composições farmacêuticas, que contêm os compostos de acordo com a presente invenção, são, de preferência, comprimidos, pastilhas ou cápsulas de gelatina que contêm a substância activa conjuntamente com diluentes, tais como lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose; lubrificantes, por exemplo sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio e/ou polietileno-glicóis; ou podem também conter ligantes, tais como amidos, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose, goma arábica, tragacanta, polivinilpirrolidona; agentes desagregantes, tais como amidos, ácido

algínico, alginatos, glicolato de amido e sódio; misturas efervescentes; corantes; edulcorantes; agentes molhantes, tais como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos e, de uma maneira geral, substâncias não tóxicas e farmacologicamente inactivas utilizadas em formulações farmacêuticas.

Pode preparar-se as referidas preparações farmacêuticas de uma maneira conhecida, por exemplo por meio de processos de mistura, de granulação, formação de comprimidos, revestimento com açúcar ou revestimento com película.

As dispersões líquidas para a administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões.

Os xaropes podem conter, como veículo, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol.

As suspensões e emulsões podem conter, como veículo, por exemplo, uma goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico.

As suspensões ou soluções para injeções intramusculares, podem conter, conjuntamente com o composto activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo água estéril, azeite, oleato de etilo, glicóis, por exemplo propileno-glicol e, se assim se desejar, uma quantidade apropriada de cloridrato de lidocaína.

As soluções para injeções ou infusões intravenosas podem conter, como veículo, por exemplo, água estéril ou de preferência podem apresentar-se sob a forma de soluções salinas isotónicas aquosas estéreis.

Os supositórios podem conter, conjuntamente com o composto activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, manteiga de

ZS

cacau, polietileno-glicol, um agente tensioactivo de éster de ácido gordo de polioxietileno-sorbitano ou lecitina.

A presente invenção proporciona também produtos que contêm um composto de fórmula geral (I), ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e um fármaco adicional como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia imunossupressora em mamíferos.

Um tal fármaco adicional pode ser, por exemplo, um agente corticosteróide, um imunossupressor ou um agente anti-tumor, ou misturas de dois ou mais de entre eles.

A expressão “agente antitumor” pretende-se que compreenda tanto um fármaco anti-tumor individual como “cocktails”, isto é uma mistura de tais fármacos de acordo com a prática clínica.

Exemplos de agentes anti-tumor que podem ser formulados com um composto de fórmula geral (I), incluem metotrexato e ciclofosfamida e as suas misturas.

Pela expressão “agente imunossupressor” pretende-se que compreenda tanto um fármaco imunossupressor individual como “cocktails”, isto é uma mistura de tais fármacos de acordo com a prática clínica.

Exemplos de agentes imunossupressores que podem ser formulados com um composto de fórmula geral (I), incluem, por exemplo, um dos seguintes:

Ciclosporina A ou ciclosporina C, um oligopéptido cíclico não polar; FK506, um imunossupressor macrólido fúngico; azatioprina, ou 6-[(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-tio]-1H-purina; metotrexato; rapamicina, um imunossupressor macrólido fúngico; micofenolato mofetilo, ou éster 2-(4-morfolinil)-etílico do ácido

258

6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-di-hidroixobenzofurano-5-il)-4-metil-4-(E)-hexenóico; um glucocorticóide imunossupressor tal como prednisona ou dexametasona; e/ou policlonal, tal como um anti-corpo timócito anti-humano ou um monoclonal tal um anti-corpo anti-humano CD3; ou uma mistura de dois ou mais de entre eles.

De salientar que a co-administração de um agente imunossupressor, tal como definido anteriormente, e de pelo menos um composto de fórmula geral (I), ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como definido na presente memória descritiva, produz uma actividade imunossupressora potenciada de uma maneira sinérgica, proporcionando assim um efeito imunossupressor superaditivo, isto é, um efeito que é maior que a soma das acções dos componentes individuais. Um perito na matéria apreciará que tal efeito imunossupressor superaditivo permite a administração de níveis de dosagem inferiores de agentes imunossupressores, reduzindo assim os efeitos secundários provocados pelos agentes imunossupressores vulgarmente utilizados.

Por consequência, a presente invenção proporciona igualmente uma composição farmacêutica para utilização em terapia imunossupressora em mamíferos, incluindo seres humanos, que compreende:

- (a) um agente imunossupressor em um veículo e/ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e
- (b) pelo menos um composto de fórmula geral (I), tal como definido anteriormente, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico em um veículo e/ou excipiente, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em quantidades suficientes para produzir um efeito imunossupressor superaditivo.

Um outro aspecto da presente invenção é um método de terapia imunossupressora para utilização em mamíferos, incluindo seres humanos, com necessidade de um tal tratamento, compreendendo o método a administração ao referido mamífero (a) de um agente imunossupressor e (b) de pelo menos um composto de fórmula geral (I), tal como definido anteriormente, ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em quantidades eficazes para produzir um efeito imunossupressor superaditivo.

Tendo em conta o efeito terapêutico combinado susceptível de ser obtido por tal preparação combinada, podem assim ser utilizadas doses menores de agentes imunossupressores.

Por consequência, a presente invenção proporciona igualmente uma preparação de combinação que compreende (a) um agente imunossupressor e (b) pelo menos um composto de fórmula geral (I), tal como definido anteriormente, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em uma quantidade eficaz para produzir um efeito imunossupressor superaditivo para utilização num método para reduzir os efeitos secundários provocados pela terapia imunossupressora em mamíferos, incluindo seres humanos, com necessidade de uma tal terapia.

Nas preparações combinadas, nas composições farmacêuticas e no método de tratamento de acordo com a presente invenção, apenas se utiliza de preferência um composto de fórmula geral (I), tal como definido anteriormente, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. A preparação de combinação de acordo com a presente invenção pode incluir igualmente pacotes de combinação ou composições em que os constituintes se encontram colocados lado a lado e podem,

por consequência, ser administrados simultaneamente, separadamente ou sequencialmente a um e o mesmo mamífero, incluindo os seres humanos.

Descobriu-se também que os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico eram activos no tratamento de leucemia-linfoma de células adultas T, em particular trazidas pela infecção com HTLV-I em mamíferos, incluindo os seres humanos. Provou-se uma tal actividade terapêutica dos compostos de acordo com a presente invenção, por exemplo, pelo facto de se ter verificado que eram activos na inibição selectiva da activação induzida por IL-2 e na expansão de células T murinas e humanas, mostrando assim um perfil farmacológico consistente com a terapia do IL-2 dependente de ATL.

Inibição da actividade induzida pela proliferação de IL-2

As células murinas Th₂ de D10-G4.1 (ATCC TIB 224) são dependentes de IL-2 quanto ao seu crescimento. São cultivadas em meio completo RPMI 1640 enriquecido com rhIL-2 (6 ng/ml) e ConA (6 ng/ml).

Para ensaiar os efeitos inibidores dos compostos de acordo com a presente invenção sobre a actividade de IL-2, lavaram-se células D 10 duas vezes com meio completo, voltaram a suspender-se a 10^5 células/ml no mesmo meio e distribuíram-se em triplicado (10^4 células/cavidade) em placas com 96 cavidades de fundo plano. Adicionaram-se simultaneamente às células 50 µl de rhIL-2 e 50 µl do composto a em estudo para concentrações diferentes. Incubaram-se então as culturas à temperatura de 37°C num incubador humidificado com 5% de CO₂ durante 48 horas, as últimas 18 horas na presença de 0,2 µCi de ³H-TdR.

Tomou-se a absorção de ³H-TdR nas células (cpm) como uma medida da proliferação das células.

258

Por exemplo, para o composto representativo da presente invenção 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol (código interno PNU 190192) obtiveram-se os seguintes dados de actividade.

Composto	Ng/ml	Tomada de ³ HTdR*	% de inibição vs veículo
PNU 190192	100	1388 (62)	98
	30	29681 (1528)	52
	10	57325 (1280)	6
veículo	---	61231 (1193)	---

* média de cpm a partir de cavidades triplicadas (SE)

Para tratar uma leucemia-linfoma de células adultas T pode administrar-se um ou mais compostos de fórmula geral (I), tal como definidos anteriormente, sozinhos ou em associação, com um agente anti-tumor. De preferência, utiliza-se um único composto de fórmula geral (I). Por consequência, a presente invenção proporciona um composto de fórmula geral (I), tal como definido na presente memória descritiva, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico no tratamento de leucemia-linfoma de células T adultas.

O outro objecto da presente invenção é um método de tratamento de mamíferos, incluindo seres humanos, que sofrem de leucemia-linfoma de células T adultas, compreendendo o referido método a administração aos mamíferos de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (I), tal como definido na presente memória descritiva, ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Um objecto da presente invenção é também proporcionar uma composição farmacêutica que tenha actividade contra leucemia-linfoma de células T adultas que compreende um composto de fórmula geral (I), tal como definido anteriormente, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, como ingrediente activo, e

ZS

um veículo ou diluente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

O outro objecto da presente invenção é proporcionar um método combinado de tratamento de leucemia-linfoma de células T adultas em mamíferos, incluindo os seres humanos, com necessidade de um tal tratamento, compreendendo o referido método a administração aos mesmos de um composto de fórmula geral (I), ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e um agente anti-tumor, em quantidades e próximos suficientemente em conjunto e no tempo suficiente para produzir um efeito terapeuticamente útil.

A presente invenção proporciona igualmente um produto que contém um composto de fórmula geral (I), ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e um agente anti-tumor como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia de leucemia-linfoma de células T adultas.

Pretende-se com a expressão "agente anti-tumor" que compreenda tanto um agente anti-neoplásico simples como "cocktails", isto é uma mistura de tais fármacos de acordo com a prática clínica.

Um agente anti-neoplásico no tratamento de leucemia-linfoma de células T adultas pode ser, por exemplo, um agente escolhido de entre o grupo que consiste num vinca-alcalóide antineoplásico, um antibiótico antineoplásico, um antimetabolito antineoplásico, um complexo de coordenação de platina antineoplástico, um composto de taxano antineoplástico; um composto de ceramida antineoplástico, um composto de distamicina antineoplástico, um composto de epidofilotoxina antineoplástico e um inibidor da topoisómerase I antineoplástico.

Exemplos de agentes antineoplásticos específicos, de acordo com a presente invenção, que são administrados com um composto de fórmula geral (I), são: vincristina, vinblastina, etoposido, talimustina-amidóxima, 3-(1-metil-4-(1-metil-4-(1-metil-4-(4,N,N-bis-(2-cloroetil)-aminobenzeno-1-carboxamido)-pirrolo-2-carboxamido)-pirrolo-2-carboxamido)-pirrolo-2-carboxamido)-propionamidoxima, (2S-RR-4E)-1,3-di-hidroxi-2-tetradecanoilamido-4-octadeceno, paclitaxel, docetaxel, 7-epitaxol, 7-epitaxotere, epirubicina, doxorubicina, ciclosfosfamida, idarubicina, 4'-iodoxorubicina, daunorubicina, actinomicina D, bleomicina, plicamicina, mitomicina, camptotecina, 9-aminocamptotecina, camptotecina 11 (CPT 11), topotecano, metotrexato, citarabina, azauridina, azarabina, fluorodeoxiuridina, deoxicoformicina, mercaptopurina, cisplatina e carboplatina.

Em particular são epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, 9-aminocamptotecina e camptotecina 11.

A dosagem de um composto de acordo com a presente invenção a ser administrado a um paciente que sofre de leucemia-linfoma de células T adultas, em particular trazidas por infecção HTLV-I, variará com a natureza exacta do estado a ser tratado e do recipiente do tratamento.

A dosagem eficaz sob o ponto de vista terapêutico dos compostos de fórmula geral (I), por exemplo o composto de cloridrato de 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol (PNU 190192), encontra-se compreendida entre cerca de 0,03 e cerca de 1,5 mg/kg, de preferência entre cerca de 0,06 mg/kg e cerca de 0,7 mg/kg quando proporcionada i.v. enquanto que a dose do mesmo composto para administração oral em humanos adultos se encontra em geral compreendida entre cerca de 0,3 mg/kg/dia e cerca de 15 mg/kg/dia.

258

A dosagem de um composto de fórmula geral (I) e de um agente antitumor, no caso de terapia combinada, a ser utilizada é, como é evidente, dependente de diversos factores tais como o organismo a ser tratado (por exemplo, humano ou animal, idade, peso, estado geral de saúde), a gravidade dos sintomas, a perturbação que acompanha o tratamento com outros produtos farmacêuticos, ou a frequência do tratamento. As dosagens são em geral administradas várias vezes ao dia e de preferência uma a três vezes ao dia. As quantidades eficazes do agente antitumor são em geral aquelas vulgarmente utilizadas em terapia, conforme é do conhecimento dos peritos da matéria. Porém, as quantidades dos compostos activos individuais devem encontrar-se compreendidas na gama indicada anteriormente, por exemplo dentro da gama de dosagem eficaz tolerável pelo organismo a ser tratado.

A via oral é utilizada, de uma maneira geral, para todas as condições que requerem os compostos de acordo com a presente invenção. Dá-se preferência à injeção e à infusão intravenosa para os tratamentos agudos. Para os regimes de manutenção prefere-se a via oral ou parentérica, por exemplo a via intramuscular ou subcutânea.

A natureza das preparações farmacêuticas e das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção dependerá, como é evidente, da via de administração desejada.

As composições podem ser formuladas pela maneira convencional com os ingredientes individuais, por exemplo conforme descrito anteriormente.

Os exemplos seguintes ilustram mas não limitam a invenção.

288

Exemplo 1 : Composto (IV)

A uma solução de 2-formil-5-undecilpirrol (4 g; 16,03 mmols) e 4-metoxi-3-pirrol-2-ona (3,63 g; 32,06 mmols) em DMSO (53 ml) adiciona-se 45 ml de hidróxido de sódio 2N sob atmosfera de azoto e agita-se a mistura à temperatura de 60°C durante 8 horas. Após diluição com 200 ml de água extrai-se a suspensão amarela com 600 ml de diclorometano. Agita-se a fase orgânica com água e com salmoura, torna-se anidra sobre sulfato de sódio anidro e evapora-se até à secura. Retoma-se o material bruto com hexano e filtra-se para se obter a 4-metoxi-5-(5-undecil-1H-pirrol-2-il-metileno)-1,5-di-hidro-pirrol-2-ona (4,86 g; 14,11 mmols) sob a forma de um sólido cristalino. Rendimento: 88%.

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

Exemplo 2 : Composto (II)

A uma solução de 4-metoxi-5-(5-undecil-1H-pirrol-2-il-metileno)-1,5-di-hidro-pirrol-2-ona (1 g; 2,90 mmols) em diclorometano (50 ml) adiciona-se gota a gota sob atmosfera de azoto à temperatura de 0-5°C anidrido trifluorometano-sulfônico (0,586 ml; 3,48 mmols). Após agitação a esta temperatura durante 30 minutos despeja-se a mistura reaccional em uma solução de NaHCO₃ a 2% e extrai-se com acetato de etilo (2 x 50 ml). Agita-se os extractos orgânicos reunidos com salmoura, tornam-se anidros sobre sulfato de sódio anidro e evaporam-se até à secura. Cromatografa-se o material bruto sobre uma coluna curta de gel de sílica eluindo com hexano/acetato de etilo a 85/15 para se obter o 2-

238

-trifluorometanosulfoniloxi-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol (980 mg; 2,06 mmols) sob a forma de um sólido amarelo. Rendimento: 71%.

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

Exemplo 3 : Interconversão entre os compostos (VI)

Trata-se uma solução de 4-metoxi-3-pirrolin-2-ona (3 g; 26,52 mmols) em 60 ml de etanol absoluto com etóxido de sódio (2,17 g; 31,82 mmols) sob atmosfera de azoto. Submete-se a solução a refluxo durante 2 horas e despeja-se então em 200 ml de uma solução de NaH₂PO₄ a 30%. Extrai-se a mistura resultante com acetato de etilo (3 x 150 ml) e agita-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura para se obter a 4-etoxi-3-pirrolin-2-ona (2,19 g; 17,24 mmols). Rendimento: 65%.

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

Exemplo 4 : Interconversão entre os compostos (IV)

Trata-se uma solução de 4-metoxi-5-(5-undecil-1H-pirrol-2-il-metileno)-1,5-di-hidro-pirrol-2-ona (190 mg; 1 mmol) em 4,75 ml de álcool amílico e 4,75 ml de dioxano com ácido metano-sulfônico 0,25 N em 1 ml de dioxano e agita-se à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 6 horas. Despeja-se então a mistura em 50 ml de água e extrai-se com acetato de etilo (3 x 30 ml). Agita-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Purifica-se o material bruto sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/metanol

ZSS

a 98/2 para se obter o 4-amiloxi-5-(5-undecil-1H-pirrol-2-il-metileno)-1,5-di-hidro-pirrol-2-ona (110 mg; 0,45 mmols). Rendimento: 45%.

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

Exemplo 5 : Composto (III)

A uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (11,0 g; 78 mmols) em THF (170 ml), à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, adiciona-se lentamente uma solução 1,6M de BuLi (56,1 ml; 89,7 mmols) em hexano a fim de manter a temperatura inferior a -65°C. Agita-se a mistura à temperatura de -75°C durante 10 minutos e aquece-se então até 0°C no decurso de 30 minutos. Após novo arrefecimento até -78°C, adiciona-se uma solução de 1-terc.-butoxicarbonilindol (15,6 g; 72 mmols) em THF (300 ml), mantendo a temperatura inferior a -65°C. Agita-se a mistura durante 1 hora à temperatura de -75°C e adiciona-se, gota a gota uma solução de borato de trimetilo (7,5 g; 72 mmols) em THF (200 ml). Deixa-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente durante a noite. Adiciona-se 200 ml de uma solução de HCl 0,25N e elimina-se o THF sob vazio. Extrai-se o resíduo com éter etílico (3 x 150 ml) e lava-se as fases orgânicas reunidas com água (2 x 100 ml) e seca-se sobre sulfato de sódio. Concentra-se então a solução, arrefece-se até 0°C e filtra-se para se obter o ácido (1-terc.-butoxicarbonilindol-2-il)-borónico cristalino (6,95 g; 26,6 mmols) . Rendimento: 37%.

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

ZS

1,73 (9H, s), 7,31 (2H, m), 7,56 (2H, m), 7,57 (2H, bs), 8,01 (1H, bd, J=8,2 Hz).

Exemplo 6 : Composto (I)

Trata-se em sequência uma solução isenta de oxigénio de 2-trifluorometano-sulfoniloxi-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol (418 g; 0,877 mmols) em dioxano (30 ml), sob atmosfera de árgon, com ácido (1-t-butoxicarbonil-indol-2-il)-borónico (916 mg; 3,51 mmols), carbonato de potássio (969 mg; 7,02 mmols), tetraquis (trifenilfosfina)-paládio(0) (50 mg; 0,044 mmols) e aquece-se até 90°C, sob agitação, durante 6 horas. Após arrefecimento, despeja-se a mistura reaccional em 100 ml de água gelada e extrai-se com acetato de etilo (3 x 50 ml). Agita-se a fase orgânica com água e com salmoura, torna-se anidra sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e evapora-se até à secura sob vazio. Purifica-se o resíduo sobre uma coluna curta de Al₂O₃ (actividade II-III) utilizando hexano/acetato de etilo a 4/1 como eluente. Concentra-se as fracções recolhidas, trata-se com uma solução de ácido clorídrico em éter isopropílico e evapora-se até à secura sob vazio à temperatura ambiente para se obter o 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol, cloridrato (295 mg; 0,612 mmols), P.F. 92-95°C. Rendimento: 70%.

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

0,87 (3H, m), 1,1-1,9 (18H, m), 3,00 (2H, m), 4,06 (3H, s), 6,29 (1H, dd, J=1,7 e 4,1 Hz), 6,32 (1H, d, J=2 Hz), 6,95 (1H, dd, J=2,4 e 4,1 Hz), 7,0-7,4 (3H, m), 7,13 (1H, s), 7,61 (2H, m), 12,4 (1H, bs), 13,2 (1H, bs), 13,3 (1H, bs).

Por um processo análogo pode sintetizar-se os compostos seguintes:

2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol, cloridrato

258

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

0,85 (3H, m), 1,1-1,9 (18H, m), 2,97 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,26 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J=2,4 e 4,0 Hz), 6,97 (2H, m), 7,07 (2H, m), 12,3 (1H, bs), 13,1 (1H, bs), 13,2 (1H, bs).

2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato (PNU 190364)

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato (PNU 190537)

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

2,66 (1H, s), 5,25 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J=1,7 e 3,9 Hz), 6,37 (1H, J=2,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J=3,9, 2,5), 7,11 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,19 (1H, d, 1,7 Hz), 7,31 (1H, m), 7,4-7,5 (5H, m), 7,60 (2H, m).

2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato (PNU 190192)

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

258

2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato (PNU 169819)

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-etil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-propil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-isopropil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-butil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-etil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-propil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-isopropil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-butil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

258

2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol,
cloridrato;

2-(5-cloro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato (PNU 169683);

RMN¹ (400 mhz, CDCl₃), ppm:

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

2-(5-cloro-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-ciano-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-ciano-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-idroxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-idroxi-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-amino-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-amino-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

258

2-(5-metil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-benziloxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol, cloridrato;

2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(5-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, éster metílico, cloridrato;

2-(5-carbamoil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol, cloridrato;

2-(6-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato;

2-(6-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, éster metílico, cloridrato;

2-(6-carbamoil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol, cloridrato;

2-(6-nitro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato; e

2-(7-etil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol, cloridrato.

Exemplo 7

Formulação: cápsulas (150 mg).

Prepara-se cápsulas, cada uma pesando 400 mg e contendo 150 mg da substância activa, como segue.

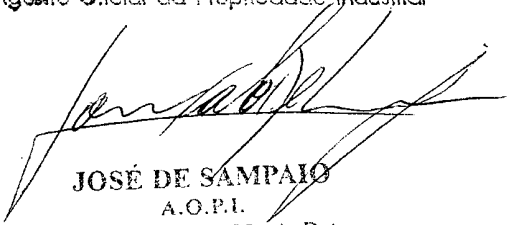
Composição:

2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol, cloridrato	150 mg
Lactose	198 mg
Amido de milho	50 mg
Estearato de magnésio	<u>2 mg</u>
TOTAL	400 mg

Encapsula-se em cápsulas de gelatina dura de duas peças.

Lisboa, 13 de Dezembro de 2001

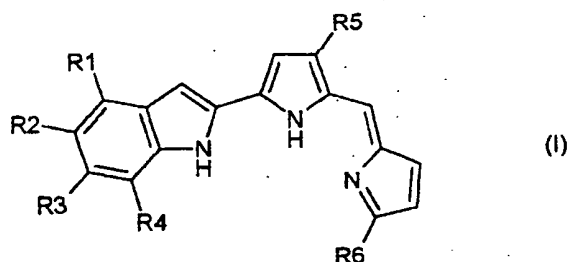
 ☐ Agente Oficial da Propriedade Industrial


JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

Reivindicações

1. Composto que é um derivado de (1H-indol-2-il)-5-[(2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol de fórmula geral (I)



na qual

os símbolos R1, R2, R3 e R4, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ insubstituído ou substituído por um grupo fenilo, alquilo (C₁-C₆)-carboniloxi, um grupo de fórmula geral -NR_aR_b na qual cada um dos símbolos R_a e R_b representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₆, alquilo (C₁-C₆)-carbonilamino, carboxil, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, aralkil-carbamoilo, arilcarbamoilo ou -CONR_cR_d em que cada um dos símbolos R_c e R_d representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₆ ou os símbolos R_c e R_d, considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel morfolino ou piperidino;

o símbolo R5 representa um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxil ou alcoxi C₁-C₁₁ insubstituído ou substituído por um grupo fenilo; e

o símbolo R6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcenoilo C₂-C₂₀, alcenoilo C₃-C₂₀, fenilo, alquilo C₁-C₂₀ ou alcenoilo C₂-C₂₀, em que os grupos

ZS

alcenoílo, alcenoílo, alquilo e alcenilo se encontram insubstituídos ou substituídos por 1 a 3 substituintes escolhidos independentemente de entre átomos de halogéneo e grupos alcoxi C₁-C₆, hidroxí, arilo, ariloxi, ciano, carboxi, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, (alcenilo C₃-C₄)-carbamoílo, aralquil-carbamoílo, arilcarbamoílo e -CONRcRd em que os símbolos Rc e Rd têm os significados definidos antes; e os seus aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que cada um dos símbolos R1, R2, R3 e R4 representa, independentemente, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C₁-C₄, ciano, nitro, hidroxí, alcoxi C₁-C₄ insubstituído ou substituído por grupos fenilo, amino, carboxi, (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo ou CONRcRd em que cada um dos símbolos Rc e Rd representa, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ ou os símbolos Rc e Rd, considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados formam um anel morfolino ou piperidino;

o símbolo R5 representa um grupo hidroxí ou um grupo alcoxi C₁-C₁₁ insubstituído ou substituído por um grupo fenilo; e

o símbolo R6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₁₄ ou alcenilo C₃-C₁₄, em que os grupos alquilo e alcenilo são insubstituídos ou substituídos por um substituinte escolhido de entre átomos de halogéneo e grupos alcoxi C₁-C₄, hidroxí, arilo, ariloxi, ciano, carboxi, (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo, aralquilcarbamoílo, arilcarbamoílo e -CONRcRd em que os símbolos Rc e Rd representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ ou os símbolos Rc e Rd, considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados, formam um anel morfolino ou piperidino.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, escolhido de entre:

- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-pentil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-etil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-propil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-isopropil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-butil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-etil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-propil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-isopropil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-butil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;
- 2-(5-ciano-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-pirrol;

238⁴

2-(5-ciano-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-idroxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-idroxi-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-amino-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-amino-1H-indol-2-il)-4-benziloxi-5-[(5-metil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-metil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-benziloxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol;

2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(5-carbamoil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol;

2-(6-carboxi-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(6-carbamoil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-
-1H-pirrol;

5
288

2-(6-nitro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol;

2-(7-etil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)-metil]-1H-
-pirrol; e os seus ésteres de alquilo C₁-C₆, em particular os ésteres metílico e etílico e
os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico

4. Composição farmacêutica que compreende um veículo e/ou diluente
aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, como princípio activo, um composto
tal como definido na reivindicação 1.

5. Composto tal como definido na reivindicação 1 para utilização como
um medicamento.

6. Composto tal como reivindicado na reivindicação 1, para utilização
como um agente imunomodulador ou no tratamento da leucemia-linfoma da células
T adultas.

7. Produto que contém um composto de fórmula geral (I) tal como
definido na reivindicação 1 e um fármaco adicional como uma preparação
combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia
imunossupressora em mamíferos.

8. Composição farmacêutica para utilização em terapia
imunossupressora em mamíferos, incluindo um ser humano, que compreende:

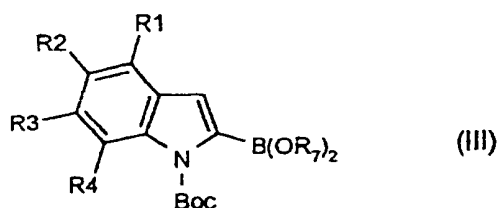
(a) um agente imunossupressor em um veículo e/ou excipiente aceitável sob o
ponto de vista farmacêutico, e

(b) pelo menos um composto tal como definido na reivindicação 1 em um
veículo e/ou excipiente, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em quantidades
suficientes para produzir um efeito imunossupressor superaditivo.

9. Preparação de combinação que compreende (a) um agente imunossupressor e (b) pelo menos um composto de fórmula geral (I), conforme definido anteriormente, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em uma quantidade eficaz para produzir um efeito imunossupressor superaditivo para utilização na redução dos efeitos secundários provocados pela terapia imunossupressora em mamíferos, incluindo seres humanos, com necessidade de uma tal terapia.

10. Produto que contém um composto conforme definido na reivindicação 1 e um agente anti-tumor como uma preparação combinada para a utilização simultânea, separada ou sequencial em terapia de leucemia-linfoma de células T adultas.

11. Composto de fórmula geral (III)



na qual

os símbolos R1, R2, R3 e R4 têm os significados definidos antes na reivindicação 1 e o símbolo R7 representa um átomo de hidrogénio ou uma cadeia alquilo inferior e o símbolo Boc representa um grupo 1-terc.-butoxicarbonilo.

Lisboa, 13 de Dezembro de 2001

Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195. r/c-Drt.
1269-063 LISBOA