[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1097005A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94100187.3

[51]Int.Cl[5]

[43]公开日 1995 年 1 月 4 日

C07D213 / 75

[22]申请日 94.1.4

[30]优先权

[32]93.1.5 [33]GB[31]9300083.4

[71]申请人 鲁索-艾克勒夫公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 E·A·郭

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 姜建成

A61K 31 / 44

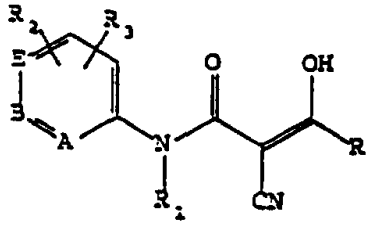
说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 2-氰基-3-羟基丙烯酰胺类化合物及其制备和用途

[57]摘要

本发明涉及新的 2-氰基-3-羟基丙烯酰胺类化合物，它们的制备方法，含有它们的药物组合物以及它们作为药物的用途，特别是在治疗人或动物的类风湿性关节炎、免疫或非免疫源的慢性炎症疾病和癌方面的用途。

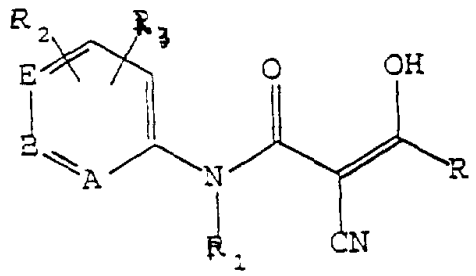
其中 R、R_1、R_2、R_3、A、B、E 的定义同说明书所述。



(I)

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物及其碱加成盐:



(I)

其中

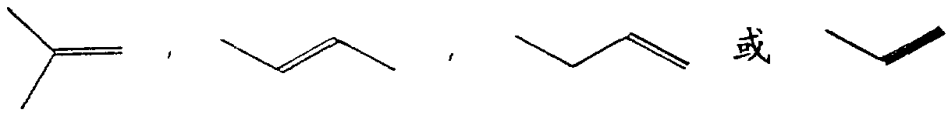
A、B 和 E 各自代表基团 = CH－或氮原子，其条件是 A、B 或 E 中至少一个代表氮原子;

R 代表含有 3 至 6 个碳原子的环烷基、含有 2 至 6 个碳原子的链烯基或含有 2 至 6 个碳原子的炔基;

R_1代表氢原子或含有 1 至 3 个碳原子的烷基;

R_2和 R_3可以相同或不同并各自代表氢原子、卤原子、NO_2基、氰基、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、含有 3 至 6 个碳原子的环烷基、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷硫基、－CO－R_4基团(其中 R_4代表氢原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链的烷基或含有 3 至 6 个碳原子的环烷基)或选自 $-(CH_2)_m-CX_3$、$-O-(CH_2)_m-CX_3$、$-S-(CH_2)_m-CX_3$、$-O-(CX_2)_m-CX_3$和 $-S-(CX_2)_m-CX_3$的基团(其中 m 代表 0、1、2 或 3 且 X 代表卤原子)，或者 R_2和 R_3一起代表－O－CH_2－O－基团。

2. 如权利要求 1 所要求的化合物，其中 R 代表环丙基或下式基团：



并且 A、B、E、R_1、R_2和 R_3的定义同权利要求 1。

3. 如权利要求 1 或 2 所要求的化合物，其中 R_1代表氢原子或甲基，且 R、A、B、E、R_2和 R_3的定义同权利要求 1。

4. 如权利要求 1 至 3 任意一项所要求的化合物，

其中 R_1代表氢原子或甲基；

R_2和 R_3可以相同或不同，且各自代表氢、氯或溴原子，或氰基、硝基、甲基、环丙基、甲氧基或甲硫基、$-CO-R_4$基团（其中 R_4代表氢原子、甲基或环丙基）或基团 $-(CH_2)_m-CF_3$、$-O-(CH_2)_m-CF_3$、$-S-(CH_2)_m-CF_3$、$-O-(CF_2)_m-CF_3$或 $-S-(CF_2)_m-CF_3$（其中m代表 0、1、2 或 3）；

或者 R_2和 R_3一起代表基团 $-O-CH_2-O-$；以及 R、A、B 和 E 的定义同权利要求 1。

5. 如权利要求 1 至 4 任意一项所要求的化合物，

其中 R 代表环丙基；

R_1代表氢原子或甲基；

R_2和 R_3可以相同或不同，各自代表氢、氯或溴原子或甲基、硝基或三氟甲基；

A、B 和 E 的定义同权利要求 1。

6. 如权利要求 1 至 5 任意一项所要求的化合物，选自：

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(2－氯吡啶－5－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(4－甲基－5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－三氟甲基－吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－溴吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(吡啶－4－基) －2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(3，5－二氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺；

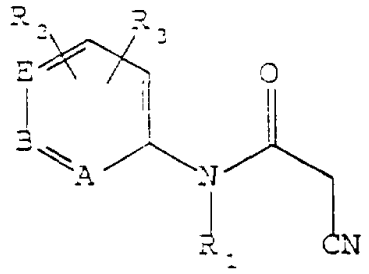
及其碱加成盐。

7. 如权利要求 1 至 6 任意一项所要求的、本文具体描述的化合物。

8. 如权利要求 1 至 6 任意一项所要求的、本文任一实施例所具体描述的化合物。

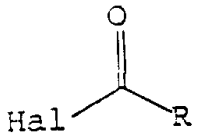
9. 如权利要求 1 至 8 任意一项所要求的式 (I) 化合物的制备方法，该方法包括

a)使式(Ⅱ)化合物



(II)

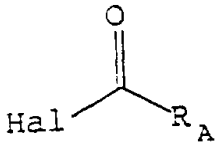
(其中 A、B、E、R_1、R_2和 R_3的定义同权利要求 1)与氢化钠反应(如果合适在催化剂存在下进行),随后将所得产物与式(Ⅲ)化合物反应:



(III)

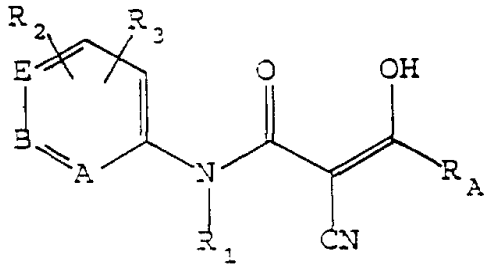
(其中 Hal 代表卤原子,R 的定义同权利要求 1);或者

b)将如上定义的式(Ⅱ)化合物与式($Ⅲ_A$)化合物反应,



(III_A)

(其中 Hal 代表卤原子且 R_A代表另外带有保护基的如上定义的 R 基团),得到式(I_A)化合物,



(I_A)

(其中 R_A、A、B、E、R_1、R_2和 R_3如上定义),随后脱后保护基得到其中

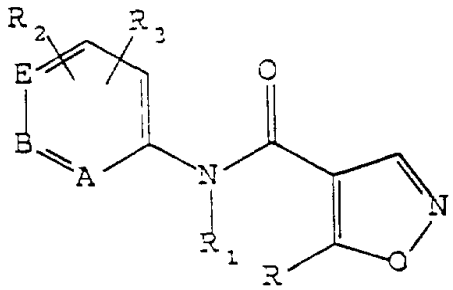
R 如上定义的式(I)化合物。

10. 如权利要求 9 所要求的方法，其中式（Ⅱ）化合物与氢化钠的反应产物与式（Ⅲ）或（$Ⅲ_A$）化合物之间的反应在无水四氢呋喃或二氯甲烷存在下于环境温度或低温下进行。

11. 如权利要求 9 或 10 所要求的方法，其中式（Ⅱ）化合物与氢化钠之间的反应在无水四氢呋喃或二氯甲烷存在下以及在有作为催化剂的咪唑存在下进行。

12. 如权利要求 9 或 11 任意一项所要求的方法，其中当 R_A 代表另外带有保护基的 R 基团时，该保护基为芳硒基如苯硒基。

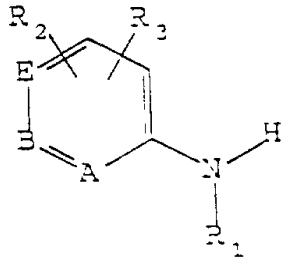
13. 如权利要求 1 至 8 任意一项所要求的式(I)化合物的制备方法，其中 R 代表含有 3 至 6 个碳原子的环烷基，该方法包括使式（Ⅳ）化合物与强碱反应，



(IV)

其中 A、B、E、R_1、R_2 和 R_3 的定义同权利要求 1 且 R 的定义同上。

14. 如权利要求 9 至 12 任意一项所要求的方法，其中式（Ⅱ）化合物通过使式(V)化合物与氰基乙酸反应制备，

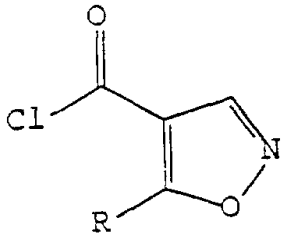


(V)

其中，A、B、E、R_1、R_2和R_3的定义同权利要求 1。

15. 如权利要求 14 所要求的方法，其中式 (V) 化合物与氰基乙酸的反应在二环己基碳二亚胺或五氯化磷存在下以及在无水四氢呋喃或二氯甲烷存在下进行。

16. 如权利要求 13 所要求的方法，其中式 (Ⅳ) 化合物通过使如权利要求 14 所定义的式 (V) 化合物与式 (Ⅵ) 酰基氯反应制备，



(VI)

其中 R 的定义同权利要求 13。

17. 如权利要求 9 至 16 任意一项所要求的方法，其中将由此所得的式 (I) 化合物随即按常规方法转化成其碱加成盐。

18. 如权利要求 17 所要求的方法，其中通过按近似的化学计量比使无机或有机碱与式 (I) 化合物反应制备式 (I) 化合物的碱加成盐。

19. 如权利要求 9 至 18 任意一项所要求的、大体上如本文所述的方法。

20. 如权利要求 9 至 18 任意一项所要求的、大体上如本文中任一实施例所述的方法。

21. 无论什么时候通过如权利要求 9 至 20 任意一项所述方法制备的如权利要求 1 至 8 任意一项所要求的式 (I) 化合物或其碱加成盐。

22. 治疗上使用的如权利要求 1 至 8 或 21 任意一项所要求的

式(I)化合物或其可药用的碱加成盐。

23. 用作药物的如权利要求1至8或21任意一项所要求的式(I)化合物或其可药用的碱加成盐。

24. 如权利要求1至8或21任意一项所要求的式(I)化合物或可药用的碱加成盐作为药物的用途。

25. 如权利要求1至8或21任意一项所要求的式(I)化合物或其可药用的碱加成盐在治疗类风湿性关节炎、免疫或非免疫源的慢性炎症疾病和癌方面的用途。

26. 药物组合物，该组合物含有作为活性成分的至少一种如权利要求1至8或21任意一项所要求的式(I)化合物或其可药用的碱加成盐以及与其相结合的一种或多种可药用的稀释剂、载体和/或赋形剂。

27. 如权利要求26所要求的、大体上如本文所述的组合物。

28. 如权利要求26所要求的、大体上如本文任一实施例所述的组合物。

29. 一种治疗人或动物体的类风湿性关节炎、免疫或非免疫源的慢性炎症疾病和癌的方法，包括对所述人或动物体施用有效量的如权利要求1至8或21任意一项所要求的式(I)化合物或其可药用的碱加成盐。

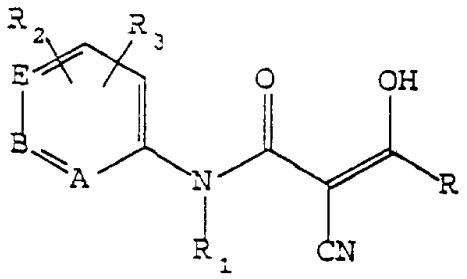
说　明　书

CPCH 9361556

2－氰基－3－羟基丙烯酰胺类化合物及其制备和用途

本发明涉及新的2－氰基－3－羟基丙烯酰胺类化合物，它们的制备方法，含有它们的药物组合物以及它们作为药物的用途。

本发明一方面提供了通式(I)化合物及其碱加成盐：



(I)

其中

A、B和E各自代表基团=CH－或氮原子，其条件是A、B或E中至少一个代表氮原子；

R代表含有3至6个碳原子的环烷基、含有2至6个碳原子的链烯基或含有2至6个碳原子的炔基；

R_1代表氢原子或含有1至3个碳原子的烷基；

R_2和R_3可以相同或不同并各自代表氢原子、卤原子、NO_2基、氰基、含有1至6个碳原子的直链或支链烷基、含有3至6个碳原子的环烷基、含有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基、含有1至6个碳原子的直链或支链烷硫基、－CO－R_4基团(其中R_4代表氢原子、含有1至6个碳原子的直链或支链的烷基或含有3至6个碳原子的环烷基)

或选自 $-(CH_2)_m-CX_3$、$-O-(CH_2)_m-CX_3$、$-S-(CH_2)_m-CX_3$、$-O-(CX_2)_m-CX_3$和$-S-(CX_2)_m-CX_3$的基团(其中 m 代表 0、1、2 或 3 且 X 代表卤原子),或者 R_2和 R_3一起代表 $-O-CH_2-O-$基团。

应当理解,本发明延伸至式(I)化合物的全部互变异构体。

本文所述术语"含有 1 至 3 个碳原子的烷基"表示甲基、乙基、丙基或异丙基。

本文所述术语"含有 1 至 6 个碳原子的烷基"表示,例如,甲基、乙基、丙基或异丙基或表示直链或支链的丁基、戊基或己基。

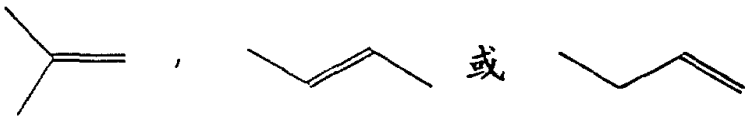
本文所述术语"含有 3 至 6 个碳原子的环烷基"表示环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

本文所述术语"含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基"表示,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基或表示直链或支链的丁氧基、戊氧基或己氧基。

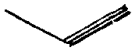
本文所述术语"含有 1 至 6 个碳原子的烷硫基"表示,例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基或异丙硫基或表示直链或支链的丁硫基、戊硫基己硫基。

本文所述术语"卤原子"包括氟、氯、溴或碘原子且优选指氟、氯或溴原子。

本文所述术语"含有 2 至 6 个碳原子的链烯基"优选代表下式基团



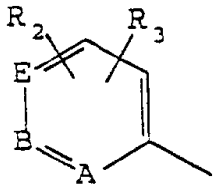
本文所述术语“含有2至6个碳原子的炔基”优选代表下式基团



下述基团可作为基团 $-(CH_2)_m-CX_3$、$-O-(CH_2)_m-CX_3$、$-S-(CH_2)_m-CX_3$、$-O-(CX_2)_m-CX_3$和$-S-(CX_2)_m-CX_3$的实例:

$-CF_3$, $-(CH_2)-CF_3$, $-(CH_2)_2-CF_3$, $-(CH_2)_3-CF_3$,
$-O-CF_3$, $-O-(CH_2)-CF_3$, $-O-(CH_2)_2-CF_3$, $-O-(CH_2)_3-CF_3$,
$-S-CF_3$, $-S-(CH_2)-CF_3$, $-S-(CH_2)_2-CF_3$, $-S-(CH_2)_3-CF_3$,
$-O-(CF_2)-CF_3$, $-S-CF_2-CF_3$.

下式结构的基团:

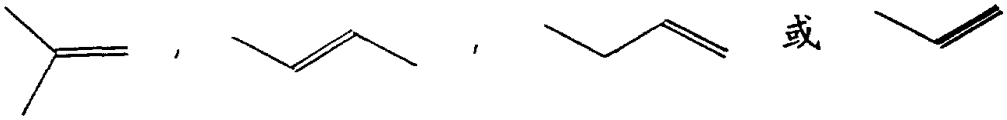


包括,例如,下列基团:

N-(2-氯吡啶-5-基)-、N-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-、N-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-、N-(5-氯吡啶-2-基)-、N-(5-溴吡啶-2-基)-、N-(5-硝基吡啶-2-基)-、N-(吡啶-4-基)-和N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-。

所述碱加成盐可以为与无机或有机碱所形成的盐,例如与无机碱形成的盐,如钠、钾、锂、钙、镁及铵的盐,或与有机碱形成的盐,所述有机碱有例如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二甲基乙醇胺、三(羟甲基)氨基甲烷、乙醇胺、吡啶、甲基吡啶、二环己基胺、吗啉、苄胺、普鲁卡因、赖氨酸、精氨酸、组氨基及N-甲基葡糖胺。

优选的本发明化合物为其中 R 代表环丙基或下式基团的且 A、B、E、R_1、R_2和 R_3如上定义的化合物，



进一步优选的本发明化合物为其中 R_1代表氢原子或甲基的并且 R、A、B、E、R_2和 R_3如上定义的化合物。

特别优选的本发明化合物为如下定义的化合物，其中

R_1代表氢原子或甲基；

R_2和 R_3可以相同或不同各自代表氢、氯或溴原子，或氰基、硝基、甲基、环丙基、甲氧基或甲硫基、$-CO-R_4$基团（其中 R_4代表氢原子、甲基或环丙基）或基团 $-(CH_2)_m-CF_3$、$-O-(CH_2)_m-CF_3$、$-S-(CH_2)_m-CF_3$、$-O-(CF_2)_m-CF_3$或 $-S-(CF_2)_m-CF_3$（其中 m 代表 0，1，2 或 3）；或者 R_2和 R_3一起代表基团 $-O-CH_2-O-$；并且 A、B、E 和 R 的定义同上。

更特别优选的本发明化合物为其中 R 代表环丙基，R_1代表氢原子或甲基，R_2和R_3可以相同或不同并各自代表氢、氯或溴原子或甲基、硝基或三氟甲基，A、B 和E 定义同上的化合物。

尤其优选的化合物为：

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(2－氯吡啶－5－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(4－甲基－5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺；

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－三氟甲基－吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－溴吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(吡啶－4－基) －2－丙烯酰胺;

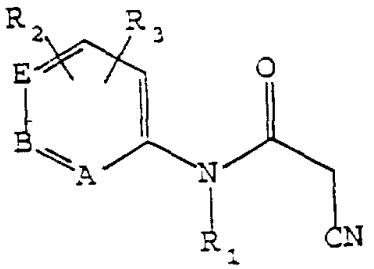
2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(3，5－二氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

及其碱加成盐。

本发明化合物，例如，可按下述方法制备，这些方法构成了本发明的另一方面。

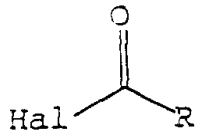
例如，如上定义的式(I)化合物可按下述两种方法之一制备:

a)使式(Ⅱ)化合物



(II)

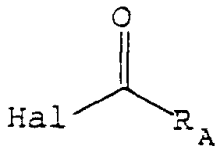
(其中A、B、E、R_1、R_2和R_3如上定义)与氢化钠反应(如果合适，在催化剂存在下进行)，随后将所得产物与式(Ⅲ)化合物反应:



(III)

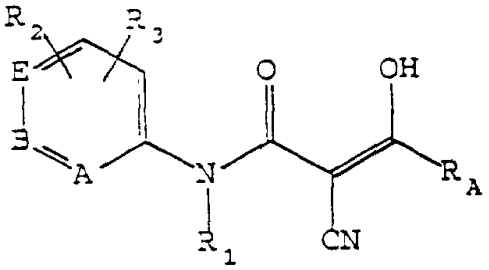
(其中 Hal 代表卤原子且 R 如上定义)；或

b) 使如上定义的式(II)化合物与式(III_A)化合物反应，



(III_A)

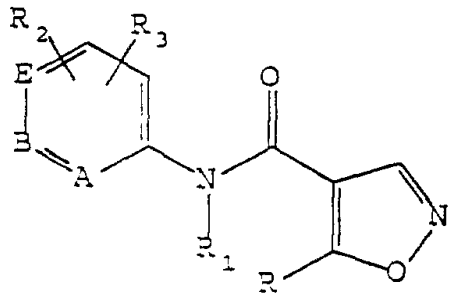
(其中 Hal 代表卤原子且 R_A 代表另外带有保护基的如上定义的 R 基团) 得到式(I_A)化合物，



(I_A)

(其中 R_A、A、B、E、R_1、R_2和 R_3如上定义)，随后脱去保护基得到其中 R 如上定义的式(I)化合物。

其中 R 代表含有 3 至 6 个碳原子的环烷基而其它基团如上定义的式(I)化合物还可通过使式(IV)化合物与强碱反应制备，



(IV)

其中 A、B、E、R_1、R_2、R_3和 R 如上定义。

在上述方法的任一情况下，如果需要，由此所得的式 (I) 化合物可随后按常规方法转化成其加成盐。

式(Ⅱ)化合物和氢化钠之间的反应最好在无水有机溶剂如四氢呋喃或二氯甲烷存在下以及，如果合适，在能够将氢化钠溶剂化的催化剂例如咪唑的存在下进行。

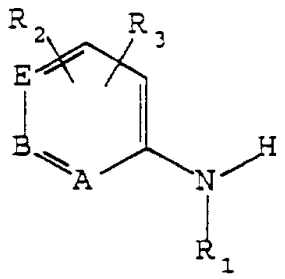
式(Ⅱ)化合物和氢化钠的反应产物与式(Ⅲ)或($Ⅲ_A$)之间的反应最好在无水有机溶剂如四氢呋喃或二氯甲烷存在下，于环境温度或低温下进行。在某些情况下最佳温度在25℃左右而在另外的情况下为0℃左右；在其它情况下最佳温度在－80℃和－50℃之间。

式(Ⅲ)或($Ⅲ_A$)化合物优选为酰基氯或酰基氟。作为式(Ⅲ)化合物的实例可提及的有丙炔酰氟；此化合物可通过，例如，使丙炔酸与苯甲酰氟反应制备并蒸馏到随后的反应混合物中。

当R_A代表另外带有保护基的 R 基团时，该保护基可以是，例如，芳硒基如苯硒基。这类保护基的脱保护可通过例如利用过氧化物如过氧化氢，在无溶剂存在下或者在有机溶剂例如甲醇/二氯甲烷的混合物存在下氧化来完成。

式(Ⅳ)化合物与强碱之间的反应最好在反应媒介的回流温度下进行。

式(Ⅱ)化合物可按下述方法制备：在二环己基碳二亚胺或五氯化磷存在下，在无水有机溶剂如四氢呋喃或二氯甲烷存在下，使式(V)化合物与氰基乙酸反应，

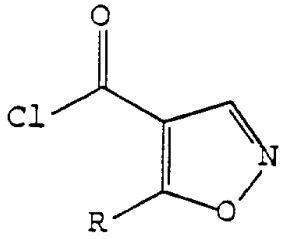


(V)

其中 A、B、E、R_1、R_2和 R_3如上定义。

在随后的实施例描述部分中，上述二环己基碳二亚胺和无水四氢呋喃二者都存在的反应表示为方法 A；上述五氯化磷和无水二氯甲烷二者都存在的反应在随后的实施例描述部分中表示为方法 B。

按类似于/WO91/17748 中所述的方法，式(Ⅳ)化合物可通过将如上定义的式(V)化合物与式(Ⅵ)酰基氯反应而制得。



(VI)

式(Ⅵ)的酰基氯可由相应的酸制得。所述酸可根据例如文献中所述方法制备，特别是按欧洲专利第 326107 号的方法制备。

式 (I) 化合物其特征是酸性的。式 (I) 化合物的碱加成盐适宜通过按近似的化学计量比使无机或有机碱与式 (I) 化合物反应来制备。上述盐可在不分离相应的酸性化合物中间体的情况下制备。

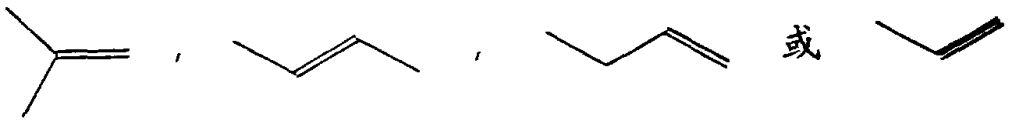
本发明化合物具有十分有益的药理性质。特别值得注意的是它们显著的抗炎活性。它们既可抑制由刺激剂引起的炎性反应，又可通过阻滞由特异性抗原引起的免疫细胞激活而迟发过敏反应。

这些性质在实施例部分进一步说明。

因此式(I)化合物及其碱加成盐可用作药物。

本发明的另一方面是提供了如上定义的式 (I) 化合物及其药理上可接受的碱加成盐作为药物的用途。

优选用作药物的本发明化合物是其中 R 代表环丙基或下式基团并且 A、B、E、R_1、R_2和 R_3如上定义的化合物。



还优选用作药物的化合物是其中 R_1代表氢原子或甲基并且 R、A、B、E、R_2和 R_3如上定义的本发明化合物。

特别优选用作药物的是这样的本发明化合物，其中

R_1代表氢原子或甲基；

R_2和 R_3可以相同或不同且各自代表氢、氯或溴原子或氰基、硝基、甲基、环丙基、甲氧基或甲硫基、$-CO-R_4$基团（其中 R_4代表氢原子甲基或环丙基）或基团 $-(CH_2)_m-CF_3$、$-O-(CH_2)_m-CF_3$、$-S-(CH_2)_m-CF_3$、$-O-(CF_2)_m-CF_3$或 $-S-(CF_2)_m-CF_3$（其中m代表 0、1、2 或 3）；或

R_2和 R_3一起代表基团 $-O-CH_2-O-$；以及

A、B、E 和 R 如上定义。

更特别优选用作药物的本发明化合物是这样的化合物，其中 R 代表环丙基，R_1代表氢原子或甲基，R_2和 R_3可以相同或不同并且各自代表氢、氯或溴原子或甲基、硝基或三氟甲基，A、B 和 E 如上定义。

尤其优选用作药物的本发明化合物为下述化合物:

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(2－氯吡啶－5－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(4－甲基－5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－三氟甲基－吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－溴吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(吡啶－4－基) －2－丙烯酰胺;

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(3，5－二氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺;

及它们的碱加成盐。

例如,这些药物可用于治疗类风湿性关节炎,免疫和非免疫源的慢性炎症疾病(如移植物抗宿主疾病,移植反应,眼色素层炎)和癌。

通常剂量随着所用化合物、需治疗的患者以及所述病人的疾病不同而改变,对于口服途径给药的剂量可以为,例如,每天0.1mg至200mg。

本发明的又一方面是提供了药物组合物,该组合物包括作为活

性成分的至少一种如上定义的式 (I) 化合物或其药理上可接受的碱加成盐以及与其相结合的一种或多种药理上可接受的稀释剂、载体和/或赋形剂。

对于用作药物而言，式(I)化合物及其碱加成盐可结合到用于口服、直肠或肠胃外途径给药的药物组合物中。

例如，这些药物组合物可以为固体或液体并可以是人药中通常所用的剂型，如普通片剂或包衣片剂、胶囊剂(包括明胶胶囊剂)、粒剂、栓剂、溶液剂如注射用溶液剂；它们可按常规方法制备。所述活性成分可与药物组合物中通常所用的赋形剂混合，所述赋形剂有如滑石、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可脂、含水或不含水赋形剂、动物或植物来源的脂肪物质、链烷烃衍生物、甘醇类、各种湿润剂、分散剂或乳化剂及防腐剂。

本发明的另一方面是提供了治疗人或动物体的类风湿性关节炎、免疫或非免疫源的慢性炎症疾病的方法，该方法包括给以上所述患者施用有效量的如上定义的式 (I) 化合物或其药理上可接受的碱加成盐。本发明由下列非限制性实施例进一步说明。

实施例1－8所用原料的制备

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(2－氯吡啶－5－基)－2－丙烯酰胺(实施例1)的原料

方法A

于0℃将氰基乙酸 (5.95g, 70.0mmol) 和二环己基碳二亚胺 (14.44g, 70.0mmol) 加到搅拌着的5－氨基－2－氯吡啶 (9.00g, 70.0mmol) 的无水四氢呋喃(150ml)溶液中。利用薄层色谱法监测反应，待观察到反应完全后将反应混合物过滤并将滤液蒸发至干。所得

固体用无水二氯甲烷研制，过滤并真空干燥，得到N－(2－氯吡啶－5－基)－2－氰基乙酰胺(10.56g, 77%)。

下述实施例的原料可由合适的取代的2－氨基吡啶按上述方法制备，同时作了如下指明的变化：

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(4－甲基－5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺(实施例2)的原料

该产物经柱色谱法纯化 (Sorbsil C60 二氧化硅，60%己烷/40%乙酸乙酯)，得到N－(4－甲基－5－硝基吡啶－2－基)－2－氰基乙酰胺(51%)。

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－三氟甲基－吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺(实施例3)的原料

利用氰基乙酸 (1.2 当量) 和二环己基碳二亚胺 (1.2 当量) 进行上述反应，得到N－(5－三氟甲基吡啶－2－基) －2－氰基乙酰胺(79%)。

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺(实施例4)的原料

使用氰基乙酸 (1 当量) 和二环己基碳二亚胺 (1.1 当量) 在二氯甲烷中回流进行该反应。用乙酸乙酯研制，得到N－(5－氯吡啶－2－基)－2－氰基乙酰胺(90%)。

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－溴吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺(实施例5)的原料

方法B

在1分钟内将氰基乙酸 (0.22g, 2.60mmol) 加到搅拌着的五氯化磷 (0.54g, 2.60mmol) 的无水二氯甲烷 (8ml) 溶液中。将所得溶液

回流 30 分钟，然后将反应器用氮气冲洗。加入 2－氨基－5－溴吡啶 (0.30g, 1.73mmol) 并继续回流。利用薄层色谱法监测反应，待反应完全后将反应混合物倾入水 (4ml) 中。搅拌 30 分钟后，滤出 N－(5－溴吡啶－2－基) －2－氰基乙酰胺并真空干燥 (0.27g, 65%)。

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－硝基吡啶－2－基) －2－丙烯酰胺 (实施例 6) 的原料

利用方法 B 由 2－氨基－5－硝基吡啶得到 N－(5－硝基吡啶－2－基) －2－氰基乙酰胺 (42%)。

2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(3，5－二氯吡啶－2－基) －2－丙烯酰胺 (实施例 8) 的原料

按照方法 B 由 2－氨基－3，5－二氯吡啶制得 N－(3，5－二氯吡啶－2－基) －2－氰基乙酰胺 (29%)。

实施例 1－8 的制备

实施例 1：2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(2－氯吡啶－5－基) －2－丙烯酰胺

方法 C

于 0℃将氢化钠 (3.21g, 80% 的矿物油分散体, 107.1mmol) 分批加到搅拌着的 N－(2－氯吡啶－5－基) －2－氰基乙酰胺 (7.00g, 35.7mmol) 的无水四氢呋喃 (200ml) 溶液中。搅拌 1 小时后，加入环丙碳酰氯 (48.6ml, 53.6mmol)。继之用薄层色谱法监测反应进程，待反应完全后将反应混合物倾入水中 (1.25 l)，滴加 3 5% 盐酸酸化至 pH1，然后搅拌 30 分钟。滤出所生成的沉淀并用水洗涤。然后将沉淀用乙酸乙酯研制，过滤并真空干燥，得到标题化合物 (7.91g, 83%)。

下列实施例按上述方法制备，并作了所标明的变化：

实施例 2: 2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(4－甲基－5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺

由乙酸乙酯/己烷中得到结晶(87%)。

实施例 3: 2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－三氟甲基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺

由乙酸乙酯/40°－60℃石油醚中得到结晶(86%)。

实施例 4: 2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺

利用氢化钠(2.4 当量)及催化的咪唑和环丙碳酰氯(1.2 当量)进行该反应。在乙酸乙酯中重结晶得到标题化合物(91%)。

实施例 5: 2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－溴吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺

利用氢化钠(2.4 当量)及催化的咪唑和环丙碳酰氯(1.2 当量)在 25℃进行上述反应。标题化合物用乙醚研制，过滤并真空干燥(83%)。

实施例 6: 2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(5－硝基吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺

利用氢化钠(2.4 当量)及催化的咪唑和环丙碳酰氯(1.2 当量)于 25℃进行上述反应。标题化合物用乙醚研制，过滤并真空干燥(89%)。

实施例 7: 2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(吡啶－4－基)－2－丙烯酰胺

方法 D

5－环丙基异噁唑－4－羧酸按文献(EP 326 107A1)所述方法制

得。

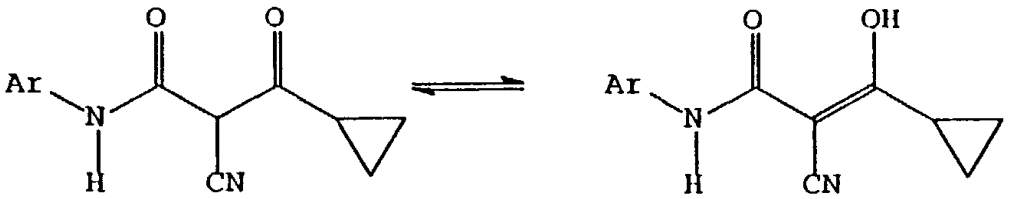
将5－环丙基异噁唑－4－羧酸 (1.5g, 9.75mmol) 和亚硫酰氯 (20ml) 一起回流90分钟。真空蒸发反应混合物并将残余物用甲苯共蒸发。将所生成的酰基氯溶于无水二氯甲烷 (10ml) 中并加到悬浮在无水二氯甲烷(50ml)中的4－氨基吡啶(1. 0g, 6.5mmol)中。加入吡啶 (0.77g, 9.75mmol) 并将反应混合物在室温搅拌90分钟。滤出固体产物并使之溶于甲醇 (100ml) 中，加入三乙胺 (2ml)。将反应混合物回流1小时然后倾入水(200ml)中，加入浓盐酸酸化至pH1。于4℃放置16小时得到晶体状固体标题化合物，该固体用水洗并真空干燥 (0.67g, 45%)。

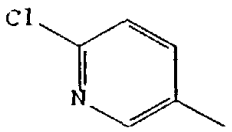
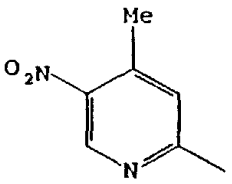
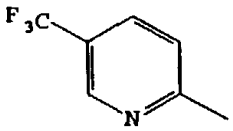
实施例8: 2－氰基－3－环丙基－3－羟基－N－(3,5－二氯吡啶－2－基)－2－丙烯酰胺

按照方法C (如实施例1所述)，由N－(3, 5－二氯吡啶－2－基)－2－氰基乙酰胺制得此化合物(69%)。

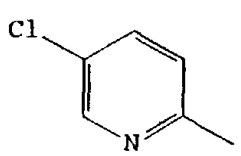
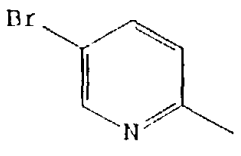
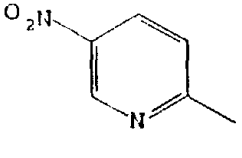
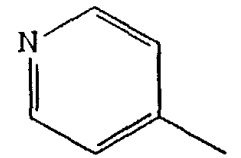
本发明实施例化合物的光谱数据、产率、熔点及元素分析数据由表I给出。

表 I

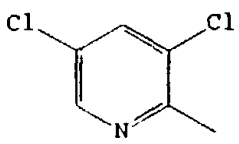


实施例	Ar	方法	m.pt °C	IR cm^{-1}	^1H NMR δ	分子式 分子量	元素分析%计算值 实测值			
							C	H	N	X
1		A + C	196-198	3280, 2195, 1560, 1515, 1455, 1275, 1110, 975, 885.	$CDCl_3$ 15.59[s,1H,O-H]; 8.51[d,J=2.5Hz,1H,Ar-H]; 8.00[s,dd,J=8.5Hz,2.5Hz,2H,N-H,Ar-H];7.33[d,J=8.5Hz,1H,Ar-H]; 2.14[m,1H,环丙基-H]; 1.29[m,4H,环丙基-H].	$C_{12}H_{10}ClN_3O_2$ 263.69	54.66	3.82	15.94	13.45
2		A + C	178	(3400-2000)br, 3250, 2210, 1630, 1495, 1330, 1095, 985, 765.	DMSO-d_6 13.14[brs,1H,O-H]; 11.86[vbrs,1H,N-H]; 8.94[s,1H,Ar-H]; 8.22[s,1H,Ar-H];2.57[m,3H,Ar-Me]; 2.22[m,1H,环丙基-H]; 0.79[m,4H,环丙基-H].	$C_{13}H_{12}N_4O_4$ 288.26	54.16	4.20	19.44	
3		A + C	202-203 (分解)	3395, 2205, 1635, 1580, 1520, 1395, 1325, 1125, 1075, 895.	$CDCl_3$ 15.38[brs,1H,O-H]; 8.60[s,1H,Ar-H]; 8.38[brs,1H,N-H]; 8.22[d,J=8.5Hz,1H,Ar-H]; 7.95[d,J=8.5Hz,1H,Ar-H];2.18[m,1H,环丙基-H]; 1.29[m,4H,环丙基-H].	$C_{13}H_{10}F_3N_3O_2$ 297.23	52.53	3.39	14.14	19.18

表I续

实施例	Ar	方法	m.pt °C	IR cm^{-1}	^1H NMR δ	分子式 分子量	元素分析%计算值 实测值			
							C	H	N	X
4		A + C	223-225	(3600-2800)br, 3385, 2180, 1590, 1555, 1505, 1405, 1370, 1280, 1000, 760.	DMSO-d_6 12.59[s,1H,N-H]; 8.24[m,2H,Ar-H]; 7.77[dd,J=9.0Hz, 2.5Hz,1H,Ar-H]; 2.20[m,1H,环丙基-H]; 0.71[m,4H,环丙基-H].	$C_{12}H_{10}ClNO_2$ 263.69	54.66 54.42	3.82 3.91	15.94 15.69	13.45
5		B + C	202-203	(3300-1800)br, 3110, 2200, (1650-1530)br, 1145, 1005, 980, 770, 720.	$CDCl_3$ 13.00[brs,1H,N-H]; 8.36[d,J=2Hz,1H,Ar-H]; 8.07[m,2H,Ar-H]; 2.21[m,1H,环丙基-H]; 0.79[m,4H,环丙基-H].	$C_{12}H_{10}BrNO_2$ 308.14	46.78 46.63	3.27 3.33	13.64 13.19	25.93 25.71
6		B + C	163-165	(3400-1850)br, 3360, 2195, 1630, 1600, 1545, 1490, 1340, 1300, 980, 885, 630.	DMSO-d_6 13.17[s,1H,N-H]; 9.07[d,J=3.0Hz,1H,ArH]; 8.50[dd,J=9.0Hz,1H,Ar-H]; 8.38[d,J=9.0Hz,1H,Ar-H]; 2.22[m,1H,环丙基-H]; 0.77[m,4H,环丙基-H].	$C_{12}H_{10}N_4O_4$ 274.24	52.56 52.21	3.68 3.70	20.43 20.35	
7		D	>300	(3600-2200)br, 3430, 2180, 1630, 1225, 1185, 1110, 985, 815.	DMSO-d_6 14.17[brs,1H,O-H]; 13.51[s,1H,N-H]; 8.53[d,J=7.0Hz,2H,Ar-H]; 8.04[d,J=7.0Hz,2H,Ar-H]; 2.25[m,1H,环丙基-H]; 0.80[m,4H,环丙基-H].	$C_{12}H_{11}N_3O_2$ 229.24	62.87	4.48	18.33	

表I续

实施例	Ar	方法	m.pt °C	IR cm^{-1}	^1H NMR δ	分子式 分子量	元素分析%计算值 实测值			
							C	H	N	X
8		B + C	222-224	3080, 3005, 2190, 1630, 1525, 1430, 1405, 1220, 1105, 990, 885.	DMSO-d_6 13.76(br s,1H,OH); 9.50-11.0 (br s,1H,NH); 8.62(d,J=1.6Hz,1H,Ar-H); 8.42(d,1H,Aryl-H); 2.22(m,1H,环丙基-H); 0.88(m,4H,环丙基-H).	$C_{12}H_9Cl_2N-_3O_2$ 296.12	48.34 48.47	3.04 3.18	14.09 13.89	23.79 23.68

实施例9

制备相应于下列配方的片剂:

实施例1的化合物　　20mg

每片中赋形剂最高至　　150mg

(具体的赋形剂: 乳糖、淀粉、滑石、硬脂酸镁)。

实施例10

制备相应于下列配方的片剂

实施例2的化合物　　20mg

每片中赋形剂最高至　　150mg

(具体的赋形剂: 乳糖、淀粉、滑石、硬脂酸镁)。

药理活性

生化试验方法:

试验1: 角叉菜胶大白鼠脚爪水肿(PO－R)

对几组大白鼠 (n＝6－12, 雄性 CFHB, 体重范围 160－180g) 口服给药试验化合物或对照载体, 一小时后, 将溶在0.2ml 生理盐水的1mg 角叉菜胶注射到大白鼠的右后足掌中。往对侧的脚爪中注入对照生理盐水。三小时后评估脚爪水肿反应。

试验2: 迟发型过敏反应小白鼠脚爪水肿(DTH－M)

通过皮下注射1mg 甲基化牛血清白蛋白(MBSA)在0.2ml 体积生理盐水/弗罗因德完全佐剂 (FCA) 中的乳液将几组小白鼠 (n＝8－10, 雄性 CD－1, 体重范围 25－30g) 致敏。给阴性对照组小白鼠注射生理盐水/FCA 乳液。致敏后第七天用在0.5ml 体积生理盐水中的0.1mg MBSA 刺激小白鼠的右后足掌, 二十四小时后评估DTH 脚爪水肿反应。往对侧脚爪中注射对照生理盐水。试验化合物

或对照载体在第 4、5、6 天每天口服给药一次，第七天给药两次，于 MBSA 刺激前一小时和刺激后 6 小时口服给药。

试验 3: 迟发型过敏性大白鼠脚爪水肿(DTH－R)。

通过尾端皮下注射 0.1ml 体积的 FCA 将几组大白鼠 (n = 8－12, 雄性 CFHB, 体重范围 160－180g) 致敏。给阴性对照组注射弗罗因德不完全佐剂。致敏后第七天用于 0.2ml 体积生理盐水中的 0.4mg 结核分枝杆菌提取物抗原内的 0.1mg MBSA 刺激大白鼠的右后足掌, 24 小时后评估 DTH 脚爪水肿反应。往对侧的脚爪中注射对照生理盐水。试验化合物在第 4、5、6 天口服给药一次，第 7 天给药两次，于抗原刺激前 1 小时和刺激后 6 小时口服给药。

表 II 中给出了这些试验的结果，其中给出了水肿形成的百分抑制率。所给剂量以 mg/kg 口服为单位。

表 II

实施例	试验 1		试验 2		试验 3	
	百分抑制率	剂量	百分抑制率	剂量	百分抑制率	剂量
1	32	50	中毒 9	100 30	71 8	50 10
2	10	50	7	100	48	50
3	30	10	37	30	88 40	10 3
4	18	50	48	100	64	50
5	11	50	中毒 4	100 30	中毒 66	50 10
6	-6	50	27	100	67	50
7	-43	50	22	100	18	50
8	-15	50	9	100	21	50