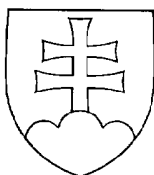


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1495-93**
(22) Dátum podania: **29.12.1993**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9300083.4**
(32) Dátum priority: **05.01.1993**
(33) Krajina priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia: **07.12.1994**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **13.03.2000**
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

280 508

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. 6

C 07D 213/75
A 61K 31/44

(73) Majiteľ patentu: ROUSSEL UCLAF, Romainville, FR;

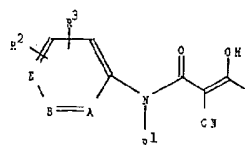
(72) Pôvodca vynálezu: Kuo Elizabeth Anne, Swindon, Wiltshire, GB;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Deriváty 2-kyano-3-hydroxypropénamidov, spôsoby ich prípravy, farmaceutické prostriedky a kompozície s ich obsahom**

(57) Anotácia:

Opísané sú deriváty 2-kyano-3-hydroxypropénamidov všeobecného vzorca (I), v ktorom A, B a E predstavujú zoskupenie =CH- alebo atóm dusíka s tým, že aspoň jeden z A, B alebo E predstavuje atóm dusíka; R predstavuje cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka; R¹ predstavuje atóm vodíka; R² a R³ sú identické alebo rozdielne, predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo trifluórmetyl. Deriváty podľa vzorca (I) majú protizápalové vlastnosti.



(I)

Oblasť techniky

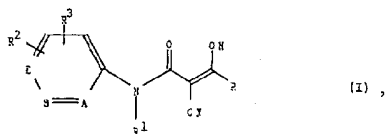
Vynález sa týka derivátov 2-kyano-3-hydroxypropénamidov, spôsobov ich prípravy a farmaceutických prostriedkov a kompozícií s obsahom týchto látok.

Doterajší stav techniky

Je známy rad derivátov uvedených látok, ktoré sú veľmi účinne využívané v rôznych farmaceutických kompozíciách ako aktívne zložky na liečbu chronických zápalových ochorení. Stále však ešte pretrvávajú nedostatky súčasných liečiv, používaných na liečbu týchto ochorení.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú deriváty 2-kyano-3-hydroxypropénamidov všeobecného vzorca (I)



v ktorom

- A, B a E predstavujú zoskupenie =CH- alebo atóm dusíka s tým, že aspoň jeden z A, B alebo E predstavuje atóm dusíka;

- R predstavuje cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka;

- R¹ predstavuje atóm vodíka;

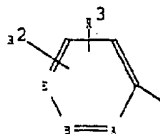
- R² a R³ sú identické alebo rozdielne, predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo trifluórmetyl.

Vo všeobecnom vzorci (I) a ďalšom texte je potrebné interpretovať takto:

- cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl skupina;

- atómom halogénu sa rozumie atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a predovšetkým atóm fluóru, chlóru alebo brómu.

Zoskupenie vzorca



môže predstavovať tieto zlúčeniny:

(-2-chloropyrid-5-yl)-, N-(4-metyl-5-nitropyrid-2-yl)-, N-(5-trifluórmetylpyrid-2-yl)-, N-(5-chlóropyrid-2-yl)-, N-(5-bromopyrid-2-yl)-, N-(5-nitropyrid-2-yl)-, N-(pyrid-4-yl) alebo N-(3,5-dichloropyrid-2-yl)-.

Medzi produkty, ktoré sú predmetom vynálezu, patria najmä deriváty všeobecného vzorca (I), charakteristické tým, že vo vzorci (I)

- R predstavuje cyklopropyl a

- A, B, E, R¹, R² a R³ má uvedený význam.

Ďalej je možno uviesť najmä deriváty so vzorcom (I), v ktorom

- R¹ predstavuje atóm vodíka;

- R² a R³, totožné alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, atóm chlóru alebo brómu, kyanoskupinu, nitroskupinu, metyl alebo trifluórmetyl,

ako aj deriváty so vzorcom (I), kde

- R predstavuje cyklopropyl;

- R¹ predstavuje atóm vodíka;

- R² a R³, totožné alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, atóm chlóru alebo brómu, nitroskupinu, metyl, trifluórmetyl a

- A, B a E majú uvedený význam.

Ako posledné uvedené zlúčeniny je možné predovšetkým zahnúť deriváty so vzorcom (I), ktorých názvy sú tieto:

- N-(2-chlóropyrid-5-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,

- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(4-metyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid,

- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluórmetylpyrid-2-yl)-2-propénamid,

- N-(5-chlóropyrid-2-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,

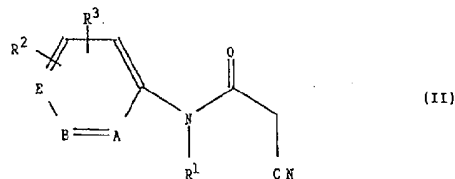
- N-(5-bromopyrid-2-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,

- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid,

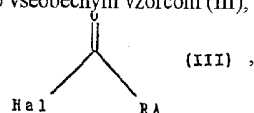
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl)-2-propénamid,

- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(3,5-dichlóropyrid-2-yl)-2-propénamid.

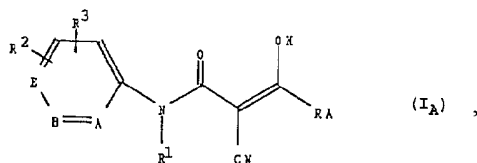
Predmetom vynálezu je tiež spôsob prípravy 2-kyano-3-hydroxypropénamidov definovaných uvedeným všeobecným vzorcom (I), **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v prítomnosti bezvodného organického rozpúšťadla sa nechá reagovať látka všeobecného vzorca (II)



v ktorom majú A, B, E, R¹, R² a R³ uvedený význam, pri teplote 0 °C s hydridom sodným, prípadne za prítomnosti katalyzátora pri teplote 25 °C a potom s funkčným derivátom kyseliny so všeobecným vzorcom (III),



v ktorom Hal predstavuje atóm halogénu a RA má uvedený význam R, za vzniku látky všeobecného vzorca (I_A),



v ktorom A, B, E, R¹, R² a R³ majú uvádzaný význam a ďalej sa z takto dosiahnutej látky so vzorcom (I_A), odštiepi chrániaca skupina so vznikom látky o všeobecnom vzorci (I), ktorá sa izoluje a prípadne prevedie na soľ.

Ako výhodnú formu spôsobu prípravy podľa opísaného vynálezu možno uviesť:

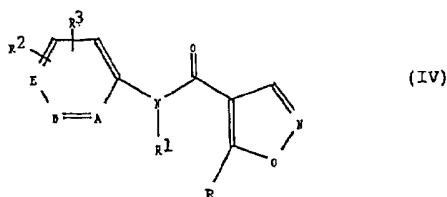
- reakcia látky so vzorcom (II) s hydridom sodným sa vykonáva v prítomnosti bezvodného organického rozpúšťadla, ako je tetrahydrofurán alebo dichlórmetylán, a ak je to vhodné aj v prítomnosti katalyzátora, ktorý je schopný solvovať hydrid sodný, ako je napr. imidazol;

- reakcia s derivátom so vzorcom (III) sa obvykle uskutočňuje výhodne v prítomnosti organického rozpúšťadla, ako je tetrahydrofurán alebo dichlórmetán;

- reakcia derivátu so vzorcom (III) sa uskutočňuje pri nízkej teplote, napr. pri -80°C až -50°C alebo výhodne kolo 0°C bez použitia katalyzátora; s katalyzátorom sa táto reakcia uskutočňuje pri laboratórnej teplote okolo 25°C ;

- funkčný derivát so vzorcom (III) je výhodne chlorid alebo fluorid kyseliny, možno napr. uviesť propionylfluorid, ktorý sa dá pripraviť pôsobením kyseliny propionovej na benzoylfluorid, nasledujúcou destiláciou reakčnej zmesi.

Predmetom vynálezu je tiež variant spôsobu prípravy 2-kyano-3-hydroxypropénamidov definovaných uvedeným vzorcom (I), v ktorom A, B, E, R^1 , R^2 a R^3 má už uvedený význam a R predstavuje cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka, vyznačujúci sa tým, že zreaguje látka so vzorcom (IV)



v ktorom A, B, E, R^1 , R^2 a R^3 majú už uvedený význam so silnou zásadou tak, aby výsledkom bola látka so vzorcom (I), ktorá sa izoluje a prípadne prevedie na soľ.

Za výhodných podmienok uskutočnenia vynálezu je tento variant spôsobu prípravy, ako je uvedené, charakteristický tým, že reakcia látky so vzorcom (IV) so silnou zásadou sa uskutočňuje napr. 4-amidopyridinom pri spätnom toku reakčnej zmesi a pri laboratórnej teplote.

Látky so vzorcom (I) majú kyslý charakter. Je možné ľahko pripraviť produkty so vzorcom (I) tým, že sa uvedie do reakcie - pri stechiometrických pomeroch - minerálna alebo organická báza s látkami so vzorcom (I). Soli je možné pripraviť bez toho, aby bolo potrebné izolovať príslušné kyseliny.

Látky, ktoré sú predmetom vynálezu, majú veľmi zaujímavé farmakologické vlastnosti. Je potrebné sa zmieniť najmä o ich význačnej protizápalovej aktivite. Na jednej strane inhibujú zápalové fenomény vyvolané dráždivými činidlami a oneskorujú hypersenzitívne reakcie tým, že zabráňujú aktivácii imunogénnych buniek špeciálnym antigénom. Tieto vlastnosti sú v ďalšom texte opísané v súvislosti s experimentálnou časťou.

Tieto vlastnosti oprávňujú využiť 2-kyano-3-hydroxypropénamidy zodpovedajúce vzorcu (I) ako farmaceutické prostriedky.

Predmetom vynálezu sú predovšetkým tie farmaceutické prostriedky konštituované 2-kyano-3-hydroxypropénamidmi zodpovedajúcimi vzorci (I), v ktorom R predstavuje cyklopropylovú skupinu a A, B, E, R^1 , R^2 a R^3 majú uvedený význam.

Ďalej je potrebné uviesť medzi farmaceutickými prostriedkami najmä látky so vzorcom (I), v ktorom R^1 predstavuje atóm vodíka, R^2 a R^3 , totožné alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, atóm chlóru alebo brómu, kyanoskupinu, nitroskupinu, metyl alebo trifluórmetyl a A, B, E, R^1 , R^2 a R^3 majú už uvedený význam a najmä deriváty so vzorcom (I), ktorých názvy sa uvádzajú takto:

- N-(2-chlórpyrid-5-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(4-metyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid,

- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluórmetylpyrid-2-yl)-2-propénamid,
- N-(5-chlórpyrid-2-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,
- N-(5-brómpyrid-2-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl)-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(3,5-dichlórpyrid-2-yl)-2-propénamid.

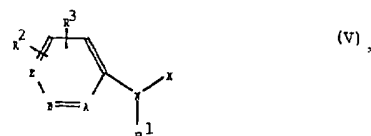
Tieto farmaceutické prostriedky je možné použiť napr. pri liečení reumatickej artritídy a chronických zápalových ochorení imunogénneho alebo neimunogénneho pôvodu (plastické operácie, transplantácie orgánov atď.)

Obvyklá dávka je variabilná vzhľadom na použitú látku, liečenú chorobu a pacienta samotného a môže napr. predstavovať od 0,1 mg až do 200 mg denne a to orálnou cestou,

Predmetom vynálezu sú tiež farmaceutické kompozície, ktoré zahŕňajú aspoň ako účinnú zložku najmenej jednu zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) v kombinácii s vhodným neaktívnym nosičom. Tieto farmaceutické kompozície sú určené na orálne alebo parenterálne podávanie.

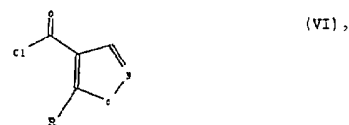
Tieto farmaceutické kompozície môžu byť napr. tuhé alebo kvapalné a môžu sa vyskytovať vo formách bežne používaných v humánnej medicíne, ako napr. komprimáty alebo dražé, gélové prípravky, tobolky, granuly, čapíky, injekčné prípravky; pripravujú sa podľa obvyklých metód. Aktívna zložka alebo zložky môžu byť pridávané do obvykle používaných excipientov vo farmaceutických kompozíciách, ako sú masťenec, arabská guma, laktóza, škrob, stearan horečnatý, kakaové maslo, vodné alebo nevodné vehiklá, masťné látky zvieracieho alebo rastlinného pôvodu, parafínové deriváty, glykoly, rôzne zvlhčujúce prostriedky, emulzie, disperzie a konzervačné prostriedky.

Látky so vzorcom (II) môžu byť pripravené reakciou látky so vzorcom (V)



pričom A, B, E, R^1 , R^2 a R^3 majú uvedený význam, s kyselinou kyanoctovou za prítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu alebo chloridu fosforečného v bezvodom organickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dichlórmetán. Reakcia v prítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu v bezvodom tetrahydrofuráne sa nazýva metódou A v ďalšom texte. Reakcia v prítomnosti chloridu fosforečného v bezvodom dichlórmetáne sa nazýva v ďalšom texte metódou B.

Látky so vzorcom (IV) môžu byť pripravené reakciou produktu vzorca (V), ako je definovaný, s chloridom kyseliny so vzorcom (VI):



v ktorom R má význam uvedený podľa analogického postupu opísaného v prihláške vynálezu WO91/17748.

Chlorid kyseliny vzorca (VI) sa dá pripraviť z príslušnej kyseliny. Kyselinu možno pripraviť podľa postupov o-

písaných v literatúre; možno uviesť napr. prihlášku európskeho patentu 326.107.

V ďalšom texte uvedieme príklady realizácie vynálezu, ktoré však vôbec neobmedzujú rozsah patentu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava východiskových produktov

N-(2-Chlór-pyrid-5-yl)-2-kyanoacetamid (východiskový produkt pre príklad 1)

Pri 0 °C sa za stálého miešania k 9 g 5-amino-2-chlórpyridínu v roztoku 150 cm³ tetrahydrofuránu pridá 5,95 g kyseliny kyanooctovej a 14,44 g dicyklohexylkarbodiimidu. Keď sa reakcia ukončí, zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa odparí, rezíduum sa rozpustí v metylénchloride, odfiltruje sa a usuší pri zníženom tlaku. Dostaneme 10,56 g N-(2-chlórpyrid-5-yl)-2-kyanoacetamidu.

Pri uvedenej príprave a pri aplikácii úprav, ktoré v ďalšom texte uvádzame, boli pripravené tieto produkty: N-(4-metyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid (východiskový produkt pre príklad 2).

Chromatografiou na silikagéli vyčistíme produkt (eluent: hexán/etylacetát 60-40). Získame N-(4-metyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid s výťažkom 51 %.

N-(5-Trifluórmetylpýrid-2-yl)-2-kyanoacetamid (východiskový produkt pre príklad 3).

Ak použijeme 1,2 ekvivalentu kyseliny kyanooctovej a 1,2 ekvivalentu dicyklohexylkarbodiimidu, získame N-(5-trifluórmetylpýrid-2-yl)-2-kyanoacetamid s výťažkom 79 %.

N-(5-Chlórpyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid (východiskový produkt pre príklad 4).

1 ekvivalent kyseliny kyanooctovej a 1 ekvivalent dicyklohexylkarbodiimidu v metylénchloride podrobíme spätnému toku. Po odparení rozpúšťadla sa rezíduum rozpustí v etylacetáte a získame N-(5-chlórpyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid s výťažkom 90 %.

N-(5-Brómpýrid-2-yl)-2-kyanoacetamid (východiskový produkt pre príklad 5).

Miešame 0,22 g kyseliny kyanooctovej s 0,54 g chloridu fosforečného v roztoku 8 cm³ metylénchloridu 1 minútu, potom roztok zohrievame 30 minút za refluxu a prepláchneme dusíkom. Pridáme 0,30 g 2-amino-5-brómpýridínu a pokračujeme v refluxovaní. Keď sa reakcia ukončí, nalejeme zmes do 4 cm³ vody, miešame 30 minút, filtrujeme, vysušíme za zníženého tlaku a dostaneme 0,27 g N-(5-brómpýrid-2-yl)-2-kyanoacetamidu.

Postupom, ako je uvedené, pripravíme tieto produkty: N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid (východiskový produkt pre príklad 6).

Ak použijeme na začiatku 2-amino-5-nitropyridín, získame N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid s výťažkom 42 %.

N-(3,5-Dichlórpyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid (východiskový produkt pre príklad 8).

Ak použijeme na začiatku 2-amino-3,5-dichlórpyridín, získame N-(3,5-dichlórpyrid-2-yl)-2-kyanoacetamid s výťažkom 29 %.

Príklad 1

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(2-chlórpyrid-5-yl)-2-propénamid

Pri 0 °C miešame 7 g N-(2-chlórpyrid-5-yl)-2-kyanoacetamidu v 200 cm³ tetrahydrofuránu s 3,21 g hydridu sodného (80 % v oleji). Pokračujeme v miešaní 1 hodinu, potom pridáme 48,6 cm³ chloridu cyklopropánkarbonylu.

Keď sa reakcia ukončí, pridá sa 1,25 l vody, okyslí sa na pH 1 pridaním kyseliny chlorovodíkovej 35 % a pokračujeme v miešaní 30 minút.

Získanú zrazeninu odfiltrujeme a premyjeme vodou. Zrazeninu rozotrieme v etylacetáte, odfiltrujeme, vysušíme za zníženého tlaku a získame 7,91 g očakávaného produktu.

Ak postupujeme, ako je uvedené, s ďalej uvedenými úpravami, pripravíme tieto produkty:

Príklad 2

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(4-metyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid.

Po vykryštalizovaní v zmesi etylacetátu a hexánu získame očakávaný produkt s výťažkom 97 %.

Príklad 3

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluórmetylpýrid-2-yl)-2-propénamid

Po vykryštalizovaní v zmesi etylacetátu a petroleteru získame očakávaný produkt s výťažkom 86 %.

Príklad 4

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-chlórpyrid-2-yl)-2-propénamid

Na začiatku reakcie použijeme 2,4 ekvivalentu hydridu sodného a 1,2 ekvivalentu chloridu cyklopropánkarbonylu. Po vykryštalizovaní v etylacetáte získame žiadaný produkt s výťažkom 91 %.

Príklad 5

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-brómpýrid-yl)-2-propénamid

Na začiatku reakcie pri 25 °C pôsobíme na 2,4 ekvivalentu hydridu sodného katalytickým množstvom imidazolu a 1,2 ekvivalentu chloridu cyklopropánkarbonylu. Po rozotretí v éteri, filtrácii a vysušení za zníženého tlaku dostaneme žiadaný produkt s výťažkom 83 %.

Príklad 6

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid

Na začiatku reakcie použijeme 2,4 ekvivalentu hydridu sodného, katalytické množstvo imidazolu a 1,2 ekvivalentu chloridu cyklopropánkarbonylu pri 25 °C. Po rozotretí v éteri, filtrácii a vysušení za zníženého tlaku získame žiadaný produkt s výťažkom 89 %.

Príklad 7

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl)-2-propénamid

Pri refluxe zohrievame 90 minút 1,5 g kyseliny 4-cyklopropylizoxazol-4-karboxylovej (prípravenej podľa postupu uvedeného v európskom patente č. 326 107 A1) a 20 cm³ tionylchloridu. Odparíme za zníženého tlaku pri použití toluénu. Výsledný chlorid kyseliny rozpustíme v 10 cm³ metylénchloridu a pridáme 1 g 4-aminopyridínu v suspenzii 50 cm³ metylénchloridu. Pridáme 0,77 g pyridínu a miešame pri teplote laboratória 90 minút. Odfiltrujeme získaný produkt, rozpustíme ho v 100 cm³ metanolu a pridáme 2 cm³ trietylaminu. Reakčnú zmes zohrievame pri refluxe 1 hodinu, potom nalejeme do vody a okyslíme na pH 1 pridaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Uchováme pri 4 °C 16 hodín, vykryštalizovaný produkt premyjeme vodou, vysušíme ho pri zníženom tlaku a získame 0,67 g žiadaného produktu (výťažok 45 %).

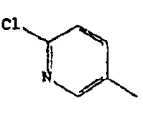
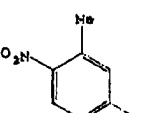
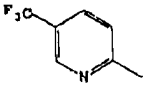
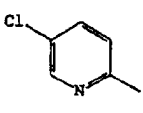
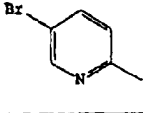
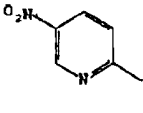
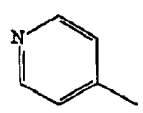
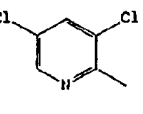
Príklad 8

2-Kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(3,5-dichlórpýrid-2-yl)-2-propénamid.

Ak postupujeme ako v príklade 1, získame žiadaný produkt s výťažkom 69 %.

Spektrálne údaje, výťažky, teploty topenia, analytické údaje pre príklady 1 až 8 sú zhrnuté v tabuľke I.

Tabuľka I

Vz	Ar	Metóda	tepl. top °C	IR cm ⁻¹	¹ H NMR δ	Vzorec mol.hmot.	elementárna analýza			
							C	H	N	X.
1		A + C	196-198	3280, 2155, 1560, 1515, 1455, 1275, 1110, 975, 885.	CDCl ₃ , 15.58 [s, 1H, O-H]; 9.51 [d, J=2.5 Hz, 1H, Ar-H]; 8.00 [s, dd, J=8.5 Hz, 2.5 Hz, 2H, N-H, Ar- H]; 7.33 [d, J=8.5 Hz, 1H, Ar-H]; 2.14 [m, 1H, cyklopropyl-H]; 1.29 [m, 4H, cyklopro- pyl-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, 1H, Ar-Me]; 2.22 [m, 1H, cyklopropyl-H]; 0.79 [m, 4H, cyklopropyl-H].	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄ 288.26	54.16	4.20	19.41	
3		A + C	202-203 (decom- position)	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=8.5 Hz, 1H, Ar-H]; 7.95 [d, J=8.5 Hz, 1H, Ar-H]; 2.18 [m, 1H, cyklopropyl-H]; 1.29 [m, 4H, cyklopropyl-H].	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N 3O ₂ 297.23	52.53	3.39	14.14	19.18
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=9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, Ar-H]; 2.20 [m, 1H, cyklo- propyl-H]; 0.71 [m, 4H, cyklo- propyl-H].	C ₁₂ H ₁₀ ClN 3O ₂ 263.69	54.66 54.42	3.62 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=2 Hz, 1H, Ar-H]; 8.07 [m, 2H, Ar-H]; 2.21 [m, 1H, cyklo- propyl-H]; 0.79 [m, 4H, cyklo- propyl-H].	C ₁₂ H ₁₀ BrN 3O 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=3.0 Hz, 1H, Ar-H]; 8.50 [dd, J=9.0 Hz, 1H, Ar-H]; 8.38 [d, J=9.0 Hz, 1H, Ar-H]; 2.22 [m, 1H, cyklo- propyl-H]; 0.77 [m, 4H, cyklo- propyl-H].	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O 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=7.0 Hz, 2H, Ar-H]; 8.04 [d, J=7.0 Hz, 2H, Ar-H]; 2.25 [m, 1H, cyklopropyl-H]; 0.80 [m, 4H, cyklo- propyl-H].	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ 229.24	62.87	4.48	18.33	
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=1.6 Hz, 1H, Ar-H]; 8.42 [d, 1H, Aryl-H]; 2.22 [m, 1H, cyklo- propyl-H]; 0.88 [m, 4H, cyklo- propyl-H].	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N 3O ₂ 296.12	48.34 48.47	3.04 3.18	14.09 13.89	23.79 23.68

Príklad 9

Boli pripravené komprimáty podľa tejto formulácie:
 zlúčenina z príkladu 1 20 mg
 vehikulum na jeden komprimát 150 mg
 (upresnenie vehikula: laktóza, škrob, mastenec, stearan ho-
 rečnatý)

Príklad 10

Boli pripravené komprimáty podľa tejto formulácie:
 zlúčenina z príkladu 2 20 mg
 vehikulum na jeden komprimát 150 mg
 (presnenie vehikula: laktóza, škrob, mastenec, stearan ho-
 rečnatý)

Farmakologická aktivita

Biochemické testovacie metódy

Test 1

Karagénny edém potkaních nožičiek

Jednu hodinu po orálnom podaní testovanej zlúčeniny alebo kontrolného vehikula skupine potkanov ($n = 6 - 12$, samičky, rozmedzie hmotnosti 160 - 180 g) sa vstrekuje 1 mg karagénu rozpusteného v 0,2 ml fyziologického roztoku do pravej zadnej labky. Do ostatných sa vstrekuje kontrolná injekcia fyziologického roztoku. Odozvy edému sa vyhodnotia po troch hodinách.

Test 2

Edém myšej nožičky s predĺženou hypersenzitivitou

V skupine myši (počet 8 - 10, samičky, rozmedzie hmotnosti 25 - 30 g) sa zvýši citlivosť subkutánnou injekciou 1 mg metylovaného hovädzieho sérového albumínu v 0,2 ml fyziologického roztoku a emulzii Freundovho kompletného adjuvans. Kontrolnej negatívnej skupine sa vstreknú injekcie fyziologického roztoku a emulzia Freundovho kompletného adjuvans. Odozvy nožičky s predĺženou hypersenzitivitou sa kontrolujú 24 hodín potom, keď sa do zadnej pravej labky vstrekuje 0,1 metylovaného hovädzieho sérového albumínu v 0,5 ml fyziologického roztoku siedmy deň po vykonanej senzibilizácii.

Kontrolné nožičky dostanú injekcie fyziologického roztoku. Testované zlúčeniny a kontrolné vehikula sú orálne podávané štvrtý, piaty, šiesty deň a dvakrát siedmy deň, jednu hodinu pred a šesť hodín po podaní metylovaného hovädzieho sérového albumínu.

Test 3

Edém potkanej nožičky s predĺženou hypersenzitivitou

V skupine potkanov (počet 8 - 10, samičky, rozmedzie hmotnosti 160 - 180 g) sa zvýši citlivosť subkutánnou injekciou 0,1 ml Freundovho kompletného adjuvans. Negatívne kontrolné skupiny dostávajú injekcie Freundovho nekompletného adjuvans. Odozvy potkanieho edému sa vyhodnotia 24 hodín potom, čo do pravých zadných labiek bolo aplikované 0,4 mg antigénu extraktu *Mycobacterium tuberculosis* v 0,2 ml fyziologického roztoku siedmy deň po senzibilizácii. Ostatné potkanie nožičky dostávajú injekcie fyziologického roztoku.

Testované zlúčeniny sa podávajú orálne štvrtý, piaty, šiesty deň a dvakrát siedmy deň, a to jednu hodinu pred a šesť hodín po aplikácii antigénu.

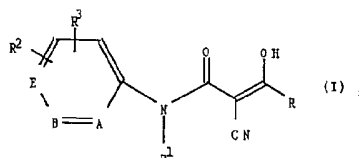
Výsledky týchto testov sú uvedené v tabuľke II. Dávky sú uvedené v jednotkách mg/kg p., o. t. j. dávka podaná per os vyjadrená v mg na kg hmotnosti laboratórneho zvieratá

Tabuľka II

Vzorka	Test 1		Test 2		Test 3	
	% inhibícia	dávka	% inhibícia	dávka	% inhibícia	dávka
1	32	50	toxické 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	toxické 4	100 30	toxické 66	50 10
6	-6	50	27	100	67	50
7	-43	50	22	100	18	50
8	-15	50	9	100	21	50

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivátv 2-kyano-3-hydroxypropénamidov všeobecného vzorca (I)



v ktorom

- A, B a E predstavujú zoskupenie =CH- alebo atóm dusíka s tým, že aspoň jeden z A, B alebo E predstavuje atóm dusíka;

- R predstavuje cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka;

- R¹ predstavuje atóm vodíka;

- R² a R³ sú identické alebo rozdielne, predstavujú atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka alebo trifluórmetyl.

2. 2-Kyano-3-hydroxypropénamidy všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že vo vzorci (I)

- R predstavuje cyklopropyl a

- A, B, E, R¹, R² a R³ má uvedený význam.

3. 2-Kyano-3-hydroxypropénamidy všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že vo vzorci (I)

- R¹ predstavuje atóm vodíka;

- R² a R³, totožné alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, atóm chlóru alebo brómu, kyanoskupinu, nitroskupinu, metyl alebo trifluórmetyl a

- A, B, E a R majú uvedený význam.

4. 2-Kyano-3-hydroxypropénamidy všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokolvek z nárokov 1, 2 alebo 3, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že v uvedenom vzorci (I)

- R predstavuje cyklopropyl;

- R¹ predstavuje atóm vodíka;

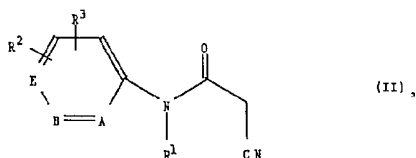
- R² a R³, totožné alebo odlišné, predstavujú atóm vodíka, atóm chlóru alebo brómu, nitroskupinu, metyl, trifluórmetyl a

- A, B a E majú už uvedený význam.

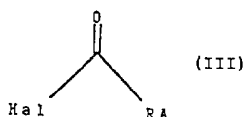
5. 2-Kyano-3-hydroxypropénamidy všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 4 s názvami:

- N-(2-chlórpyrid-5-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(4-metyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluórmetylpýrid-2-yl)-2-propénamid,
- N-(5-chlórpyrid-2-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,
- N-(5-brómpýrid-2-yl)-2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl)-2-propénamid,
- 2-kyano-3-cyklopropyl-3-hydroxy-N-(3,5-dichlórpyrid-2-yl)-2-propénamid.

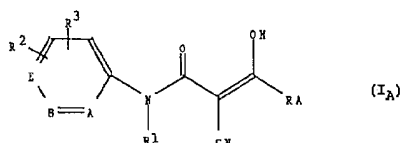
6. Spôsob prípravy 2-kyano-3-hydroxypropénamidov definovaných všeobecným vzorcom (I) podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v prítomnosti bezvodého organického rozpúšťadla sa nechá reagovať látka všeobecného vzorca (II)



v ktorom majú A, B, E, R¹, R² a R³ uvedený význam, pri teplote 0 °C s hydridom sodným, prípadne za prítomnosti katalyzátora pri teplote 25 °C, a potom s funkčným derivátom kyseliny so všeobecným vzorcom (III),



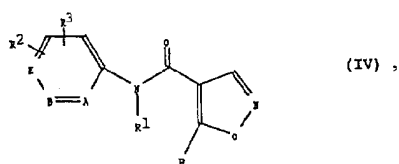
v ktorom Hal predstavuje atóm halogénu a RA má uvedený význam R, za vzniku látky všeobecného vzorca (IA),



v ktorom A, B, E, R¹, R² a R³ majú už uvedený význam a ďalej sa z takto dosiahnutej látky so vzorcom (IA) odštiepi chrániaca skupina za vzniku látky s všeobecným vzorcom (I), ktorá sa izoluje a prípadne prevedie na soľ.

7. Spôsob prípravy podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako bezvodé organické rozpúšťadlo sa použije tetrahydrofurán alebo dichlórmetán, ako katalyzátor sa použije imidazol a funkčným derivátom kyseliny vzorca (III) je chlorid alebo fluorid kyseliny.

8. Spôsob prípravy 2-kyano-3-hydroxypropénamidov definovaných vzorcom (I) podľa nároku 1, v ktorom A, B, E, R¹, R² a R³ majú už hore uvedený význam a R predstavuje cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zreaguje látka vzorca (IV)



v ktorom A, B, E, R¹, R² a R³ majú uvedený význam, s 4-amidopyridínom pri teplote 25 °C za vzniku látky všeobecného vzorca (I), ktorá sa izoluje a prípadne prevedie na soľ.

9. Farmaceutické prostriedky, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahujú jednu zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 alebo nároku 5.

10. Farmaceutické kompozície, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahujú najmenej jednu zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 alebo nároku 5 v kombinácii s vhodným neaktívnym nosičom.

Koniec dokumentu