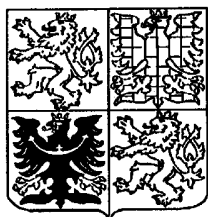


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 17.02.93

(32) 19.02.92

(31) 92/3497

(33) GB

(40) 16.02.94

(21) 217-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 311/92

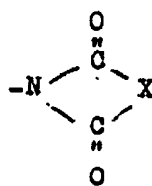
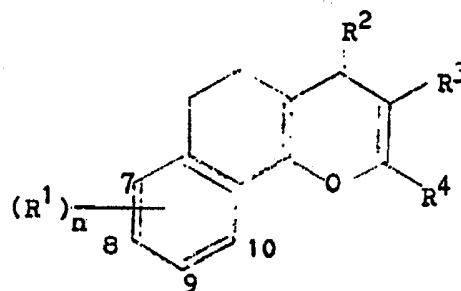
A 61 K 31/35

(71) LILLY INDUSTRIES LIMITED, Hampshire, GB;

(72) Brunavs Michael, Surrey, GB;
Dell Colin Peter, Surrey, GB;
Gallagher Peter Thaddeus, Surrey, GB;
Owton William Martin, Surrey, GB;
Smith Colin William, Berkshire, GB;

(54) Farmaceutické sloučeniny

(57) Farmaceutické sloučeniny uvedeného vzorce, kde n je 0,1 nebo 2 a R^1 je připojen v jakémkoliv z poloh 7,8,9 nebo 10 a každý R^1 je halogen, karboxy, trifluormethyl, hydroxy, C_1 -4alkyl, C_1 -4alkoxy, C_1 -4alkylthio, hydroxy- C_1 -4alkoxy, heterocyklický zbytek, obsahující dusík, nitro, trifluormethoxy, $-COOR^5$, kde R^5 je esterová skupina, $-COR^6$, $-CONR^6R^7$ nebo $-NR^6R^1$, kde R^6 a R^7 jsou každý vodík nebo C_1 -4alkyl, R^2 je fenyl, naftyl nebo heteroaryl vybraný ze skupiny zahrnující thienyl, pyridyl, bezorthienyl, chinoliny, benzofuranyl nebo benzimidazolyl, kde fenyl, naftyl a heteroaryl jsou skupiny jsou popřípadě substituovány, nebo R^2 je furanyl popřípadě substituovaný C_1 -4alkylem, R^3 je nitril, karboxy, $-COOR^8$, kde R^8 je esterová skupina, nebo $-CONR^9R^{10}$ kde R^9 a R^{10} jsou každý vodík nebo C_1 -4alkyl a R^4 je $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, $-N(COR^{11})_2$ nebo $-N=CHOCH_2R^{11}$, kde R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_1 -4alkyl popřípadě substituovaný karboxy, $-N=CH-NR^{13}R^{14}$, kde R^{13} je vodík nebo C_1 -4alkyl a R^{14} je C_1 -4alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo popřípadě substituovaný heteroaryl, skupina a, kde X je C_2 -4alkylen nebo $-NHSO_2R^{15}$, kde R^{15} je C_1 -4alkyl, trifluormethyl nebo popřípadě substituovaný fenyl, a jejich sole.



(a)

Farmaceutické sloučeniny

Oblast techniky

č. j.	10 58	12 III 93	URAD PRÁVNÍ VÝCHOVY A VĚSTNÍČNÍ	PRŮM.
-------	-------	-----------	---	-------

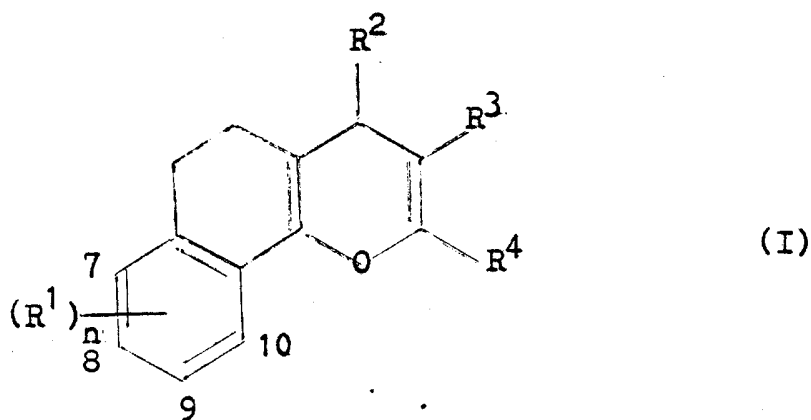
Vynález se týká farmaceutických sloučenin, jejich přípravy a použití.

Dosavadní stav techniky

Syntéza určitých fenyl-substituovaných 5,6-dihydro-nafto/1,2-b/pyranů je popsána Ottou H.-H. a spol. v Monatshefte für Chemie 110, 115-119 a 249-256 (1979), a Arch.Pharm. (Weinheim Ger.), 312(6), 548-550 (1979). Popsaným sloučeninám nejsou připisovány žádné biologické vlastnosti.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I

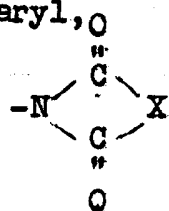


ve kterém n je 0, 1 nebo 2 a R^1 je připojen v jakékoliv poloze 7, 8, 9 nebo 10 a každý R^1 znamená halogen, karboxy, trifluormethyl, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} alkoxy, dusík obsahující heterocyklyl, nitro, trifluormethoxy, $-COOR^5$, kde R^5 je esterová skupina, $-COR^6$, $-CONR^6R^7$ nebo $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl,

R^2 je fenyl, naftyl nebo heteroaryl vybraný ze skupiny, zahrnující thienyl, pyridyl, benzothienyl, chinoliny, benzofuranyl nebo benzimidazolyl, kde fenyllová, naftyllová a heteroarylová skupina jsou popřípadě substituovány nebo R^2 je furanyl popřípadě substituovaný C_{1-4} alkylem,

R^3 je nitrilová, karboxylová, $-COOR^8$, kde R^8 je esterová skupina, nebo $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl a

R^4 je $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, $-N(COR^{11})_2$ nebo $-N=CHOCH_2R^{11}$, kde R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl popřípadě substituovaný karboxyskupinou, $-N=CH-NR^{13}R^{14}$, kde R^{13} je vodík nebo C_{1-4} alkyl a R^{14} je C_{1-4} alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo popřípadě substituovaný hetero-



kde X je C_{2-4} alkylen, nebo $-NHSO_2R^{15}$, kde R^{15} je C_{1-4} alkyl, trifluormethyl nebo popřípadě substituovaný fenyl,

a jejich solí. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako farmaceuticky účinné látky.

S výjimkou malého počtu sloučenin jsou výše uvedené sloučeniny nové. Předložený vynález tak zahrnuje i nové sloučeniny obecného vzorce I uvedeného dříve s tou podmínkou, že

- 1) jestliže n je 0, R^3 je nitril a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl nebo fenyl substituovaný 4-nitro, 2- nebo 4-chlor, 2,4-dichlor-, 4-nitril, 4-methylthio, 2-brom, 2- nebo 4-methyl nebo 2- nebo 4-methoxy,

- ii) jestliže n je 0, R^3 je $-\text{COOR}^8$, R^8 je methyl nebo ethyl a R^4 je $-\text{NH}_2$, R^2 není fenyl a
- iii) jestliže n je 0, R^3 je $-\text{CONH}_2$ a R^4 je $-\text{NH}_2$, R^2 není fenyl nebo 4-methoxyfenyl.

Sloučeniny podle vynálezu byly zjištěny jako aktivní v testech,, které prokazují jejich účinnost při léčbě chorob imunity a chorob, ve kterých podstatnou úlohu hraje přebytek proliferace buněk nebo uvolňování enzymu.

Ve výše uvedeném vzorci I je halogen například fluor, chlor nebo brom a zejména chlor. C_{1-4} alkylová skupina zahrnuje například methyl, ethyl, propyl a butyl, a výhodně je methyl nebo ethyl. C_{1-4} alkoxy skupina je jedna z uvedených alkylových skupin, připojená přes kyslík k aryllovému jádru a C_{1-4} alkylthio je alkylová skupina připojená přes síru. Hydroxyalkyl a hydroxyalkoxy mají výhodně vzorec $\text{HO}(\text{CH}_2)_x-$ a $\text{HO}(\text{CH}_2)_x\text{O}-$, kde x je 1 až 4.

Substituovaná fenylová skupina je substituována jedním nebo více, výhodně jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, nitro, C_{1-4} alkyly, C_{1-4} alkylthio, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} alkoxy, trifluormethoxy, karboxy, $-\text{COOR}^{16}$, kde R^{16} je esterivá skupina, $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ nebo $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, kde R^{17} a R^{18} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl. Jestliže R^{16} je esterová skupina, je jí výhodně C_{1-4} alkyl, zvláště methyl nebo ethyl. Substituované naftylové a heteroarylové skupiny mohou být substituovány podobně. Navíc substituovaný fenyl zahrnuje fenylovou skupinu, ve které sousední atomy jsou substituovány $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, kde m je 1, 2 nebo 3.

Jestliže n je 1 nebo 2 a na dihydronaftojádru jsou jeden nebo dva substituenty, mohou být v jakékoliv z poloh 7 až 10 a jsou-li přítomny dva substituenty, mohou být stejné nebo rozdílné. Výhodně je dihydronafto-jádro nesubstituované nebo nese jeden substituent v poloze 9.

Jestliže R^1 je $-\text{COOR}^5$, může R^5 být jakákoliv esterová skupina a výhodně je C_{1-4} alkyl, zejména methyl nebo ethyl.

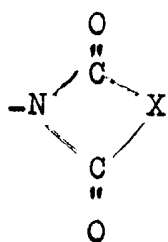
Jestliže R^1 je heterocyklus, obsahující dusík, je výhodně vybrán ze skupiny, zahrnující 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1-piperidino, 1-pyrrolidino a 4-morfolinyl.

Jestliže R^2 je heteroaryl, je jím výhodně 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-benzothienyl, 2-chinolinyl, 3-chinolinyl, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 2-benzimidazolyl, 2-furanyl nebo 3-furanyl. Naf-tylová skupina je připojena v poloze 1 nebo 2. Takové skupiny mohou být substituovány v jakýchkoliv vhodných polohách, výhodně ale jsou nesubstituované. Výhodně R^2 znamená 2-thienyl, 3-thienyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, fenyl nebo substituovaný fenyl.

Zvláště výhodným významem R^2 je popřípadě substituovaný fenyl, výhodně fenyl s jedním substituentem, zejména nitroskupinou nebo trifluormethylem.

Skupina R^3 je výhodně nitril, Jestliže R^3 je $-\text{COOR}^8$, může R^8 být jakákoliv esterová skupina a výhodně je C_{1-4} alkyl, zejména methyl nebo ethyl.

Skupina R^4 je výhodně $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ nebo $-\text{N}(\text{COR}^{11})_2$, kde R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl,



nebo $\text{-NHSO}_2\text{R}^{15}$.

R^4 je nejvýhodněji $\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, například -NH_2 . Jestliže R^4 je $\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, je R^3 výhodně nitril, karboxy nebo $\text{-CONR}^9\text{R}^{10}$, a zejména nitril nebo $\text{-CONR}^9\text{R}^{10}$.

Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých n je 0, 1 nebo 2 a R^1 je připojen v jakékoliv z poloh 7, 8, 9 nebo 10 a každý R^1 je vybrán ze skupiny, zahrnující halogen, amino, karboxy, trifluormethyl, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} alkoxy nebo heterocyklický zbytek, obsahující dusík,

R^2 je fenyl, naftyl nebo heteroaryl, vybraný ze skupiny, zahrnující thienyl, pyridyl, benzothienyl, chinoliny, benzofuranyl nebo benzimidazolyl, kde fenylová, naftyllová a heteroarylová skupina mohou být popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty, kde každý z nich je vybrán ze skupiny, zahrnující nitro, trifluormethyl, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, karboxy nebo $\text{-O-(CH}_2\text{)}_x\text{-O-}$, kde x je 1 až 4 nebo R^2 je furanyl popřípadě substituovaný C_{1-4} alkylem,

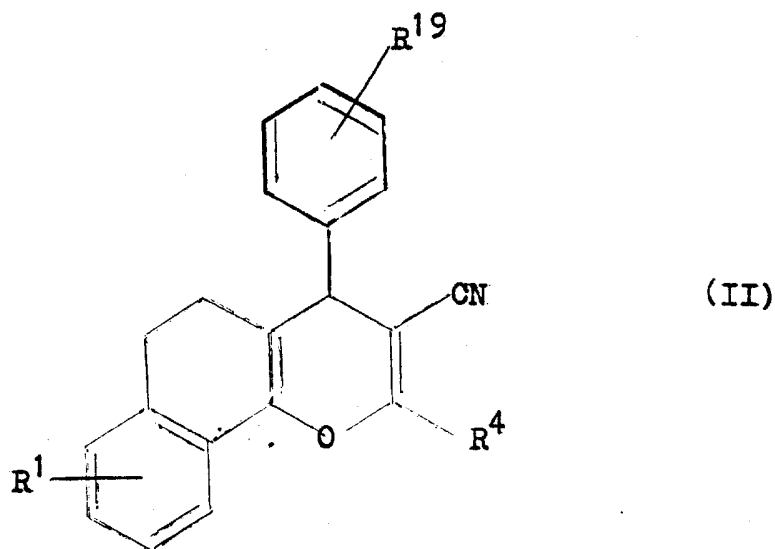
R^3 je nitril, karboxy, -COOR^8 , kde R^8 je esterová skupina, nebo $\text{-CONHR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl a

R^4 je $\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{-NR}^{11}\text{COR}^{12}$ nebo $\text{-N(COR}^{11}\text{)}_2$, kde R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl, -N=CHOR^{11} , kde R^{11} je C_{1-4} alkyl nebo $\text{-NHSO}_2\text{R}^{15}$,

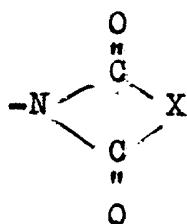
kde R^{15} je C_{1-4} alkyl, trifluormethyl nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kde každý je vybrán ze skupiny, zahrnující C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, nitro, halogen a trifluormethyl, s tou podmínkou, že když n je 0, R^3 je $-CONH_2$ nebo $-COOR^8$ a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl nebo 4-methoxyfenyl a s podmínkou, že když n je 0, R^3 je nitril a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl nebo fenyl substituovaný 4-nitro, 2- nebo 4-chlor, 2,4-dichlor-, 2-brom-, 2- nebo 4-methyl nebo 2- nebo 4-methoxy,

a jejich soli.

Výhodná skupina sloučenin pro použití v předloženém vynálezu má vzorec III



ve kterém R^1 znamená vodík, C_{1-4} alkoxy, halogen, hydroxy, karboxy, trifluormethyl nebo trifluormethoxy, R^4 je $-NH_2$, $-NR^{11}COR^{12}$ nebo $-N(COR^{12})_2$, kde R^{11} je vodík nebo C_{1-4} alkyl a R^{12} je C_{1-4} alkyl nebo



kde X je C_{2-4} alkylen,

a R^{19} je nitro, trifluormethyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, trifluormethoxy, karboxy nebo $-COOR^{16}$, kde R^{16} je esterová skupina. Často je výhodné, je-li skupina R^{19} v poloze 3.

Další výhodnou skupinu sloučenin vzorce II uvedeného výše tvoří ty, kde R^1 je vodík, C_{1-4} alkoxy nebo halogen, R^4 je $-NH_2$ a R^{19} je nitro nebo trifluormethyl. Skupina R^1 je výhodně připojena v poloze 9 a skupina R^{19} v poloze 3.

Jestliže R^1 nebo R^3 je karboxy nebo R^2 je fenyl substituovaný karboxy, existuje zde možnost tvorby solí. Mohou být odvozeny od jakýchkoliv z dobře známých bází. Příklady solí tvořených s bázemi zahrnují báze, které představuje hydroxid amonný a hydroxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jejich uhličitany a hydrogenuhlíčitany jakož i soli odvozené od alifatických a aromatických aminů, alifatických diaminů a hydroxylaminů. Báze zvláště vhodné pro přípravu takových solí zahrnují hydroxid amonný, uhličitán draselný, hydrogenuhlíčitán sodný, hydroxid lithný, hydroxid vápenatý, methylamin, diethylamin, ethylendiamin, cyklohexylamin a ethanolamin. Zvláště preferovány jsou sole draselné, sodné a lithné.

Mimo farmaceutických solí jsou ve vynálezu zahrnuty i další sole. Mohou sloužit jako meziprodukty při čištění

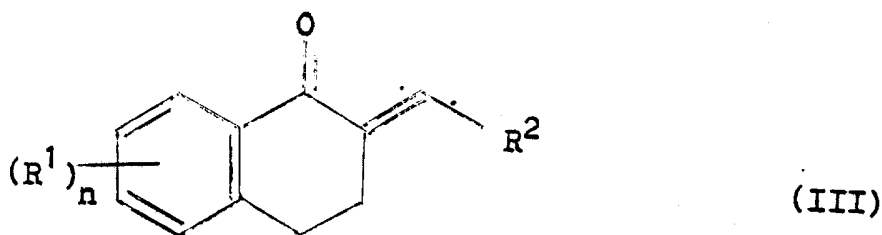
sloučenin nebo při přípravě jiných, například farmaceuticky přijatelných, adičních solí s kyselinami, nebo jsou vhodné pro identifikaci, charakterizaci nebo purifikaci.

Mimo solí vytvořených s karboxyskupinami mohou být, samozřejmě, s těmito samými skupinami vytvořeny i estery. Výhodné estery jsou odvozeny od alkoholů a zejména C_{1-4} -alkanolů jako jsou například methyl nebo ethylestery.

Sloučeniny podle vynálezu obsahují asymetrický uhlíkový atom, díky kterému existují enantiomery. Sloučeniny se normálně připraví jako racemáty a mohou být výhodně použity jako takové, ale obvyklými technikami je možno izolovat individuální enantiomery, je-li to žádoucí. Takové racemáty a individuální enantiomery tvoří část předloženého vynálezu.

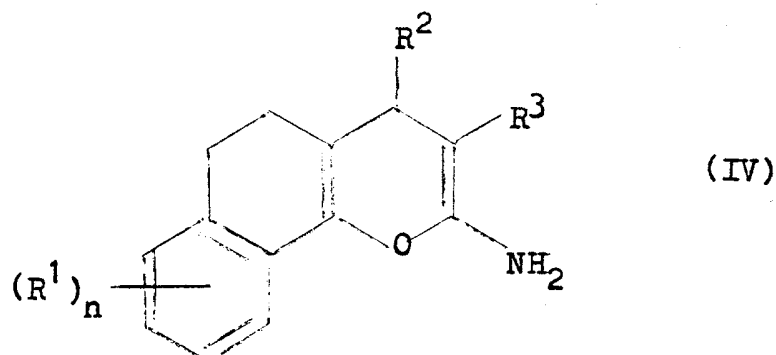
Vynález zahrnuje také způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I uvedeného dříve, který zahrnuje:

1) reakci sloučeniny vzorce III

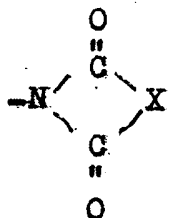


s malononitrilem za vzniku sloučeniny vzorce I, ve kterém R^2 je nitril a R^4 je $-NH_2$,

2) převedení sloučeniny vzorce IV

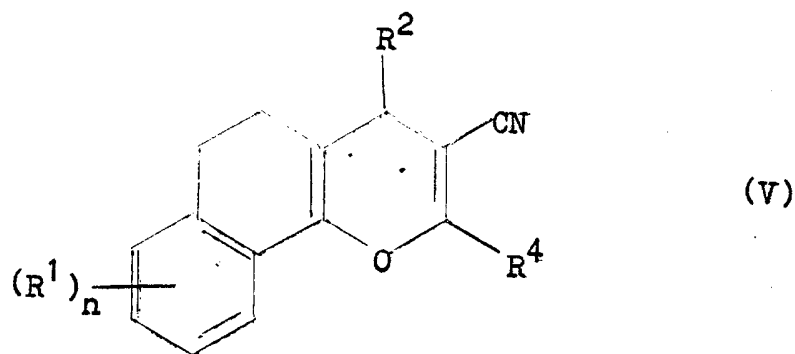


na sloučeninu vzorce I, kde R^4 je $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, $-N(COR^{11})_2$, $-N=CHOCH_2R^{11}$, $-N=CHR^{13}R^{14}$, $-N=CH-NR^{13}R^{14}$,



nebo $-NHSO_2R^{15}$, nebo

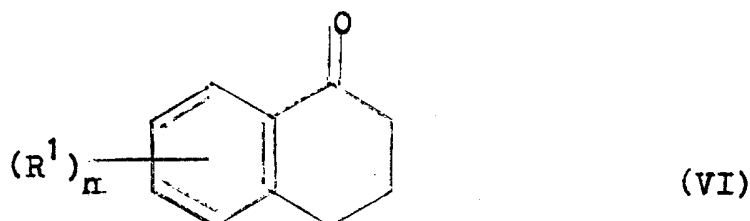
3) převedení sloučeniny vzorce V



kde R^4 je $-NR^{11}COR^{12}$ nebo $-N(COR^{11})_2$ na sloučeninu vzorce I, ve kterém R^3 je karboxy, $-COOR^8$ nebo $-CONR^9R^{10}$.

Vzhledem k postupu 1 - reakce se výhodně provádí při teplotě od 0 do 100 °C a za přítomnosti organického rozpouštědla jako je například ethanol. Sloučeniny vzorce

III jsou známé nebo mohou být snadno syntetizovány známými metodami. Mohou být, například, připraveny ze sloučenin obecného vzorce VI



reakcí s aldehydem vzorce $R^2\text{CHO}$ za přítomnosti kyselého katalyzátoru jako je, například, kyselina toluensulfonová, nebo jestliže R^2 je skupina citlivá ke kyselině, jako je pyridyl, za bázičských podmínek, s například hydroxidem draselným a ethanollem.

V postupu 2 může být volný enamin připraven reakcí 1 a potom převeden na sloučeniny, ve kterých R^4 má jiný význam. Například, volná aminoskupina může být alkylována činidlem vzorce $R^{11}\text{X}$ nebo $R^{12}\text{X}$, kde X je halogen, za vzniku mono- nebo di-alkylovaného produktu. Podobně aminoskupina může být acylována acylačním činidlem vzorce $R^{11}\text{COX}$ nebo $(R^{11}\text{CO})_2\text{O}$ za vzniku sloučenin, kde R^4 je $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ nebo $-\text{N}(\text{COR}^{11})_2$. Sloučeniny, ve kterých R^4 je $-\text{N}=\text{CHOCH}_2\text{R}^{11}$ se připraví reakcí se vhodným trialkylorthoformiátem a ty, kde R^4 je $-\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ reakcí se sulfonylhalogenidem vzorce $\text{R}^{15}\text{SO}_2\text{X}$. Sloučeniny, ve kterých R^4 je $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ mohou být připraveny reakcí sloučeniny, ve které R^4 je $-\text{N}=\text{CHOCH}_2\text{R}^{11}$ se vhodným aminem.

V postupu 3 mohou být sloučeniny vzorce V převedeny na sloučeniny, ve kterých R^3 je karboxy, $-\text{COOR}^8$ nebo $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ obvyklými metodami. Například nitrilová skupina se snadno hydrolyzuje na karboxy, která naopak může být esterifikována za vzniku $-\text{COOR}^8$, nebo reagovat s aminem

za vzniku $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$. Sloučeniny vzorce VI mohou být připraveny acylací sloučenin získaných postupem 1. Sloučeniny, ve kterých R^4 je jiný než $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ a $-\text{N}(\text{COR}^{11})_2$ mohou být připraveny z produktu postupu 3 odstraněním acylové skupiny nebo skupin a následující reakcí takto získané aminosloučeniny, se vhodným činidlem.

Jak bylo dříve uvedeno, mají sloučeniny farmaceutickou účinnost. Působí antiproliferativně na dělení buněk a jsou tak indikovány pro použití při léčbě chorob, kde jsou nadměrná buněčná proliferace nebo uvolňování enzymu důležitým aspektem v patologii.

Například sloučeniny podle vynálezu inhibují přirozenou proliferaci 3T3 fibroblastů při IC_{50} koncentracích pod 20 μmol .

Dále, sloučeniny modifikují imunitní odezvu inhibicí proliferace concavalinem A-indukovaných T-buněk v testu popsaném Lacombe P a spol., FEBS, 3048, 191, 227-230. Obecně mají sloučeniny podle vynálezu IC_{50} hodnotu v tomto testu pod 10 μM .

Sloučeniny také inhibují proliferaci buněk v NS-1 myší B-lymphomové linii a phorbol-esterem stimulovanou syntézu plasminogenového aktivátoru v hovězích retinálních kapilárních endotheliálních buňkách.

Inhibice makrofágy kondiciovaného media indukující uvolňování neutrální proteázy v chondrocytech byla také pozorována v testu popsaném K-Deshmukhem-Phadkem, M.Lawrencem a S.Nanda-ou, Biochem.Biophys.Res.Commun., 1978, 85, 490-496.

Tyto vlastnosti ukazují, že sloučeniny jsou účinné při léčbě širokého okruhu chorob, jako je například reumatoidní artritida, atherosclerosis, cirrhosa, fibrosa a

rakovina a při léčbě autoimunitních chorob jako je, například, systémový lupus a v prevenci odmítání transplantátů. Jsou rovněž indikovány pro léčbu osteoarthritis a komplikací diabetu.

Dále bylo u sloučenin podle vynálezu zjištěno, že inhibují proliferaci vaskulárních hladkých buněk. Toto bylo prokázáno kultivací hladkých buněk získaných z králičí aorty. Proliferace byla stanovena měřením DNA syntézy. Buňky byly získány metodou popsanou v práci Rosse, J. of Cell Bio. 50:172 (1971). Buňky byly umístěny na 96jamkovou mikrotitrační destičku na pět dnů. Získají se konfluentní kultury a růst se zastavil. Buňky pak byly přeneseny do Dulbeccova modifikovaného Eagleova media (DMEM), obsahujícího 0,5 - 2 % plasmy chudé na destičky, 2 mM L-glutaminu, 100 U/ml penicilinu, 100 μ g/ml streptomycinu, 1 μ Ci/ml 3 H-thymidinu, 20 ng/ml růstového faktoru odvozeného od destiček a různé koncentrace sloučenin. Zásobní roztok sloučenin je připraven v dimethylsulfoxidu a pak se ředí na vhodnou koncentraci (0,01 - 10 μ g/ml) ve výše uvedeném pokusném mediu. Buňky se pak inkubují při 37 °C po 24 hodin pod atmosférou 5%CO₂/95% vzduchu. Po uplynutí 24 hodin se buňky fixují v methanolu. Stanoví se inkorporace 3 H-thymidinu v DNA scintilačním čítačem jak je popsáno Boninem a spol., Exp.Cell Res.181:475-482 (1989).

Inhibice proliferace buněk hladkých svalů sloučeninami podle vynálezu je dále demonstrována stanovením jejich vlivů na exponenciální růst buněk. Buňky hladkých svalů z králičí aorty se naočkují na 12jamkové destičky pro tkáňovou kulturu v DMEM, obsahujícím 10 % fetálního hovězího séra, 2 mM L-glutaminu, 100 U/ml penicilinu a 100 μ g/ml streptomycinu. Po 24 hodinách jsou buňky napojeny, medium se nahradí DMEM, obsahujícím 2 % plasmy chudé na destičky, 2 mM L-glutaminu, 100 U/ml penicilinu, 100 μ g/ml streptomycinu, 40 ng/ml růstového faktoru odvozeného od destiček a uvedené koncentrace sloučenin. Buňky se nechají růst čtyři dny. Potom se zpracují s trypsinem a stanoví se po-

čet buněk spočítáním za použití ZM-Coulter čítače.

Aktivita ve výše uvedených testech prokazuje, že sloučeniny podle vynálezu jsou účinné při léčbě restenozy, která je charakterizována migrací a proliferací buněk hladkých svalů v odezvě k poškození.

Vynález také zahrnuje farmaceutické přípravky, obsahující farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič ve spojení se sloučeninou vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou solí.

Sloučeniny mohou být podávány různými způsoby, například, orálním nebo rektálním způsobem, topikálně nebo parenterálně, například injekcí a jsou obvykle používány ve formě farmaceutického přípravku. Takové přípravky tvoří část předloženého vynálezu a jsou připraveny způsobem dobře známým ve farmacii a normálně obsahují alespoň jednu aktivní sloučeninu ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Při přípravě přípravků podle předloženého vynálezu, se obvykle účinná složka smísí s nosičem, nebo se ředí nosičem a/nebo se uzavře nosičem, kterým může například být kapsle, sáček, papír nebo jiný kontejner. Jestliže nosič slouží jako ředidlo, může být pevný, polopevný nebo kapalný a působí jako vehikulum, přísada nebo medium pro účinnou složku. Přípravek tak může být ve formě tablet, lozengů, sáčků, elixírů, suspenzí, pevných nebo v kapalném mediu, mastí, obsahujících například až 10 % hmotnostních aktivní sloučeniny, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, injekčních roztoků a suspenzí a sterilně balených prášků.

Příklady některých vhodných nosičů zahrnují laktosu, dextrosu, sacharosu, sorbitol, mannitol, škroby, akáciovou gumu, fosforečnan vápenatý, algináty, traganth, želatinu, sirup, methylcelulozu, methyl- a propyl-hydroxybenzoáty, talek, stearát hořečnatý a minerální olej. Pří-

pravky injekční mohou být, jak je známo v oboru, formulovány tak, že poskytují rychlé, trvalé nebo opožděné uvolňování účinné složky po podání pacientovi.

Jsou-li přípravky formulovány v jednotkové dávkové formě, je výhodné, když každá jednotková dávková forma obsahuje 5 mg až 500 mg, například 25 mg až 200 mg. Výraz "jednotková dávková forma" označuje fyzicky oddělené jednotky vhodné pro lidi a zvířata, kde každá jednotka obsahuje předem stanovené množství aktivního materiálu spočteného tak, že se dosahuje požadovaného terapeutického účinku, ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem.

Aktivní sloučeniny jsou účinné v širokém dávkovém rozsahu a například denní dávky budou v rozmezí od 0,5 do 300 mg/kg, obvykleji v rozmezí 5 až 100 mg/kg. Množství skutečně podávané bude však stanoveno lékařem podle podmínek, které zahrnují léčný stav, typ podávané sloučeniny a způsob podání. Proto nejsou uvedené dávky žádným omezením vynálezu.

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava meziproduktů

1) Směs 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu (21,9 g), 3-nitrobenzaldehydu (22,6 g) a monohydrátu kyseliny p-toluen-sulfonové (50 mg) v toluenu (250 ml) se míchá pod refluxem za oddělování vody 4,5 hodiny. Hnědý roztok se nechá přes noc vychladnout. Výsledná žlutooranžová usazená látka se filtruje, promyje dobře toluenem a sušením ve vakuu poskytne 2-(3-nitrobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)naftalenon jako sypké žluté jehličky.

Směs 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu (4,5 g) a 4-terc. butylbenzaldehydu (5,0 g) se míchá s roztokem 6% hydroxidu draselného v methanolu (100 ml) po 64 hodin při teplotě místnosti. Směs se neutralizuje ledovou kyselinou octovou, potom se zředí vodou (100 ml). Výsledná hojná bílá sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a sušením ve vakuu se získá 2-(4-terc.butylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon.

Metodami podobnými metodě uvedené výše se připraví následující sloučeniny:

2-(4-brombenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon,
2-(4-chlorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(4-fluorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,4-dichlorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,4-dichlorbenzyliden)-5-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,4-dichlorbenzyliden)-6-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,4-dichlorbenzyliden)-7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(4-chlor-3-trifluormethylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-
naftalenon
2-(4-methoxybenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,4-dimethoxybenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,4-methylenedioxybenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
7-methoxy-2-(3,4-methylenedioxybenzyliden)-3,4-dihydro-
1(2H)-naftalenon
2-(1,4-benzodioxan-6-yliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(4-dimethylaminobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxybenzyliden)-3,4-dihydro-
1(2H)-naftalenon
2-(3-trifluormethylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(4-trifluormethylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(4-nitrobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
5-methoxy-2-(4-nitrobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
6-methoxy-2-(4-nitrobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
7-methoxy-2-(4-nitrobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(4-methansulfonylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon

2-(4-methansulfofylbenzyliden)-7-methoxy-3,4-dihydro-
1(2H)-naftalenon
2-(4-methoxykarbonylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-
naftalenon
2-(2-naftyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(2-furfuryliden)-7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(2-thienyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
7-methoxy-2-(2-thienyliden)-3,4-dihydro-1(2H)naftalenon
2-(3-thienyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
7-methoxy-2-(3-thienyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
7-methoxy-2-(3-methyl-2-thienyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-
naftalenon
7-methoxy-2-(5-methoxy-2-thienyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-
naftalenon
7-methoxy-2-(1-methyl-2-pyrrolylmethylen)-3,4-dihydro-
1(2H)-naftalenon
2-(3-pyridylmethylen)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
7-methoxy-2-(3-pyridylmethylen)-3,4-dihydro-1(2H)-
naftalenon
7-methoxy-2-(4-pyridylmethylen)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-benzo/b/thien-2-yliden-7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-
naftalenon
2-(3-brombenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-chlorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-fluorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3,4-difluorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-fluor-4-methoxybenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-chlor-4-methoxybenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-chlor-4-fluorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-brom-4-fluorbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-methoxybenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon
2-(3-trifluormethoxybenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-nafta-
lenon
2-(3-methoxykarbonylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon

7-methoxy-2-(3-methoxykarbonylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon

7-methoxy-2-(3-nitrobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon

Příklad 2

K míchané suspenzi 2-(3-nitrobenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu (29,0 g) a malononitrilu (10,27 g) v suchém dimethylformamidu (250 ml) při teplotě místnosti se přikape piperidin (2 ml). Směs ztmavne a všechna pevná látka se rozpustí. Po 24 hodinách se roztok nalije do nasyceného roztoku chloridu sodného (1 litr), přičemž se usazuje červená gumovitá pevná látka. Směs se odfiltruje a získaná guma se promyje vodou a pak se míchá s methanolem 30 minut. Filtrací a sušením ve vakuu se získá 2-amino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril jako velmi slabě žlutý prášek, t.t. 175-176 °C.

Příklad 3

K míchané suspenzi 2-(4-trifluormethylbenzyliden)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon (27,0 g) a malononitrilu (8,85 g) v dimethylformamidu (150 ml) při teplotě místnosti se přikape piperidin (4 ml). Směs ztmavne s během dvou hodin se rozpustí všechna pevná látka. Po 24 hodinách se roztok nalije do směsi 1:1 vody a dichlormethanu (1 litr). Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dále dichlormethanem (2 x 200 ml). Spojené organické podíly se promyjí vodou (2 x 300 ml), suší (síran hořečnatý), zfiltrují a zahuštěním ve vakuu se získá hnědá guma. Tato se trituruje s methanolem, získá se pevná látka, která se rekrystaluje ze směsi methanol/voda. Získá se 2-amino-4-(4-trifluormethylfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril jako lesklé bezbarvé krystaly. t.t. 204-206 °C.

Následující sloučeniny byly připraveny postupy podobnými těm, které jsou popsány v příkladech 2 nebo 3.

2-amino-4-(4-bromfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 178 až 179 °C.

2-amino-4-(4-chlorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 171 až 172 °C.

2-amino-4-(4-fluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 188 až 190 °C.

2-amino-4-(3,4-dichlorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-paran-3-karbonitril, t.t. 215 až 216 °C.

2-amino-4-(3,4-dichlorfenyl)-7-methoxy-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 216 až 217 °C.

2-amino-4-(3,4-dichlorfenyl)-8-methoxy-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 199 až 200 °C.

2-amino-4-(3,4-dichlorfenyl)-9-methoxy-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 200 až 201 °C.

2-amino-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 204 až 206 °C.

2-amino-4-(4-methoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 177 až 178 °C.

2-amino-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 190 až 191 °C.

2-amino-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 250 až 252 °C.

2-amino-9-methoxy-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 185 až 186 °C.

2-amino-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 203 až 204 °C.

2-amino-4-(4-dimethylaminofenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 201 až 202 °C.

2-amino-4-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenyl)-4H-5,6-
dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 222 až 224 °C.

2-amino-4-(4-terc.butylfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril, t.t. 194 až 195 °C.

2-amino-4-(3-trifluormethylfenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 195,5 až 196 °C.

2-amino-4-(4-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril, t.t. 213 až 214 °C.

2-amino-7-methoxy-4-(4-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 194 až 195 °C.

2-amino-8-methoxy-4-(4-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 166 až 167 °C.

2-amino-9-methoxy-4-(4-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 185 až 186 °C.

2-amino-4-(4-methansulfonylfenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 196 až 197 °C.

2-amino-4-(4-methansulfonylfenyl)-9-methoxy-4H-5,6-
dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 188 až 189 °C.

Methyl-4-(2-amino-3-kyano-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-4-yl)benzoát, t.t. 189 až 190 °C.

2-Amino-4-(2-naftyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-
3-karbonitril, t.t. 185 až 186 °C.

2-Amino-4-(2-furyl)-9-methoxy-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril, t.t. 148 až 149 °C.

2-Amino-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-
3-karbonitril, t.t. 170 až 171 °C.

2-Amino-4-(3-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-
3-karbonitril, t.t. 158 až 159 °C.

- 2-Amino-9-methoxy-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 198 až 199 °C.
- 2-Amino-9-methoxy-4-(3-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 160 až 161 °C.
- 2-Amino-9-methoxy-4-(3-methyl-2-thienyl)-4H-5,6-dihydro-
nafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 179 až 180 °C.
- 2-Amino-9-methoxy-4-(5-methoxy-2-thienyl)-4H-5,6-di-
hydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 130 až 131 °C.
- 2-Amino-9-methoxy-4-(1-methyl-2-pyrrolyl)-4H-5,6-di-
hydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 190 až 191 °C.
- 2-Amino-4-(3-pyridyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-
karbonitril, t.t. 165 až 166 °C.
- 2-Amino-9-methoxy-4-(3-pyridyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 230 až 232 °C.
- 2-Amino-9-methoxy-4-(4-pyridyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril, t.t. 205 až 207 °C.
- 2-Amino-4-(benzo/b/thofen-2-yl)-9-methoxy-4H-5,6-dihydro-
nafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 214 až 215 °C.
- 2-Amino-4-(3-bromfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/py-
ran-3-karbonitril, t.t. 176 až 177 °C.
- 2-Amino-4-(3-chlorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril, t.t. 175 až 176 °C.
- 2-Amino-4-(3-fluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril, t.t. 169 až 170 °C.
- 2-Amino-4-(3,4-difluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril, t.t. 168 až 170 °C.
- 2-Amino-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 219 až 222 °C.
- 2-Amino-4-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 203 °C.

2-Amino-4-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 184 až 185 °C.

2-Amino-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 185 až 187 °C.

2-Amino-4-(3-methoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 204 až 206 °C.

2-Amino-4-(3-trifluormethoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 141 až 143 °C.

2-Amino-4-/3,5-bis(trifluormethyl)fenyl/-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 228 až 231 °C.

2-Amino-9-methoxy-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 192 až 194 °C.

Methyl-3-(2-amino-3-kyano-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-4-yl)-benzoát, t.t. 217 až 218 °C.

Methyl-3-(2-amino-3-kyano-9-methoxy-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-4-yl)-benzoát, t.t. 159 až 160 °C.

Příklad 4

K míchanému ledem chlazenému roztoku 2-amino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitrilu (12,05 g) a suchého pyridinu (18 ml) v suchém dimethylformamidu (200 ml) se přikape během 15 minut acetylchlorid (16 ml). Špinavě bílá sraženina se přitom vyloučí. Odstraní se ledová lázeň a směs se míchá při teplotě místnosti 65 hodin. Během této doby se rozpustí pevná látka a roztok ztmavne. Nalije se do nasyceného roztoku chloridu sodného (300 ml) a produkt se extrahuje dichlormethanem (2 x 250 ml). Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem síranu měďnatého (4 x 200 ml), vodou (2 x 200 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (2 x 200 ml) a suší se (síran hořečnatý). Po filtraci se zehustí ve vakuu. Získá se viskozní řervená gu-

movitá látka (16,5 g). Tato se rozpustí v dichlormethanu a nechá projít spolupečkem neutrálního oxidu hlinitého za pomoci směsi ether/dichlormethan (1:1). Spojením a zahuštěním vhodných frakcí se získá sypká žlutá pevná látka (12,0 g). Tato se znovu rozpustí v dichlormethanu (100 ml) a míchá s neutrálním oxidem hlinitým (50 g) po 16 hodin. Oxid hlinitý se odfiltruje, promyje dobře dichlormethanem a výsledný roztok se zahustí. Získá se sypká jasně žlutá pevná látka (9,64 g), která se rekrystaluje z methanolu. Získá se 2-acetylamino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril jako nažloutlá práškovitá pevná látka, t.t. 219 až 221 °C.

Následující sloučeniny byly připraveny podobným způsobem:

2-acetylamino-4-(4-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 231 až 234 °C,

2-acetylamino-4-(3-trifluormethylfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 177 až 179 °C,

2-acetylamino-4-(4-chlorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 219 až 223 °C,

2-acetylamino-4-(4-fluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 203 až 208 °C,

2-acetylamino-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 235 až 237 °C,

2-acetylamino-9-methoxy-4-(3-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 197 až 198 °C,

2-acetylamino-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 178 až 180 °C,

2-acetylamino-4-(3,4-dichlorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 196 až 198 °C,

2-acetylamino-4-(3-pyridyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril, t.t. 205 až 207 °C,

2-acetylamino-9-methoxy-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 202 až 204 °C,

methyl-3-/2-(N-acetylamino)-3-kyano-4H-5,6-dihydronafto-/1,2-b/pyran-4-yl/-benzoát, t.t. 220 až 225 °C,

methyl-3-/2-(N-acetylamino)-3-kyano-9-methoxy-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-4-yl/benzoát, t.t. 90 až 91 °C.

Příklad 5

K míchané suspenzi hydridu sodného (60% dmsperze v oleji, 0,39 g) v suchém dimethylformamidu (80 ml) při -5 °C pod dusíkem, se přikape během 10 minut roztok 2-acetylamino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitrilu (2,80 g) v suchém dimethylformamidu (20 ml). Směs rychle zoranžoví a reakce je slabě exothermní. 50 minut se míchá při -5 °C, potom se přikape methyjjodid (1,42 g). Chladicí lázeň se odstraní a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti 4 hodiny. Směs se pak nalije do vody (200 ml) a produkt se extrahuje do dichlormethanu (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (3 x 50 ml). suší (síran sodný), zfiltrují a odpařením ve vakuu poskytnou šypkou žlutou pevnou látku. Tato se rozpustí v dichlormethánu a nechá projít krátkým sloupečkem neutrálního oxidu hlinitého za eluce směsí dichlormethan/ether (1:1). Spojením a odpažením vhodných frakcí ve vakuu se získá 2-(N-acetyl-N-methylamino)-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril jako nažloutlý prášek, t.t. 154 až 155 °C.

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem:

2-(N-acetyl-N-methylamino)-9-methoxy-4-(3-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 181 až 182 °C,

methyl-3-/2-(N-acetyl-N-methylamino)-3-kyano-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-4-yl/benzoát, t.t. 137 až 138 °C,

methyl-3-/2-N-acetyl-N-methylamino)-3-kyano-9-methoxy-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-4-yl/benzoát, t.t. 140 až 141 °C.

Příklad 6

Směs 2-amino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto-/1,2-b/pyran-3-karbonitrilu (2,50 g) a triethylorthoformiátu (25 ml) se zahřívá pod refluxem šest hodin. Ochlazený roztok se zahustí ve vakuu a zbylá žlutohnědá pevná látka se míchá s methanolem 30 minut. Nerozpuštěná pevná látka se odfiltruje, vyjme do chloroformu, chromatografuje na silikagelu chloroformem jako elučním činidlem, získá se tak 1,6 g surového produktu. Tento se rekrystaluje z ethanolu, získá se 2-(E)-(ethoxymethylenamino)-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril jako blyskavé nažloutlé jehličky, t.t. 168 až 171 °C.

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny:

4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(E)-ethoxymethylenamino-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 86 až 88 °C,

2-(E)-ethoxymethylenamino-9-methoxy-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 132 až 134 °C,

4-(3,4-dichlorfenyl)-2-(E)-ethoxymethylenamino-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 156 až 158 °C,

2-(E)-ethoxymethylenamino-4-(3-pyridyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 130 až 132 °C.

Příklad 7

2-Amino-9-methoxy-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril (0,5 g) se rozpustí v tetra-
hydrofuranu (20 ml) a zpracuje se s pyridinem (0,47 g)
a potom se sukcinylchloridem (0,69 g), získá se krémovitá
suspenze. Tato se vaří pod refluxem. Po několika hodi-
nách se přidá další pyridin (0,23 g). Po 12 hodinách pod
refluxem se reakční směs nechá vychladnout a reakce se
přeruší vodou. Směs se zředí chloroformem a dvoufázová
směs se nechá projít sloupečkem celitu. Chloroformová
vrstva se oddělí, promyje se solankou a suší (síran hořeč-
natý). Roztok se nechá rychle protéct sloupečkem silica-
gelu a výsledný roztok se zahustí. Zbatek se trituruje
s ethylacetátem a malým množstvím hexanu. Získá se 9-
methoxy-2-(N-sukcinimido)-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydro-
nafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril jako hnědá pevná látka,
t.t. 234 až 236 °C.

Následující sloučeniny byly připraveny podobným
způsobem:

4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-(N-sukcinimido)-4H-5,6-dihydro-
nafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 220 až 222 °C,

4-(3,4-dichlorfenyl)-2-(N-sukcinimido)-4H-5,6-dihydro-
nafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 215 až 217 °C,

4-(3-nitrofenyl)-2-(N-sukcinimido)-4H-5,6-dihydronafto-
/1,2-b/pyran-3-karbonitril, t.t. 96 až 98 °C.

Příklad 8

2-(E)-3thoxymethylenamino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-
dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril (0,5 g) a 2-amino-
pyridin (0,23 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml)

a roztok se zahřívá na teplotu refluxu pod dusíkem přes noc. Potom se přidají další dva ekvivalenty 2-amino-pyridinu a v zahřívání se pokračuje dalších 24 hodin. Během této doby se vytvoří sraženina. Tato se oddělí filtrací a promyje se dvakrát teplým tetrahydrofuranem. Získá se 1-(2-pyridyl)-4-/4-(3-nitrofenyl)-3-kyano-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-2-yl/formamidin, t.t. 223 až 225 °C.

Příklad 9

Měkké želatinové kapsle

Každá měkká želatinová kapsle obsahuje:

aktivní složku	150 mg
arašidový olej	150 mg

Po vzájemném promísení se směs naplní do měkkých želatinových kapslí za použití vhodného zařízení.

Příklad 10

Tvrdé želatinové kapsle

Každá kapsle obsahuje:

aktivní složku	50 mg
PEG 4000	250 mg

PEG 4000 se roztaví a smísí s aktivní složkou. Ještě roztavená směs se naplní do kapslového obalu a nechá se vychladnout.

Příklad 11

Tablety, obsahující každá 10 mg aktivní složky se připraví následovně:

účinná složka	10 mg
škrob	160 mg
mikrokrystalická celuloza	100 mg
polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	13 mg
sodná sůl karboxymethylškrobu	14 mg
stearát hořečnatý	3 mg
celkem	300 mg

Účinná složka, škrob a celuloza se vzájemně promísí. Roztok polyvinylpyrrolidonu se smísí se výsledným práškem a protlačí sítem. Takto získané granule se suší a znovu protlačí sítem. Potom se přidá sodná sůl karboxymethylškrobu a stearát hořečnatý ke granulím, které se po smísení lisují na tabletovacím zařízení na tablety, mající každá hmotnost 300 mg.

Příklad 12

Kapsle, obsahující každá 20 mg léčiva, se připraví následovně:

účinná složka	20 mg
sušený škrob	178 mg
stearát hořečnatý	2 mg
celkem	200 mg

Účinná složka, škrob a stearát hořečnatý se protlačí sítím a naplní do tvrdých želatinových kapslí v množství 200 mg.

Příklad 13

Odezva krysích slezinových buněk na concavalin K se použije jako primární in vitro test pro stanovení aktivity sloučenin podle vynálezu. V literatuře je popsáno mnoho metod pro stanovení concavalin A odezvy. Použitá metoda byla podobná té, kterou popsal Lacombe P. a spol., FEBS 3048 191, 227-230. Bylo použito 2×10^5 buněk na kultivační jamku a concavalin A byl použit v množství 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Byl potřebný 2-merkapt ethanol ($2 \times 10^{-5} \text{M}$) a šest hodin před ukončením bylo přidáno 0,25 μCi tritiovaného thymidinu.

Například následující sloučeniny mají IC_{50} v rozmezí od 10 nM do 2,0 μM :

2-amino-4-(3-fluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril,
2-amino-4-(3-chlor-4-fluorfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/
/1,2-b/pyran-3-karbonitril,
2-amino-4-(3-methoxyfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril,
methyl-4-(2-amino-3-kyano-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-4-yl)benzoát,
methyl-4-(2-amino-3-kyano-9-methoxy-4H-5,6-dihydronaf-
to/1,2-b/pyran-4-yl)benzoát,
2-amino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-
pyran-3-karbonitril,
2-amino-4-(3-trifluormethylfenyl)-4H-5,6-dihydronafto/
/1,2-b/pyran-3-karbonitril,

2-amino-4-(2-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril,

2-amino-9-methoxy-4-(3-thienyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril,

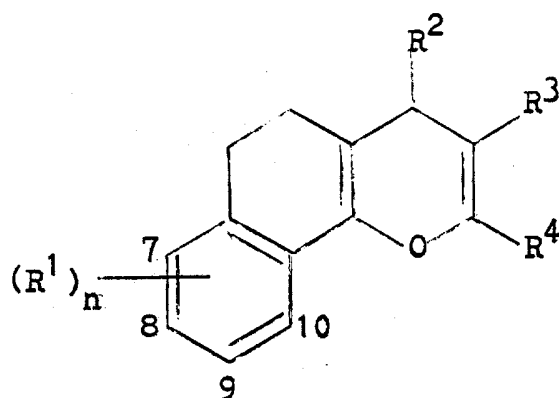
2-acetylamino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/-pyran-3-karbonitril,

2-(E)-ethoxymethylenamino-4-(3-nitrofenyl)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril,

4-(3-nitrofenyl)-2-(N-sukcinimido)-4H-5,6-dihydronafto/1,2-b/pyran-3-karbonitril.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



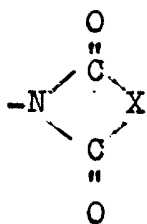
ve kterém n je 0, 1 nebo 2 a R^1 je připojen v jakékoliv z poloh 7, 8, 9 nebo 10 a každý R^1 je halogen, karboxy, trifluormethyl, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} alkoxy, heterocyklický zbytek, obsahující dusík, nitro, trifluormethoxy, $-COOR^5$, kde R^5 je esterová skupina, $-COR^6$, $-CONR^6R^7$, kde R^6 a R^7 jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl,

R^2 je fenyl, naftyl nebo heteroaryl vybraný ze skupiny, zahrnující thienyl, pyridyl, benzothienyl, chiniliny, benzofuranyl nebo benzimidazolyl, kde uvedené fenylová, naftylová a heteroarylová skupina jsou popřípadě substituovány, nebo R^2 je furanyl popřípadě substituovaný C_{1-4} alkylem,

R^3 je nitril, karboxy, $-COOR^8$, kde R^8 je esterová skupina, nebo $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl a

PRIL
VLASTNOSTI
PROJEKT
URAD
12 III 93
0000
8 9 8 0 1 0
12

R^4 je $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, $-N(COR^{11})_2$ nebo $-N=CHOCH_2R^{11}$, kde R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl popřípadě substituovaný karboxy, $-N=CH-NR^{13}R^{14}$, kde R^{13} je vodík nebo C_{1-4} alkyl a R^{14} je C_{1-4} alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo popřípadě substituovaný heteroaryl,



kde X je C_{2-4} alkylen nebo $-NHSO_2R^{15}$, kde R^{15} je C_{1-4} alkyl, trifluormethyl nebo popřípadě substituovaný fenyl, s tou podmínkou, že

- i) jestliže n je 0, R^3 je nitril a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl nebo fenyl substituovaný 4-nitro, 2- nebo 4-chlor, 2,4-dichlor-, 4-nitril, 4-methylthio, 2-brom, 2- nebo 4-methyl nebo 2- nebo 4-methoxy,
- ii) jestliže n je 0, R^3 je $-COOR^8$, R^8 je methyl nebo ethyl a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl a
- iii) jestliže n je 0, R^3 je $-CONH_2$ a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl nebo 4-methoxyfenyl,

a její soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které n je 0, 1 nebo 2 a R^1 je připojen v jakékoliv poloze 7,8,9 nebo 10 a každý R^1 je vybrán ze skupiny, zahrnující halogen, amino, karboxy, trifluormethyl, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} alkoxy nebo heterocyklický zbytek, obsahující dusík,

R^2 je fenyl, naftyl nebo heteroaryl vybraný ze skupiny, zahrnující thienyl, pyridyl, benzothienyl, chinoliny, benzofuranyl nebo benzoimidazolyl, kde uvedená fenyllová, naftyllová a heteroaryllová skupina jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty, kde každý je vybrán ze skupiny, zahrnující nitri, trifluormethyl, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, karboxy nebo $-O-(CH_2)_y-O-$ kde x je 1 až 4, nebo R^2 je furanyl popřípadě substituovaný C_{1-4} alkylem,

R^3 je nitril, karboxy, $-COOR^8$, kde R^8 je esterová skupina, nebo $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl a

R^4 je $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ nebo $-N(COR^{11})_2$, kde R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl, $-N=CHOR^{11}$, kde R^{11} je C_{1-4} alkyl nebo $-NHSO_2R^{15}$, kde R^{15} je C_{1-4} alkyl, trifluormethyl nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, kde každý je vybrán ze skupiny, zahrnující C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, nitro, halogen a trifluormethyl, s tou podmínkou, že jestliže n je 0, R^3 je $-CONH_2$ nebo $-COOR^8$ a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl nebo 4-methoxyfenyl a s tou podmínkou, že když n je 0, je R^3 nitril a R^4 je $-NH_2$, R^2 není fenyl nebo fenyl substituovaný 4-nitro, 2- nebo 4-chlor, 2,4-dichlor, 2-brom, 2- nebo 4-methyl nebo 2- nebo 4-methoxy.

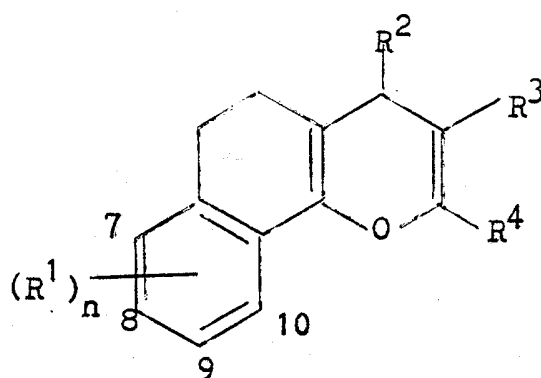
3. Sloučenina podle některého z nároků 1 a 2, ve které R^2 je popřípadě substituovaný fenyl.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde R^3 je nitril.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4,

kde R^4 je $-NR^{11}R^{12}$ a R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl.

6. Farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu obecného vzorce

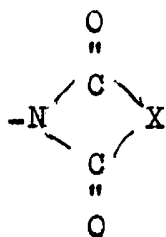


kde n je 0, 1 nebo 2 a R^1 je připojen v jakékoliv z poloh 7, 8, 9 nebo 10 a každý R^1 je halogen, karboxy, trifluormethyl, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} alkoxy, heterocyklický zbytek, obsahující dusík, nitro, trifluor-methoxy, $-COOR^5$, kde R^5 je esterová skupina, $-COR^6$, $-CONR^6R^7$ nebo $-NR^6R^7$, kde R^6 a R^7 jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl,

R^2 je fenyl, naftyl nebo heteroaryl vybraný ze skupiny, zahrnující thienyl, pyridyl, benzothienyl, chinoliny, benzofuranyl nebo benzimidazolyl, kde fenyllová, naftyllová a heteroarylová skupina jsou popřípadě substituovány, nebo R^2 je furanyl popřípadě substituovaný C_{1-4} alkylem,

R^3 je nitril, karboxy, $-\text{COOR}^8$ kde R^8 je esterová skupina, nebo $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl a

R^4 je $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$, $-\text{N}(\text{COR}^{11})_2$, kde R^{11} a R^{12} jsou každý vodík nebo C_{1-4} alkyl popřípadě substituovaný karboxy, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} je vodík nebo C_{1-4} alkyl a R^{14} je C_{1-4} alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo popřípadě substituovaný heteroaryl,

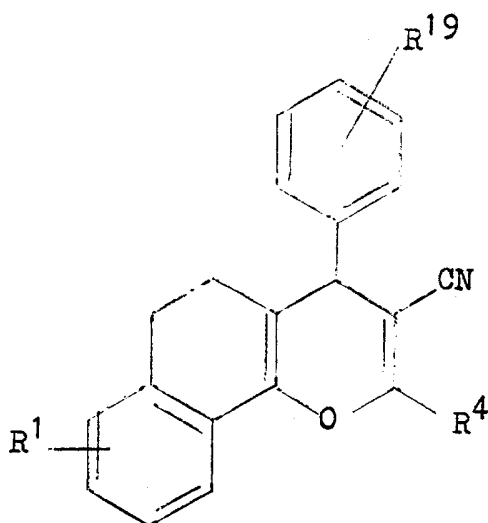


kde X je C_{2-4} alkylen, nebo $-\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$, kde R^{15} je C_{1-4} alkyl, trifluormethyl nebo popřípadě substituovaný fenyl,

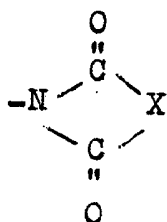
nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

7. Farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

8. Farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu obecného vzorce



kde R^1 je vodík, C_{1-4} alkoxy, halogen, hydroxy, karboxy, trifluormethyl, nebo trifluormethoxy, R^4 je $-NH_2$, $-NR^{11}COR^{12}$ nebo $-N(COR^{12})_2$, kde R^{11} je vodík nebo C_{1-4} -alkyl a R^{12} je C_{1-4} alkyl nebo

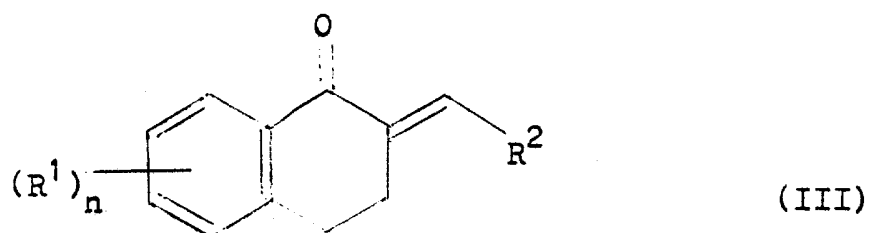


kde X je C_{2-4} alkylen,

a R^{19} je nitro, trifluormethyl, halogen, C_{1-4} alkoxy, trifluormethoxy, karboxy nebo $-COOR^{16}$, kde R^{16} je esterová skupina, nebo její farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič.

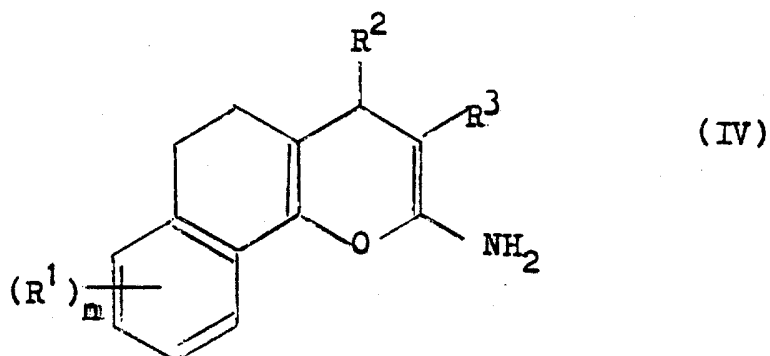
9. Sloučenina podle nároku 6 pro použití jako farmaceuticky účinná látka.

10. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje
1) reakci sloučeniny obecného vzorce III

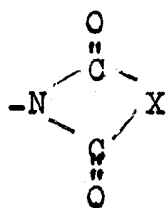


s malononitrilem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je nitril a R^4 je $-NH_2$,

2) převedení sloučeniny obecného vzorce IV

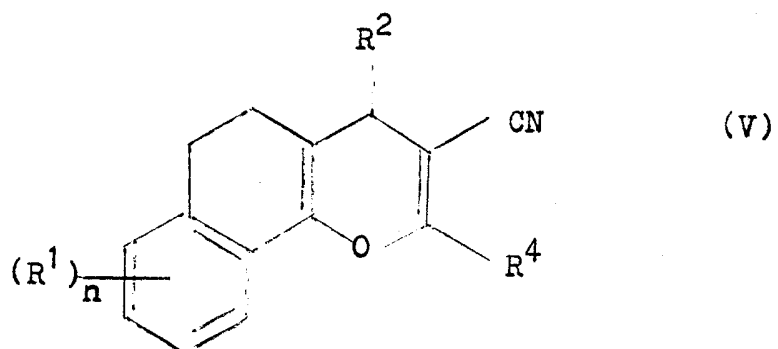


na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^4 je $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, $-N(COR^{11})_2$, $-N=CHOCH_2R^{11}$, $-N=CHR^{13}R^{14}$, $-N=CH-NR^{13}R^{14}$,



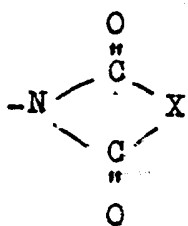
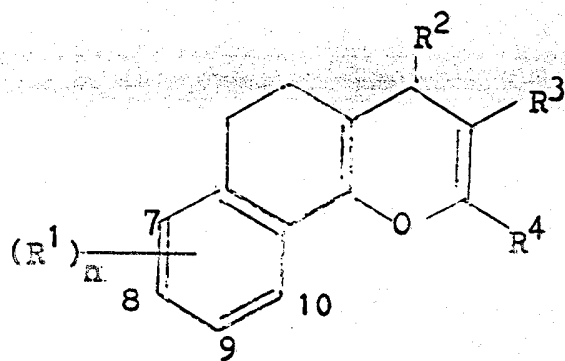
nebo $-NHSO_2R^{15}$, nebo

3) převedení sloučeniny obecného vzorce V



kde R^4 je $-NR^{11}COR^{12}$ nebo $-N(COR^{11})_2$ na sloučeninu obecného vzorce I, kde R^4 je $-NR^{11}COR^{12}$ nebo $-N(COR^{11})_2$ na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 je karboxy, $-COOR^8$ nebo $-CONR^9R^{10}$.

Vzorec pro anotaci



(a)

PRIL.
VLASTNOSTI
PRŮMYSLOVÉHO
U RAD
12. III 93
00510
010858
2. J.

Kuč!