

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

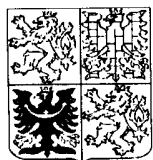
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3701-89

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 06. 89**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.06.88**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **88/8814587**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 231/00
C 07 D 401/00
C 07 D 491/00
A 61 K 31/00

(71) Přihlášovatel:

FARMITALIA CARLO ERBA S. R. L., Milano,
IT;

(72) Původce:

Gianfederico Doria, Milano, IT;
Isetta Anna Maria, Rho (Milano), IT;
Ferrari Mario, Milano, IT;
Trizio Domenico, Cassina Rizzardi, IT;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS Praha, Jívanská 1273,
Praha 4, 14021;

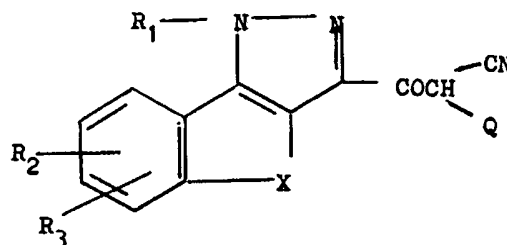
které je obsahují a jejich použití jako
imunostimulačních činidel.

(54) Název přihlášky vynálezu:

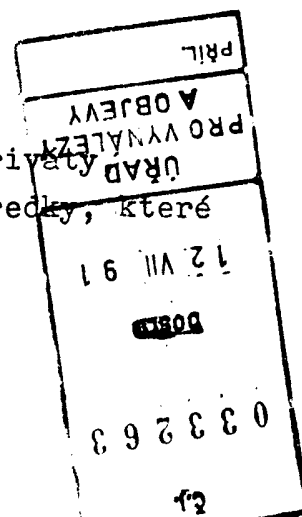
**Kondenzované pyrazol-3-oxo-propannitri-
lové deriváty, způsoby jejich přípravy a
farmaceutické prostředky, které je obsa-
hují**

(57) Anotace:

Kondenzované pyrazol-3-oxo-propannitri-
lové deriváty obecného vzorce I, kde X představuje
skupinu -CH-, kde R₄ je vodík, nebo skupina -
N/R"/-R, kde R a R" nezávisle na sobě zname-
nají alkyl, nebo spolu s atomem dusíku tvoří
heterocyklický kruh, popřípadě substituova-
ný alkylem, nebo X znamená atom kyslíku
nebo skupinu -S-, R₁ představuje popřípadě
halogenem substituovaný fenyl, R₂ znamená
vodík, halogen nebo alkyl, aminoskupinu
nebo skupinu -CH₂N-R, kde R a R" mají dříve
definovaný význam, nebo znamená CH₂OH,
COOH nebo alkoxykarbonyl, R₃ je vodík, Q je
vodík nebo -CON/R_b/-R_a, kde R_a je vodík a R_b
je skupina -CH₂COOH, kde R je vodík nebo
alkyl nebo skupina-A/m-R₅, kde m je 0 nebo
1, A je alkylenový řetězec a R₅ je popřípadě
substituovaný fenyl a jejich farmaceuticky
přijatelné soli. Jsou popsány způsoby výroby
těchto sloučenin, farmaceutické přípravky,



3401-89
24.04.89 TISK



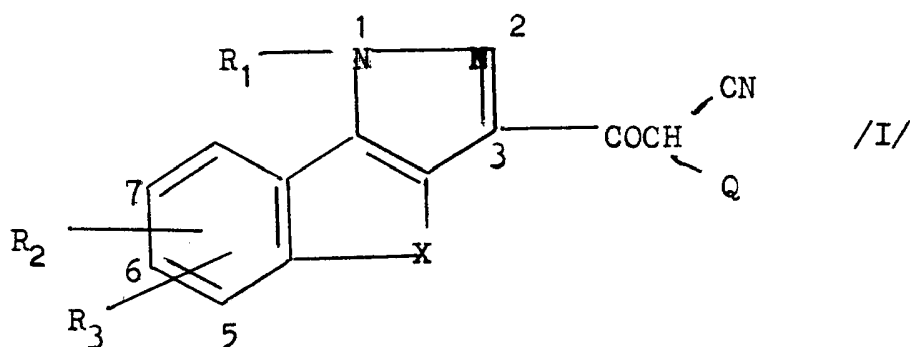
Kondenzované pyrazol-3-oxo-propannitrilové deriváty, které jsou způsoby jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu přípravy kondenzovaných pyrazol-3-oxo-propannitrilových derivátů, těchto sloučenin jako takových a farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují.

Podstata vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu jsou kondenzované pyrazol-3-oxo-propannitrilové deriváty obecného vzorce I



kde

X představuje

a/ skupinu $-\text{CH}-$, kde R_4 je vodík nebo skupina $-\text{N}$ $\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$

kde každý R' a R'' nezávisle na druhém je C_1-C_6 alkyl nebo

R' a R'' tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány heterocyklický kruh, který je vybrán ze skupiny, zahrnující N-pyrrolidinyl, N-piperazinyl, hexahydroazepin-1-yl, thio-morfolino, morfolino a piperidinoskupinu, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný C_1-C_6 alkylem, nebo

b/ atom kyslíku nebo -S- skupinu,

R_1 představuje fenyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný halogenem,

R_2 je

a/ vodík, halogen nebo C_1-C_6 alkyl,

b/ aminoskupinu,

c/ skupinu obecného vzorce $-CH_2N \begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$, kde R' a R'' mají

výše definovaný význam, nebo

d/ CH_2OH , $COOH$ nebo C_2-C_7 alkoxykarbonyl, a

R_3 je vodík,

Q představuje vodík, nebo skupinu vzorce $-CON \begin{smallmatrix} R_a \\ R_b \end{smallmatrix}$, kde

R_a představuje vodík a R_b představuje skupinu $-CH_2-COOR$,

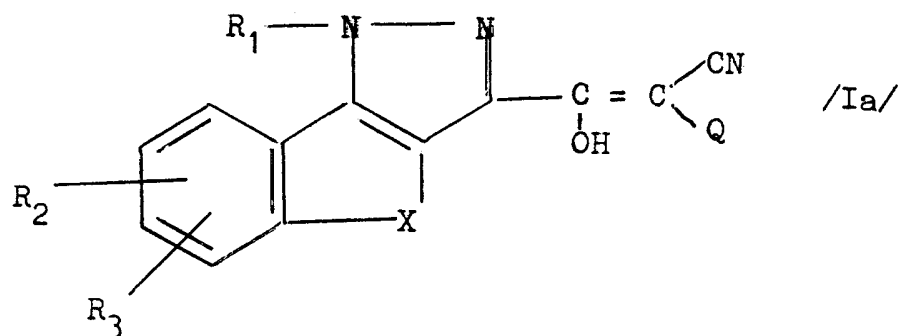
kde R je vodík nebo C_1-C_6 alkyl, nebo skupinu $-A/m-R_5$,

kde m je nula nebo 1, A je C_1-C_3 alkylenový řetězec a

R_5 znamená fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný

jednotlivých (a jejich farmaceuticky přijatelné soli).

Do rozsahu tohoto vynálezu patří všechny možné isomery, stereoisomery, optické isomery a jejich směsi a metabolické prekurzory a bioprekurzory sloučenin obecného vzorce I. Je třeba poznamenat, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být reprezentovány také tautomerním vzorcem, konkrétně vzorcem Ia



kde X, R₁, R₂, R₃ a q mají výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, které také spadají do rozsahu tohoto vynálezu, jsou v popisu označovány jako sloučeniny obecného vzorce I.

Atom halogenu znamená s výhodou atom chloru nebo fluoru.

Alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku může mít buď přímý nebo rozvětvený řetězec a znamená například methylóvou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou nebo terc.butylovou skupinu, výhodně methylóvou, ethylovou nebo terc.butylovou skupinu. Alkoxyskupina je například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina nebo terc.butoxyskupina, s výhodou je to například methoxyskupina, ethoxyskupina nebo propoxyskupina. Alkylenová skupina s jedním až třemi atomy uhlíku je například představována skupinou -CH₂-, -/CH₂/₂-, -/CH₂/₃-, -CH- nebo -CH-.

CH_3

C_2H_5

Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou soli buď s anorganickými bázemi, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý a hydroxid hlinitý, nebo s organickými bázemi jako je například lysin, arginin, N-methylglutamin, triethylamin, triethanolamin, dibenzylamin, methylbenzylamin, di/2-ethyl-hexyl/amin, piperidin, N-ethyl-

piperidin, N,N-diethylaminoethylamin, N-ethylmorpholin, β -fenethylamin, N-benzyl- β -fenethylamin, N-benzyl-N,N-dimethylamin a další přijatelné organické aminy a rovněž soli s anorganickými kyselinami jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková a kyselina sírová a s organickými kyselinami, například s kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, maleinovou, jablečnou, fumarovou, methansulfonovou a ethansulfonovou. Výhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou jejich sodné a draselné soli.

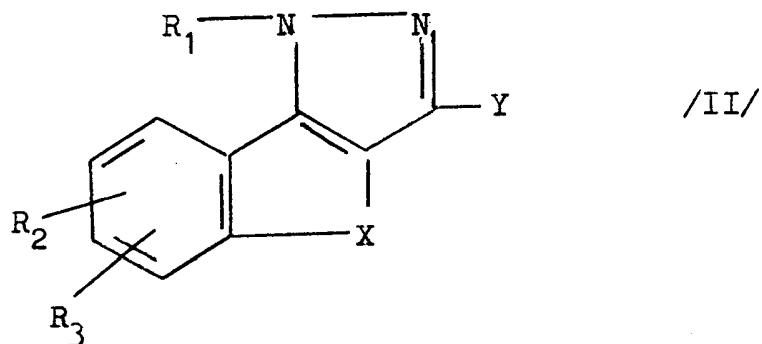
Jak již bylo uvedeno, do rozsahu vynálezu spadají rovněž farmaceuticky přijatelné bioprekurzory /jinak známé jako proléčiva/ sloučenin obecného vzorce I, tj. sloučeniny, jejichž obecný vzorec se liší od shora uvedeného obecného vzorce I, ale které se po podání člověku přímo nebo nepřímo in vivo přemění na sloučeninu obecného vzorce I.

Výhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují

- 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
- 2-kyano-3-/7-fluor-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
- 2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-/1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,
- N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,
- 2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,
- N-/3-chlor-fenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,
- 2-kyano-3-/1,4-dihydro-7-methyl-1-fenyl-indeno/1,2-c/-pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
- N-/2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propaloyl-glycin, methylester,
- N-/2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanoyl/glycin,

2-kyano-3-oxo-3-/1-fenyl-1H-benzothieno/3,2-c/pyrazol-3-yl/-
 -N-fenyl-propanamid,
 3-/7-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-
 -2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 2-kyano-3-/5-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/
 pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-5-morfolinomethyl-1-fenyl-indeno/1,2-
 -c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 3-/5-terc.butoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/py-
 razol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky
 přijatelné sole se mohou připravit následujícími způsoby:
 a/ reakcí sloučeniny obecného vzorce II

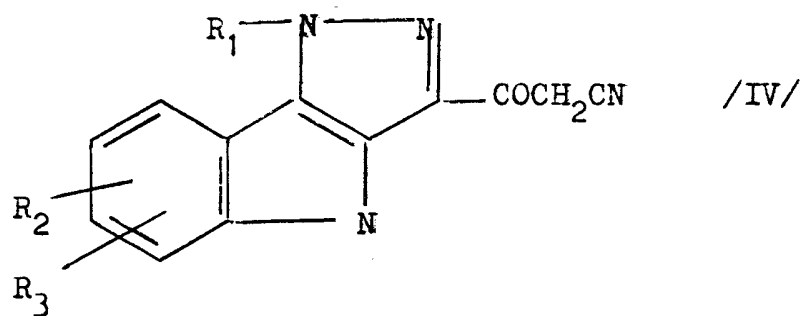


kde X, R₁ a R₂ a R₃ mají význam definovaný dříve a Y je
 karboxylová skupina nebo její reaktivní derivát, se slouče-
 ninou obecného vzorce III



kde Q má dříve definovaný význam, nebo

b/ reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



kde

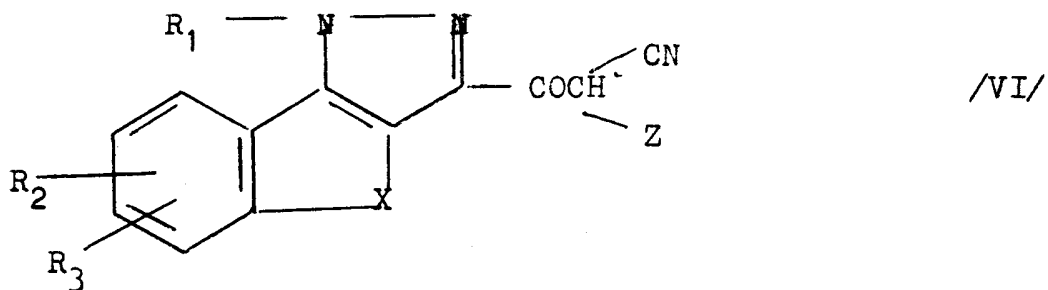
X , R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený dříve, se sloučeninou obecného vzorce V



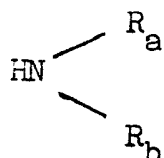
kde

R_b má dříve uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde Q skupina $-CONHR_b$, kde R_b má dříve uvedený význam, nebo

c/ reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



kde X , R_1 , R_2 a R_3 mají výše definovaný význam a Z je reaktivní derivát karboxylové skupiny, se sloučeninou obecného vzorce VII



/VII/

kde R_a a R_b mají výše definovaný význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde

Q je skupina $-\text{CON} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_a \\ \diagdown \text{R}_b \end{array}$, kde R_a a R_b mají výše uvedený

význam, nebo

d/ hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená skupinu

vzorce $-\text{CON} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_a \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{COOR} \end{array}$, kde R_a má dříve uvedený význam a R

je C_1-C_6 alkyl, za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená skupinu vzorce $-\text{CON} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_a \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$, kde R_a má dříve

definovaný význam,

a je-li to žádoucí, převedou se sloučeniny obecného vzorce I na jiné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo, je-li to žádoucí, převedou se sloučeniny obecného vzorce I na své farmaceuticky přijatelné sole a/nebo je-li to žádoucí, převede se sůl na volnou sloučeninu a/nebo je-li to žádoucí, rozdělí se směs isomerů sloučenin obecného vzorce I na jednotlivé isomery.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II, kde Y znamená karboxyskupinu a sloučeninou obecného vzorce III se může provádět například za přítomnosti kondenzačního činidla jako je například diethylkyanfosfonát, za přítomnosti báze jako je například triethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, za teploty v rozmezí od asi 0°C do asi 50°C .

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II, kde Y znamená reaktivní derivát karboxyskupiny, a sloučeninou obecného vzorce III se může provádět například za přítomnosti silné báze jako je hydrid sodný, terc.butylát draselný, ethoxid thalný, v inertním rozpouštědle, jako je například 1,2-dimethoxyethan, dioxan a dimethylformamid, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce IV a sloučeninou obecného vzorce V se může provádět například za přítomnosti báze jako je například hydrid sodný nebo triethylamin, v inertním rozpouštědle jako je například toluen, dioxan, tetrahydrofuran a dimethylformamid, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C. Ve sloučeninách obecného vzorce VI Z znamená například halogenkarbonylovou skupinu, s výhodou chlorkarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku, s výhodou alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma nebo třemi atomy uhlíku.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z znamená halogenkarbonylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce VII se může provádět například v inertním rozpouštědle jako je například dichlorethan, dioxan a dimethylformamid, za přítomnosti pyridinu nebo triethylaminu jako akceptoru kyseliny za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z znamená alkyl-ester s jedním až šesti atomy uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce VII, se může provádět například zahříváním na teplotu varu pod zpětným chladičem v aromatickém uhlovodíku jako je například toluen nebo xylen, s výhodou pomalým oddestilováváním spolu s volným alkylalkoholem s jedním až šesti atomy uhlíku, který se generuje během reakce.

Hydrolýza sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená skupinu obecného vzorce $-\text{CON} - \text{R}_a$

|
 CH_2COOH

kde R_a má výše uvedený význam, podle výše uvedené varianty d/ se může provádět selektivní bázičnou hydrolýzou použitím například vodného hydroxidu sodného nebo draselného v rozpouštědle jako je například dioxan, ethanol nebo dimethylformamid, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 80 °C.

Sloučenina obecného vzorce I se může převádět, jak je shora uvedeno na jinou sloučeninu obecného vzorce I známými způsoby. Případná esterifikace volné karboxyskupiny a také případná konverze esteru karboxylové kyseliny na volný karboxyderivát se může provádět způsoby dobře známými v organické chemii.

Shora popsané způsoby ad b/ a c/ lze také považovat za příklady konverze sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I. Také případná tvorba soli sloučeniny obecného vzorce I, konverze soli na volnou sloučeninu a dělení isomerů na jednotlivé isomery lze provádět konvenčními způsoby. "apříklad dělení optických isomerů se může provádět tak, že se připraví sůl s opticky aktivní bází nebo kyselinou, frakční krystalizací se připraví obě diastereomerní soli, načež se izolují opticky aktivní izomerní kyseliny nebo báze. Sloučeniny obecného vzorce II, kde Y znamená alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy a X má výše uvedený význam, ale neznamená skupinu obecného vzorce $\text{CH}-\text{N} - \text{R}'$, kde R' a R''

|
 R''

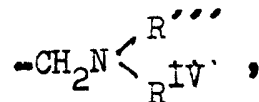
nezávisle na sobě znamenají alkylovou skupinu s jedním až dvěma atomy uhlíku nebo R^{III} a R^{IV} společně s atomem dusíku, na který jsou navázány, tvoří heterocyklický kruh, který je vybrán ze skupiny sestávající z N-pyrrolidinylové skupiny, N-piperazinylové skupiny, morfolinové skupiny a piperidinové skupiny a který buď není substituován nebo je substituován methylovou skupinou, nebo

b^{III}) atom kyslíku nebo skupinu obecného vzorce $-S(O)_n-$, v němž n znamená jak shora uvedeno,

R_1 znamená nesubstituovanou pyridylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která buď není substituována nebo je substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými nezávisle na sobě ze skupiny sestávající z atomu halogenu, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, alkoxykupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, nitroskupiny, aminové skupiny a alkanoylaminové skupiny se dvěma až osmi atomy uhlíku,

R_2 a R_3 nezávisle na sobě znamenají

a^0) atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, skupinu $COOH$, CHO nebo CH_2OH , trifluormethylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku, nitroskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkoxykupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



v němž R^{III} a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

b^o) skupinu obecného vzorce $-\text{CONHCH}(\text{R}_c)-\text{COOR}_d$, v němž R_d nebo alkyl. skupinu s 1 až 6 at. uhlíku a R_c znamená at. vodíku, znamená atom vodíku, fenylovou skupinu nebo postranní řetě-
zec α -aminokyseliny jak shora uvedeno,

c^o) skupinu obecného vzorce $-\text{NHCOCH}(\text{R}_c)-\text{NH}_2$, v němž R_c zna-
mená jak shora uvedeno,

d^o) skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_d$ nebo skupinu obecného vzorce $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_d$, v nichž n a R_d znamenají jak shora uvedeno,

e^o) skupinu obecného vzorce $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}'_1$, v němž R'_1 zna-
mená atom vodíku nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{COOH}$,

f^o) skupinu obecného vzorce $-\text{N}=\text{CH}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}''' \\ \text{R}^{IV} \end{smallmatrix}$, v němž R'''

a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno a

g^o) alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku, která je substituována skupinou obecného vzor-
ce $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}''' \\ \text{R}^{IV} \end{smallmatrix}$, v němž R''' a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

Q znamená atom vodíku, alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až pěti atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'_a\text{R}'_b$, v němž R'_a znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku a R'_b znamená al-
kylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, skupinu

obecného vzorce $\overset{\text{R}_c}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{COOR}_g$, v němž R_g znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a R_c znamená jak shora uvedeno, nebo skupinu obecného vzorce $-(\text{A}')_m-\text{R}'_5$, v němž m znamená číslo nula nebo jedna, A' znamená alkylenový řetězec s jedním až třemi atomy uhlíku a R'_5 znamená:

a^{IV}) nesubstituovanou pyridylovou skupinu nebo fenyllovou skupinu, která buď není substituována nebo je substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkoxyskupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, nitroskupiny, skupiny CH_2OH , skupiny COOH , di(alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku)aminové skupiny, hydroxylové skupiny, formyloxyskupiny, alkanoyloxyskupiny se dvěma až šesti atomy uhlíku a skupiny obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}''' \\ \text{R}^{\text{IV}} \end{matrix}$, v němž

R''' a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

b^{IV}) 2-thienylovou nebo 2-furylovou skupinu nebo

c^{IV}) heterocyklický kruh, který je vybrán ze skupiny sestávající z 2-thiazolylového kruhu a 3-isoxazolylového kruhu, které buď nejsou substituovány nebo které jsou substituovány methylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž X znamená atom kyslíku, síry nebo skupinu obecného vzorce $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R''_4 \end{array}$, v němž R''_4 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-N < \begin{array}{c} R''' \\ R^{IV} \end{array}$, v němž R''' a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

R_1 znamená fenylovou skupinu, která buď není substituována nebo která je substituována substituentem vybraným ze skupiny sestávající z nitroskupiny, atomu halogenu, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a alkoxy skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

R_2 a R_3 nezávisle na sobě znamenají

a^{oo}) atom vodíku, atom halogenu, skupinu COOH, CHO nebo CH₂OH, alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až pěti atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-CH_2-N < \begin{array}{c} R''' \\ R^{IV} \end{array}$,

v němž R''' a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

b^{oo}) skupinu obecného vzorce $-CONH\underset{\substack{| \\ R_c}}{CH}-COOR'_d$, v němž

R'_d znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a R_c znamená jak shora uvedeno,

c^{oo}) skupinu obecného vzorce $-NHCO\underset{\substack{| \\ R_c}}{CH}-NH_2$, v němž R_c

znamená jak shora uvedeno,

d^{oo}) skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}'_d$ nebo skupinu obecného vzorce $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}'_d$, v nichž n a R'_d znamenají jak shora uvedeno,

e^{oo}) skupinu obecného vzorce $-\text{N}=\text{CH}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}''' \\ \text{R}^{\text{IV}} \end{smallmatrix}$, v němž R''' a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

f^{oo}) alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku, která je substituována skupinou obecného vzorce $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}''' \\ \text{R}^{\text{IV}} \end{smallmatrix}$, v němž R''' a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

Q znamená atom vodíku, alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma nebo třemi atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}'_a\text{R}'_b$, v němž R'_a znamená atom vodíku a nebo alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku a R'_b znamená alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce $-\text{CH}-\text{COOR}'_g$, v níž R'_g a R'_c znamenají

$$\begin{array}{c} | \\ \text{R}'_c \end{array}$$

jak shora uvedeno, nebo skupinu obecného vzorce $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}'_5$, v němž p znamená číslo 0, jedna nebo 2 a R'_5 znamená:

a^v) nesubstituovanou pyridylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která buď není substituována nebo je substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, nitroskupiny, trifluormethylové skupiny, alkylové skupiny s

jedním až čtyřmi atomy uhlíku, alkoxy skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupiny CH_2OH , COOH , di(alkyl skupiny s jedním nebo dvěma atomy uhlíku)aminové skupiny, hydroxylové skupiny, formyloxyskupiny, alkanoyloxyskupiny se dvěma až šesti atomy uhlíku a skupiny obecného vzorce
$$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}^{\text{V}} \\ \text{R}^{\text{IV}} \end{matrix},$$

v němž R^{V} a R^{IV} znamenají jak shora uvedeno,

b^{V}) 2-thienylovou skupinu nebo 2-furylovou skupinu nebo

c^{V}) heterocyklický kruh, který je vybrán ze skupiny sestávající z 2-thiazolylového kruhu a 3-isoxazolylového kruhu a které buď nejsou substituovány nebo jsou substituovány methylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Příklady výhodných sloučenin podle vynálezu jsou:

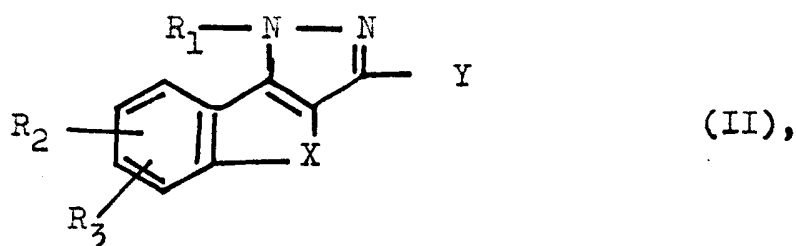
- 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
- 2-kyan-3-(7-fluor-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
- 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-[1-(4-fluor-fenyl)-1,4-dihydro-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,
- 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-dihydro-7-methyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid,
- N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-[1-(4-fluor-fenyl)-1,4-dihydro-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,

- 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
 - [1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid,
 N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
 [1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid,
 2-kyan-3-(1,4-dihydro-4-methyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyra-
 zol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 2-kyan-3-(1,4-dihydro-7-methyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]-
 pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 N-[2-kyano-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-
 - 3-yl)-3-oxo-propanoyl]-glycin jako methylester,
 N-[2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-
 - 3-yl)-3-oxo-propanoyl]-glycin,
 2-kyan-3-oxo-3-(1-fenyl-1H-benzothieno[3,2-c]pyrazol-
 - 3-yl)N-fenyl-propanamid,
 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-3-(1-fenyl-1H-benzothieno-
 [3,2-c]pyrazol-3-yl-propanamid,
 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-[1-(4-fluor-fenyl)-1H-benzothi-
 eno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,
 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(7-fluor-1,4-dihydro-1-fenyl-
 indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid,
 3-(7-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
 - 2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 2-kyan-3-(5-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
 [1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-kyanacetyl)-
 indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl]karbonyl-glycin jako methylester,

2-kyan-3-(7-ethoxalylamino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-7-N,N-dimethylaminoethoxykarbonyl-
1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
3-(7-terc.butyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-
3-yl)-2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-7-trifluor-
methyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid
a jejich farmaceutické soli, zvláště sodné a draselné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou
připravovat postupem, vyznačujícím se tím, že:

a) nechá se reagovat sloučenina obecného vzorce II



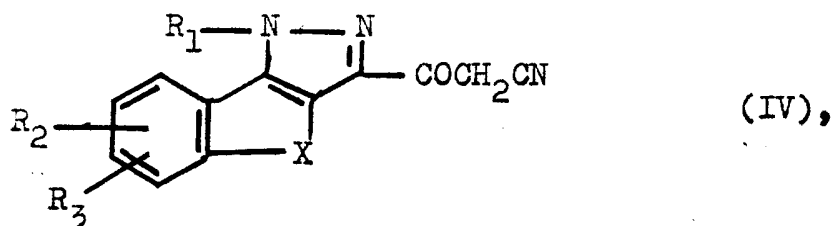
v němž X, R₁, R₂ a R₃ znamenají jak shora uvedeno a Y znamená
karboxyskupinu nebo reaktivní derivát karboxyskupiny, se
sloučeninou obecného vzorce III



v němž Q' znamená jak shora uvedeno pro Q až na to, že ne-
znamená karboxyskupinu. Získá se tak sloučenina obecného
vzorce I, v němž Q znamená jak shora uvedeno až na karboxy-

skupinu, nebo

b) nechá se reagovat sloučenina obecného vzorce IV

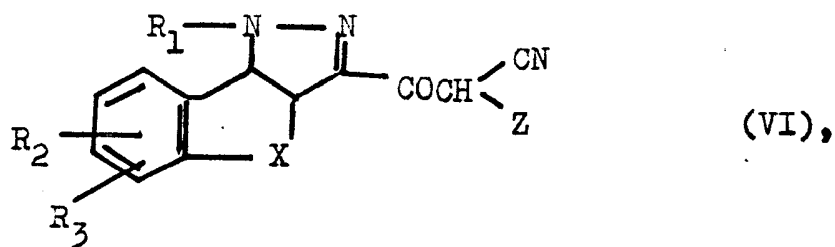


v němž X, R₁, R₂ a R₃ znamenají jak shora uvedeno, se sloučeninou obecného vzorce V



v němž R_b znamená jak shora uvedeno. Získá se tak sloučenina obecného vzorce I, v němž Q znamená skupinu obecného vzorce -CONHR_b, v němž R_b znamená jak shora uvedeno, nebo

c) nechá se reagovat sloučenina obecného vzorce VI

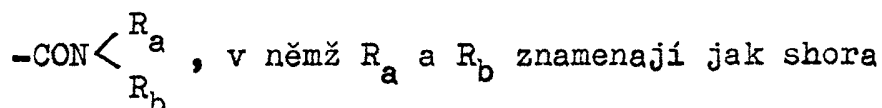


v němž X, R₁, R₂ a R₃ znamenají jak shora uvedeno a Z znamená reaktivní derivát karboxyskupiny, se sloučeninou obecného vzorce VII



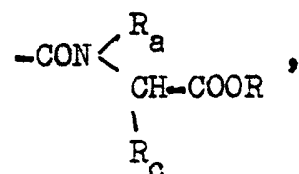
v němž R_a a R_b znamenají jak shora uvedeno. Získá se tak

sloučenina obecného vzorce I, v němž Q znamená skupinu obecného vzorce

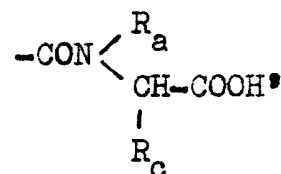


uvedeno, nebo

d) hydrolysuje se sloučenina obecného vzorce I, v němž Q znamená alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



v níž R_a a R_c znamenají jak shora uvedeno a R znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku. Získá se tak odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž Q znamená volnou karboxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce



v němž R_a a R_c znamenají jak shora uvedeno. Jestliže je to žádoucí, pak se sloučenina obecného vzorce I převádí na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo, jestliže je to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I se převádí na farmaceuticky přijatelnou sůl a/nebo, jestliže je to žádoucí, sůl se převádí na volnou sloučeninu, a/nebo, jestliže je to žádoucí, směs isomerů sloučeniny obecného vzorce I se rozdělí na jednotlivé isomery. Jestliže Y znamená reaktivní derivát karboxyskupiny, ^{znamená} tj. například halogenkarbonylovou skupinu, s výhodou chlorkarbonylovou skupinu, nebo

alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku, s výhodou alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až třemi atomy uhlíku.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II, v němž Y znamená karboxyskupinu, a sloučeninou obecného vzorce III se může provádět například za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například diethylkyanfosfonát, za přítomnosti base, jako je například triethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 50 °C. Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II, v němž Y znamená reaktivní derivát karboxyskupiny, a sloučeninou obecného vzorce III se může provádět například za přítomnosti silné base, jako je například hydrid sodný, terc.butylát draselný, ethoxid thalný, v inertním rozpouštědle, jako je například 1,2-dimethoxyethan, dioxan a dimethylformamid, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C.

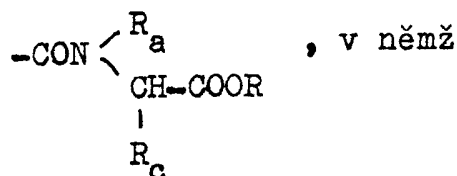
Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce IV a sloučeninou obecného vzorce V se může provádět například za přítomnosti base, jako je například hydrid sodný nebo triethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je například toluen, dioxan, tetrahydrofuran a dimethylformamid, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C. Ve sloučeninách obecného vzorce VI Z znamená například halogenkarbonylovou skupinu, s vý-

hodou chlorkarboxylovou skupinu, nebo alkoxykarboxylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku, s výhodou alkoxykarboxylovou skupinu se dvěma nebo třemi atomy uhlíku.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Z znamená halogenkarboxylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce VII se může provádět například v inertním rozpouštědle, jako je například dichlorethan, dioxan a dimethylformamid, za přítomnosti pyridinu nebo triethylaminu jako akceptoru kyseliny, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Z znamená alkylester s jedním až šesti atomy uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce VII se může provádět například zahříváním na teplotu varu pod zpětným chladičem v aromatickém uhlovodíku, jako je například toluen nebo xylen, s výhodou pomalým oddestilováváním spolu s volným alkylalkoholem s jedním až šesti atomy uhlíku, který se generuje během reakce.

Hydrolysa sloučeniny obecného vzorce I, v němž Q znamená alkoxykarboxylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

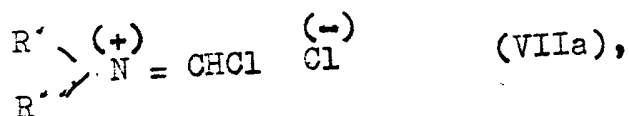


R_a a R_c znamenají jak shora uvedeno a R znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, podle shora uvedené

varianty ad d) se může provádět selektivní basickou hydrolysou použitím například vodného hydroxidu sodného nebo draselného v rozpouštědle, jako je například dioxan, ethanol nebo dimethylformamid, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 80 °C.

Sloučenina obecného vzorce I se může převádět, jak shora uvedeno, na jinou sloučeninu obecného vzorce I známými způsoby. Například se může nitroskupina ve sloučenině obecného vzorce I převést na aminovou skupinu působením například chloridu cínatého v koncentrované kyselině chlorovodíkové za teploty v rozmezí od teploty místnosti do asi 100 °C. Jestliže je to nutné, používá se org. rozpouštědlo, jako je například kyselina octová, dioxan nebo tetrahydrofuran. Dále se například aminová skupina může převést na formylaminovou skupinu nebo na alkanoylaminovou skupinu se dvěma až osmi atomy uhlíku, například reakcí s kyselinou mravenčí nebo s vhodným alkanoylanhydridem se čtyřmi až šestnácti atomy uhlíku buď bez jakéhokoliv rozpouštědla nebo v organickém rozpouštědle, jako je například dioxan, dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, obvykle v přítomnosti base, jako je například pyridin nebo triethylamin, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C. Dále se může například skupina $-NH_2$ nebo $-CH=N-NH_2$ převést na skupinu obecného vzorce $-N=CH-N\begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$ nebo na skupinu obecného vzorce $-CH=C-N=CH-N\begin{smallmatrix} R' \\ R \end{smallmatrix}$,

v nichž R' a R'' znamenají jak shora uvedeno, reakcí s, kvarterní dusíkovou sloučeninou obecného vzorce VIIa



v němž R' a R'' znamenají jak shora uvedeno, v inertním organickém rozpouštědle, jako je například dioxan, tetrahydrofuran, chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, benzen nebo toluen, za přítomnosti terciárního aminu, jako je například triethylamin, za teploty v rozmezí od asi -20 °C do teploty místnosti podle experimentálních podmínek popsanych v britském patentovém spisu č. 1293590 a v USA patentu č. 4 447 432. Dále se například aminová skupina může převést na skupinu obecného vzorce -NHCOCHNH_2 , v němž

R_c

R_c znamená jak shora uvedeno, reakcí s vhodně chráněnou aminokyselinou obecného vzorce HOOC-CH-NHW , v němž R_c zna-

R_c

mená jak shora uvedeno a W znamená chránící skupinu, jako je například benzyloxykarbonylová nebo terc.butoxykarbonylová skupina, za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu jako kondenzačního činidla, v inertním organickém rozpouštědle, jako je například dioxan, tetrahydrofuran nebo acetonitril, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do teploty místnosti. Získá se tak chráněná skupina obecného vzorce -NHCOCHNHW , v němž R_c a W znamenají jak shora uvedeno.

R_c

Chránicí skupina se pak odstraní způsoby dobře známými z oblasti organické chemie. Dále se může například karboxyskupina převést na skupinu obecného vzorce $-\text{CONHCH}(\text{R}_\text{C})\text{COOH}$, v němž



R_C znamená jak shora uvedeno, reakcí s esterifikovanou α -aminokyselinou obecného vzorce $\text{NH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{COOR}$, v němž R zna-



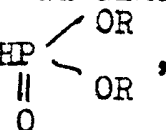
mená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku a R_C znamená jak shora uvedeno, za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu jako kondenzačního činidla, v inertním organickém rozpouštědle, jako je například dioxan, tetrahydrofuran nebo acetonitril, za teploty v rozmezí od asi 0°C do asi teploty místnosti. Získá se tak esterifikovaná skupina obecného vzorce $-\text{CONHCH}(\text{R}_\text{C})-\text{COOR}$, v němž R_C a R znamenají jak



shora uvedeno. Tato skupina se pak hydrolyzuje na skupinu obecného vzorce $-\text{CONHCH}(\text{R}_\text{C})-\text{COOH}$, v níž R_C znamená jak shora



uvedeno, způsoby dobře známými odborníkům, například podle shora popsaného způsobu ad d). Dále se může například alkoxykarbonylová skupina, skupina obecného vzorce $-\text{CHP}(\text{OR})_2$,



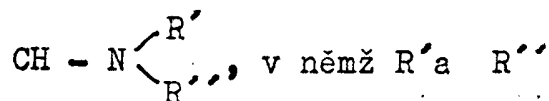
skupina obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ nebo skupina obecného vzorce $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$, v nichž n znamená jak shora uvedeno a R znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, převést na odpovídající skupinu $-\text{COOH}$, skupinu

$\text{CH}_2\text{P} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{matrix}$, skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ a

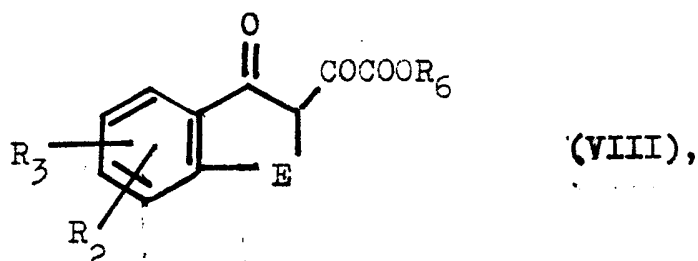
skupinu obecného vzorce $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, v níž n znamená jak shora uvedeno, působením vodného hydroxidu sodného nebo draselného v rozpouštědle, jako je například dioxan, methanol, ethanol nebo dimethylformamid, za teploty v rozmezí od asi 0°C do asi 80°C .

Případná esterifikace volné karboxyskupiny a také případná konverse esteru karboxylové kyseliny na volný karboxyderivát se může provádět způsoby známými z oblasti organické chemie.

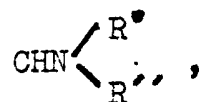
Shora popsané způsoby ad b) a ad c) lze považovat také za příklady konverse sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I. Také případná tvorba soli sloučeniny obecného vzorce I, konverse soli na volnou sloučeninu a dělení směsi isomerů na jednotlivé isomery lze provádět kovenčními způsoby. Například dělení optických isomerů se může provádět tak, že se připraví sůl s opticky aktivní basí nebo kyselinou, frakční krystalisací se připraví obě diastereoisomerní soli, načež se izolují opticky aktivní isomerní kyseliny nebo base. Sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená alkoxyakrbylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku a X znamená jak shora uvedeno, ale nikoliv skupinu obecného vzorce



znamenají jak shora uvedeno, se může připravovat například reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



v němž R_2 a R_3 znamenají jak shora uvedeno, E znamená jak shora uvedeno pro X až na skupinu obecného vzorce



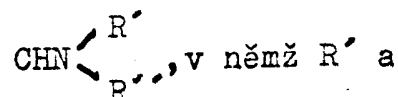
v němž R' a R'' znamenají jak shora uvedeno, a R_6 znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, s výhodou alkylovou skupinu s jedním nebo dvěma atomy uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce IX



v němž R_1 znamená jak shora uvedeno.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce VIII a sloučeninou obecného vzorce IX se může provádět například v rozpouštědle, jako je například alkylalkohol s jedním až šesti atomy uhlíku, dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid a kyselina octová, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku a X znamená skupinu obecného vzorce



R'' znamenají jak shora uvedeno, se mohou připravovat například reakcí sloučeniny obecného vzorce II, v němž X znamená skupinu $=CH_2$, s N-halogensukcinimidem, s výhodou N-brom-sukcinimidem, v inertním rozpouštědle, jako je například tetrachlormethan nebo chloroform, za teploty v rozmezí od asi 20 °C do asi teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Získá se tak příslušný meziprodukt - halogenderivát obecného vzorce II, v němž X znamená skupinu obecného vzorce $=CH-$ (atom halogenu), zvláště skupinu $=CHBr$. Ten se dále nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce $NH \begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix}$, v němž

R' a R'' znamenají jak shora uvedeno, v rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, aceton a 2-butanon, za přítomnosti uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená karboxy-skupinu, se mohou připravovat například hydrolysou odpovídajících sloučenin obecného vzorce II, v němž Y znamená alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku, standardními způsoby dobře známými odborníkům, např. basickou hydrolysou provedenou například reakcí s hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným v rozpouštědle, jako je například voda, alkylalkohol s jedním až šesti atomy uhlíku, dioxan, dimethylformamid a jejich směsi, za teploty v rozmezí od 0 °C do asi 80 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená halogenkarbonylovou skupinu, s výhodou chlorkarbonylovou skupinu, se mohou připravovat například reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená karboxyskupinu, s vhodným halogenidem kyseliny, např. s oxalylchloridem, thionylchloridem, chloridem fosforitým nebo bromidem fosforitým, v inertním organickém rozpouštědle, jako je například ether, benzen, dichlorethan nebo dioxan, nebo bez jakéhokoliv rozpouštědla, za teploty při asi 0 °C až asi 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou v některých případech komerčně dostupné produkty. Nebo se mohou připravovat způsoby dobře známými odborníkům. Například sloučeniny obecného vzorce III, v němž Q znamená skupinu obecného vzorce

$-\text{CON} \begin{pmatrix} R_a \\ R_b \end{pmatrix}$, v němž R_a a R_b znamenají jak shora uvedeno, se

mohou připravovat například reakcí kyanoctové kyseliny se sloučeninou obecného vzorce VII, za přítomnosti kondensačního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, 1,1-karbonyldiimidazol a podobné, v inertním organickém rozpouštědle, jako je například benzen, dioxan a acetonitril, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 50 °C.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž Q znamená atom vodíku. Tyto sloučeniny se mohou připravovat podle shora popsaného postupu ad a),

například reakcí sloučeniny obecného vzorce II, v němž Y znamená alkoxykarbonylovou skupinu, s acetonitrilem za přítomnosti silné base, jako je například hydrid sodný, respektive terc.butylát draselný, v inertním organickém rozpouštědle, jako je například benzen, dioxan a tetrahydrofuran, za teploty v rozmezí od asi 0 °C do asi 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Z znamená alkoxykarbonylovou skupinu, jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž Q znamená alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku. Tyto sloučeniny se mohou připravit podle shora uvedeného postupu ad a), například reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce X:



v němž R₇ znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, za stejných experimentálních podmínek jako shora uvedeno pro reakci mezi sloučeninou obecného vzorce II a sloučeninou obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Z znamená halogenkarbonylovou skupinu, se mohou připravit například basicou hydrolysou sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Z znamená alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku, za například stejných experimentálních podmínek

jako shora popsáno pro hydrolysu sloučenin obecného vzorce II, v němž Y znamená alkoxykarbonylovou skupinu se dvěma až sedmi atomy uhlíku. Získá se tak odpovídající karboxyderivát, který se dále může převést na sloučeninu obecného vzorce VI, v němž Z znamená halogenkarbonylovou skupinu, s výhodou chlorkarbonylovou skupinu, například za stejných experimentálních podmínek jako je shora popsáno pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, v němž Y znamená halogenkarbonylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce VIII se mohou připravovat například reakcí sloučeniny obecného vzorce XI



v němž E, R_2 a R_3 znamenají jak shora uvedeno, se sloučeninou obecného vzorce XII



v němž R_8 a R'_8 mohou znamenat nezávisle na sobě alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, s výhodou methylovou nebo ethylovou skupinu. Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce XI a sloučeninou obecného vzorce XII se může provádět

například způsobem popsaným v JOS 101, 1731 (1912) a v Ann. 405, 391 (1914). Sloučeniny obecného vzorce XI se mohou připravit synthetickými způsoby dobře známými odborníkům, například způsobem popsaným v J. Amer. Chem. Soc. 75, 1891 (1953) a v Adv. Heter. Chem. 11, 225 (1970) a 18, 432 (1975).

Sloučeniny V, VII, IX, X a XII jsou známé sloučeniny. Mohou se připravovat konvenčními způsoby. V některých případech jde o komerčně dostupné produkty.

Jestliže ve sloučeninách podle tohoto vynálezu a v jejich meziproduktech jsou přítomny skupiny, jako je například skupina CHO, COOH, NH₂ a/nebo OH, které je potřeba chránit před tím, než se příslušné sloučeniny podrobí shora uvedeným reakcím, pak se tyto funkční skupiny před reakcemi chrání. Po provedení reakce se pak chránicí skupiny odstraní - obě tyto reakce jsou dobře známé z oblasti organické chemie.

Sloučeniny obecného vzorce I mají imunomodulační účinnost. Mohou se používat například jako imunomodulační činidla, např. při léčení akutních a chronických infekcí jak bakteriálního tak virového původu. Používají se buď samostatně nebo spolu s jinými antibiotickými činidly. Používají se

také při léčení nádorových onemocnění savců a to buď samotné nebo společně s dalšími protinádorovými činidly.

Imunomodulační účinnost sloučenin podle vynálezu byla prokázána i skutečností, že tato činidla jsou účinná při potenciaci cytotoxické účinnosti makrofágů na nádorové buňky in vitro. Experimentální postup vyhodnocování této účinnosti je následující: skupinám po 4 myších se intra-peritoneálně podávají testované sloučeniny. Po sedmi dnech se izolují peritoneální buňky a vysejí se na dvě hodiny při 37 °C. Po této době se stěny promyjí, aby se odstranily nepřilnuvší buňky. Přidají se cílové nádorové buňky. V inkubaci se pokračuje 48 hodin. Na konci této doby se kolorimetrickou metodou MTT (Abstracts, VIIIth European Immunology Meeting, Záhřeb 1987, str. 94, č. 2105.) založenou na vyhodnocování optické hustoty (OD) při 570 nm vyhodnotí životaschopnost cílových buněk. Specifická toxicita v procentech (% C) se vypočte jako procentuální inhibice růstu nádorových buněk TU-5 (Immunology 166, 251 (1984).) podle následující rovnice:

$$\% C = \left(1 - \frac{(\text{efektorová} + \text{cílová}) \text{ OD} - \text{efektorová OD}}{\text{cílová OD}} \right) \cdot 100$$

Následující tabulka I souhrnně uvádí imunostimulační účinky reprezentativních sloučenin podle vynálezu, které byly připraveny podle shora uvedených experimentálních

postupů, na nádorové buňky TU-5.

Tabulka I FCE 25648,
Účinek FCE 25276, FCE 25651 a FCE 26047 na cytotoxickou
účinnost peritoneálních makrofágů na nádorové buňky TU-5

sloučenina	efektor:cíl	cytotoxická účinnost makro- fágů (% inhibice růstu TU-5) (10 mg/kg/ip.)
FCE 25276	5 : 1	93
FCE 25648	5 : 1	77
FCE 25651	5 : 1	79
FCE 26047	5 : 1	82
vehikulum	5 : 1	24

Pro každou dávku byla použita čtyři zvířata.

FCE 25276 znamená 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
[1,2-clpyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,

FCE 25648 znamená 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
[1,2-clpyrazol-3-yl)-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-propanamid,

FCE 25651 znamená N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-
-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid,

FCE 26047 znamená 2-kyan-3-oxo-3-(1-fenyl-1H-benzothieno-
[3,2-clpyrazol-3-yl)-N-fenyl-propanamid.

Imunomodulační účinnost sloučenin podle tohoto vynálezu
byla prokázána také na modelech infekcí u myší. Například
sloučeniny FCE 25276, FCE 25648, FCE 25651 a FCE 26047 jsou
velice účinné na infekci vyvolanou *Pseudomonas aeruginosa*

u myší, jejichž imunita byla potlačena cyklofosfamidem podle S. J. Cryze a spol.: Infect. Immunol. 39, 1067 (1983).). Experimentální postup vyhodnocování této účinnosti byl následující: jednou dávkou 200 mg/kg cyklofosfamidu podanou intraperitoneálně se potlačí imunita u myší 4 dny před atakem bakterií. Testované sloučeniny se podají první a třetí den po podání cyklofosfamidu. Intravenosně se podá 8 LD₅₀ klinicky izolovaného *Pseudomonas aeruginosa*. Resistence hostitele na infekci se vyhodnotí jako počet myší, které přežily 10 dnů po ataku bakterií. Získané výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

Účinnost FCE 25276, FCE 25648, FCE 25651 a FCE 26047 na infekci *Pseudomonas aeruginosa* u myší, jejichž imunita byla potlačena cyklofosfamidem

sloučenina	léčení	% přežití (8 LD ₅₀)
FCE 25276	10 mg/kg/ip.	90
FCE 25648	10 mg/kg/ip.	90
FCE 25651	10 mg/kg/ip.	90
FCE 26047	10 mg/kg/ip.	70
vehikulum	-----	0

Pro každou dávku bylo použito deset zvířat.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou v lékařství bezpečně používat vzhledem ke své zanedbatelné toxicitě.

Therapeutický režim pro různé klinické příznaky se musí upravit podle příslušného typu pathologie a také, jako obvykle, podle způsobu podávání, podle formy podávání a podle věku, hmotnosti a stavu pacienta. Obvykle se používá orální způsob podávání. Při léčení akutních infekcí se dává přednost intravenosní injekci nebo infusi. Pro udržovací režim je výhodný orální nebo parenterální způsob podávání (např. intramuskulární nebo subkutánní). Pro tyto účely se sloučeniny podle vynálezu, např. 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid, mohou orálně podávat v dávkách od například asi 0,5 do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den u dospělého pacienta. Pro parenterální podávání se dávky účinných sloučenin u dospělého pacienta mohou pohybovat v rozmezí od asi 0,2 do asi 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Tyto dávkovací režimy se mohou ovšem upravit podle optimální terapeutické odpovědi.

Povaha farmaceutických prostředků obsahujících sloučeniny podle tohoto vynálezu a farmaceuticky přijatelné nosiče nebo ředidla, záleží ovšem na žádoucím způsobu podávání, tyto prostředky mohou být formulovány konvenčním způsobem s obvyklými přísadami. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány ve formě vodných nebo olejových roztoků, suspenzí, tablet, pilulek, želatinových tobolek, sirupů, kapek nebo čípků. Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny

podle tohoto vynálezu, určené pro orální podávání, jsou s výhodou tablety, pilulky nebo želatinové tobolky, které obsahují účinnou látku spolu s ředidly, jako je například laktosa, dextrosa, sacharosa, manitol, sorbitol a celulosa, lubrikanty, jako je například oxid křemičitý, talek, kyselina stearová, stearan hořečnatý nebo stearan vápenatý a/nebo polyethylenglykoly. Nebo mohou obsahovat také vazebná činidla, jako jsou například škroby, želatina, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa, arabská guma, tragakant a polyvinylpyrrolidon, protisrážlivá činidla (disagregační činidla), jako jsou například škroby, kyselina alginová, algináty a sodná sůl glykolátu škrobu, efervescentní směsi, barviva, sladidla, smáčecí činidla, jako je například lecithin, polysorbáty a laurylsulfáty a, obecně, netoxické a farmakologicky neúčinné látky používané ve farmaceutických prostředcích.

Uvedené farmaceutické prostředky se mohou vyrábět známým způsobem, například mícháním, granulací, tabletováním, potahováním cukrem nebo potahováním filmovými povlaky.

Kapalnými dispersemi pro orální podávání mohou být např. sirupy, emulze a suspence. Sirupy mohou jako nosiče obsahovat například sacharosu nebo sacharosu s glycerinem a-nebo manitolem a/nebo sorbitolem. Suspence a emulze mohou

jako nosiče obsahovat například přírodní gumu, agar, alginát sodný, pektin, methylcelulosu, karboxymethylcelulosu nebo polyvinylalkohol.

Suspense nebo roztoky pro intramuskulární injekce mohou spolu s účinnou sloučeninou obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič, např. sterilní vodu, olivový olej, ethylean, glykoly, např. propylenglykol, a, jestliže je to žádoucí, vhodné množství hydrochloridu lidokainu. Roztoky pro intravenosní injekce nebo infuze mohou jako nosiče obsahovat sterilní vodu nebo se mohou s výhodou připravit ve formě sterilních vodných isotonických solných roztoků.

Cípky mohou spolu s účinnou sloučeninou obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič, například kakaové máslo, polyethylenglykol, ester mastné kyseliny s polyoxyethylen-sorbitanem jako povrchově aktivní činidlo nebo lecithin.

Následující příklady ilustrují, ale neomezují tento vynález.

Příklad 1

2-Ethoxalyl-indan-1-on (6 g) se nechá reagovat tři hodiny při teplotě 50 °C s fenyhydrazinem (3,1 g) v kyselině octové. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou a

zneutralisuje 35% hydroxidem sodným. Extrakcí ethylacetátem a odpařením rozpouštědla ve vakuu dosucha se získá odparek, který se přečistí na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s chlороformem v poměru 6 : 4. Hlavní frakce se překrystalují z isopropyletheru. Získá se ethylester 1,4-dihydro-1-fenyl-indenol[1,2-clpyrazol-3-karboxylové kyseliny, teplota tání 110 až 112 °C (5,7 g), který se nechá reagovat 15 minut při teplotě 60 °C za míchání s acetonitrilem (14 ml) v dioxanu (14 ml) za přítomnosti 50% hydridu sodného (0,9 g). Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou, okyselí se kyselinou citronovou na pH 4, sraženina se ~~od~~filtruje a přečistí na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Krystalisací ze směsi dichlormethan s isopropylalkoholem se získá 3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indenol[1,2-clpyrazol-3-yl)-3-oxo-propannitril, teplota tání 189 až 190 °C (2,8 g). Ten se nechá reagovat dvacet pět minut při teplotě 25 až 30 °C s fenylisokyanatanem (1,17 g) v dimethylformamidu (22 ml) za přítomnosti triethylaminu (1,06 g). Reakční směs se zředí ledovou vodou a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou (2N) na pH 3. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Krystalisací ze směsi dichlormethan - methanol se získá 3,5 g 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indenol[1,2-clpyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamidu, teplota tání 273 až 277 °C, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 3,91 s

/2H, protony na C-4/, 7,1 až 8,0 /15H, fenylové protony a -CONH-/, 16,2 široký s /1H, -OH/.

Příklad 2

Jestliže se postupuje podle příkladu 1 a tím, že se použijí vhodné isokyanatany, mohou se připravit následující sloučeniny:

N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/
pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, teplota tání 269 až 271 °C,
2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/
pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, teplota tání 295 až 297 °C,
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-
3-oxo-N-/3-trifluormethylfenyl/-propanamid, t.t. 278 až 284 °C,
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-N-
-/3-nitrofenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. 280 až 284 °C,
N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/-pyrazol-
-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 289 až 290 °C,
2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-/1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydroindeno
/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 281 až 286 °C,
N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydroindeno
/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 288 až 281 °C,

Příklad 3

Jestliže se postupuje podle příkladů 1 a 2 a vychází se ze vhodných indan-1-onů, pak se mohou připravit následující sloučeniny:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-7-methyl-1-fenyl-indeno/1,2-c/-pyrazol-
-3-yl/-3-oxo-N-fenylpropanamid, t.t. 249 až 251 °C,
2-kyano-3-/7-fluor-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/-pyrazol-
-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 259 až 263 °C,
3-/7-terc.butyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-
-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 249 až 252 °C,
2-kyano-3-/1,4-dihydro-5-morfolinomethyl-1-fenyl-indeno/1,2-c/
pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 265 až 275 °C /roz./.

~~indenol-1,2-clpyrazol-3-yl-3-oxo-propanamid a~~
~~2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-7-trifluormethyl-indeno-~~
~~1,2-clpyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid.~~

Příklad 4

Ethylester 1,4-dihydro-1-fenyl-indenol-1,2-clpyrazol-3-karboxylové kyseliny (7,35 g), který se připraví podle příkladu 1, se rozpustí v tetrachlormethanu (100 ml). Tento roztok se nechá reagovat dvě hodiny za míchání varem pod zpětným chladičem s N-brom-sukcinimidem (4,75 g) za přítomnosti benzoylperoxidu (150 mg). Po ochlazení se reakční směs zfiltruje. Roztok se odpaří ve vakuu na malý objem. Vysrážený produkt se přečistí horkým isopropyletherem. Získá se tak ethylester 4-brom-1,4-dihydro-1-fenyl-indenol-1,2-clpyrazol-3-karboxylové kyseliny (9,2 g), teplota tání 181 až 182 °C (9,2 g). Tento ethylester se nechá zreagovat s morfolinem (2,5 g) v dimethylformamidu (175 ml). Reakce se provádí dvě hodiny za míchání za teploty místnosti za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného. Reakční směs se zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a překrystaluje ze směsi dichlormethan - isopropylether. Získá se tak 5,4 g ethylesteru 1,4-dihydro-4-morfolino-1-fenyl-indenol-1,2-clpyrazol-3-karboxylové kyseliny, teplota tání 150 až 151 °C. Tento ester se hydrolysuje působením 1% hydroxidu draselného

v 5% ethanolickém roztoku (93 ml) varem pod zpětným chladičem po dobu 20 minut. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou a okyselí se na pH 4 přidáním kyseliny citrónové. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a překrystaluje ze směsi dichlormethan - ethanol. Získá se tak 1,4-dihydro-4-morfolino-1-fenyl-indenol[1,2-c]-pyrazol-3-karboxylová kyselina, teplota tání 244 až 245 °C (4,15 g), který se nechá jednu hodinu reagovat s thionylchloridem (1,65 ml) v dioxanu (200 ml) varem pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs odpaří ve vakuu dosucha. Získá se krystalický produkt 1,4-dihydro-4-morfolino-1-fenyl-indenol[1,2-c]pyrazol-3-karbonyl-chloridu. Surový produkt se rozpustí v bezvodém dioxanu (300 ml) a nechá se reagovat dvě hodiny za teploty místnosti s karbaniontem získaným reakcí 2-kyan-acetenilidu (1,87 g) s 50% hydridem sodným (1,2 g) v bezvodém dioxanu (100 ml). Reakční směs se zneutralisuje 1N kyselinou chlorovodíkovou (7 ml), načež se ve vakuu zahustí na malý objem. Odparek se rozpustí v ledové vodě, okyselí se 1N kyselinou chlorovodíkovou na pH 4, sraženina se odfiltruje, promyje vodou a překrystaluje z dimethylformamidu. Získá se 2,2 g 2-kyan-3-(1,4-dihydro-4-morfolino-1-fenyl-indenol[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenylpropanamidu, teplota tání 272 až 277 °C (rozkl.). ~~Podobným postupem se mohou připravit následující sloučeniny:~~

~~1,2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-4-piperidino-indeno[1,2-c]-pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
2-kyan-3-[1,4-dihydro-1-fenyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
2-kyan-3-[1,4-dihydro-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-dihydro-4-morfolino-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid a
N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-4-morfolino-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid.~~

Příklad 5

Ethylester 1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karboxylové kyseliny (3 g), který se připraví podle příkladu 1, se zahřívá s 1% hydroxidem draselným v ethanolu (100 ml) dvacet minut na teplotu varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Reakční směs se zředí ledovou vodou, okyselí se 37% kyselinou chlorovodíkovou na pH 3, sraženina se odfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a vysuší ve vakuu. Získá se tak 1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karboxylová kyselina (2,5 g), která se nechá reagovat dvě hodiny s thionylchloridem (1,2 ml) v dioxanu (60 ml) za teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs odpaří ve vakuu dosucha.

Získá se 1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karbonylchlorid jako krystalický odparek. Surový produkt se rozpustí v bezvodém dioxanu (30 ml) a nechá se reagovat dvě hodiny za míchání za teploty místnosti s karbaniontem, který se připraví reakcí 2-kyan-acetanilidu (1,6 g) s 50% hydridem sodným (0,5 g) v bezvodém dimethylformamidu s dioxanem (1 : 1, 10 ml) za teploty místnosti. Reakční směs se pak zředí ledovou vodou, načež se přidáním kyseliny chlorovodíkové okyselí na pH 2. Sraženina se odfiltruje a promývá se vodou do neutrální reakce. Krystalizací ze směsi dichlormethanu s methanolem se získá 1,6 g 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenylpropanamidu, teplota tání 273 až 277 °C.

~~Analogickým postupem se mohou připravit následující sloučeniny: 2-kyan-N-(4-fluor-benzyl)-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid, 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-(2-pyridyl)methyl-propanamid, 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-(3-pyridyl)-propanamid, 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenethyl-propanamid, 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-N-(4-dimethylamino-fenyl)-3-oxo-propanamid.~~

24.04.90

~~2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(2-morfolinomethyl-benzyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(3-morfolinomethyl-benzyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(2-morfolinomethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(3-morfolinomethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(3-dimethylaminomethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(2-dimethylaminomethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
3-oxo-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-methyl-fenyl]-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methyl-fenyl]-3-oxo-
propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(2-methoxy-3-morfolinomethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-(2-methoxy-5-morfolinomethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
N-methyl-3-oxo-N-fenyl-propanamid,~~

- 48 - 49 -

~~2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-~~
 3-oxo-N-(2-thenyl)-propanamid,
 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
 N-(4-methoxy-3-morfolinomethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid,
 2-kyan-N-(2-furfuryl)-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
 [1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid,
 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
~~N-(1-methyl-pyrrol-2-yl)ethyl-3-oxo-propanamid,~~
 2-kyan-3-oxo-3-(1-fenyl-1H-benzothieno[3,2-c]pyrazol-3-
 -yl)-N-fenyl-propanamid, teplota tání 288 až 291 °C,
~~2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-3-(1-fenyl-1H-benzothieno-~~
~~[3,2-c]pyrazol-3-yl)-propanamid a~~
 N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-oxo-3-(1-fenyl-1H-benzothieno-
 [3,2-c]pyrazol-3-yl)-propanamid,
 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-[1-(4-fluor-fenyl)-1H-benzo-
~~thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid.~~

Příklad 6

Ethylester kyanoctové kyseliny (1,4 g) se nechá reago-
 vat za teploty místnosti s 50% hydridem sodným (0,58 g) v
 bezvodém dioxanu (20 ml) za míchání tak dlouho, dokud z
 roztoku unikají bublinky. K tomuto roztoku se za míchání
 za teploty místnosti přidá 1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
 [1,2-c]pyrazol-3-karbonyl-chlorid (3 g), který se připraví
 podle příkladu 5, rozpuštěný v bezvodém dioxanu (50 ml).

Reakční směs se nechá reagovat dvacet hodin za teploty místnosti, potom se zředí ledovou vodou a okyselí se 37% kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Sraženina se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodou. Po promytí se organický roztok odpaří ve vakuu dosucha. Odparek se přečistí na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem (v poměru 80 : 20). Získá se 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indenol[1,2-clpyrazol-3-yl])-3-oxo-propanová kyselina jako ethylester (2,2 g). Tato sloučenina se nechá reagovat s anilinem (3,4 g) v xylenu (100 ml) 48 hodin za teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a promyje xylem. Krystalizací ze směsi dichlormethanu s methanolem se získá 1,2 g 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indenol[1,2-clpyrazol-3-yl])-3-oxo-N-fenyl-propanamidu, teplota tání 273 až 277 °C.

Příklad 7

Roztok 1,4-dihydro-1-fenyl-indenol[1,2-clpyrazol-3-karbonyl-chloridu (2,3 g), který byl připraven podle příkladu 5, v bezvodém dioxanu (35 ml) se nechá reagovat dvě hodiny za míchání za teploty místnosti s karbaniontem, který se získá reakcí N-kyanacetyl-glycinu (jako methylesteru) (1,45 g) s 50% hydridem sodným (0,54 g) v bezvodé směsi dimethylformamidu s dioxanem (v poměru 1 : 1, 30 ml). Reakční směs se pak zředí vodou (která byla ochlazená ledem) a okyselí

2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Sraženina se odfiltruje, rozpustí v ethylacetátu, organický roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a pak se promývá vodou do neutrální reakce. Odpařením dosucha se získá odparek, který se vyčistí flash-chromatografií na koloně, eluce směsí chloroformu s methanolem a 30% hydroxidem amonným v poměru 85 : 15 : 0,5. Následujícím zpracováním s acetonem se z vyčištěným frakcí získá 1,5 g methylesteru N-[2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl]-glycinu, teplota tání 253 až 255 °C. Podobným postupem se mohou připravit následující sloučeniny:

methylester N-[2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl]-DL-leucinu,

methylester N-[2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl]-DL-fenylalaninu,

N-[2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl]-DL-fenylglycinu ve formě methylesteru, a Methylester N-[2-kyano-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl]-DL-isoleucinu. Podobným způsobem se mohou připravovat D a L enantiomery shora uvedených sloučenin.

Příklad 8

Methylester N-[2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl]-glycinu (1,7 g)

se rozpustí v 1% roztoku hydroxidu draselného v 95% ethanolu (60 ml). Reakční směs se zahřívá 30 minut za míchání na teplotu varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Po ochlazení se sraženina odfiltruje, promyje ethanolem a rozpustí ve vodě. Vodný basický roztok se extrahuje ethylacetátem, potom se okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3, sraženina se extrahuje ethylacetátem a organický roztok se promývá 1N kyselinou chlorovodíkovou a pak vodou do neutrální reakce. Extrahovaný roztok se pak ve vakuu odpaří dosucha. Odparek se rozetře s ethanolem. Získá se tak 1,2 g N-[2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl]-glycin, teplota tání 247 až 249 °C (rozkl.). Podobným způsobem se mohou připravit následující sloučeniny: N-(2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl)-DL-leucin, N-(2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl)-DL-fenylalanin, N-(2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl)-DL-fenylglycin a N-(2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanoyl)-DL-isoleucin.

Podobným způsobem se mohou ze shora uvedených sloučenin připravit čisté D a L enantiomery.

Příklad 9

2-Kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-N-(3-nitro-fenyl)-3-oxo-propanamid (4,5 g) se nechá reagovat pět hodin za míchání za teploty 50 °C s dihydrátem chloridu cínatého (22,5 g) v 37% kyselině chlorovodíkové (16 ml) a kyselině octové (144 ml). Po ochlazení reakční směsi se sraženina odfiltruje, promyje kyselinou octovou a rozpustí ve směsi dimethylformamidu s 2N hydroxidem sodným v poměru 1 : 1. Zředěním nadbytkem vodného dihydrogenfosforečnanu sodného se získá sraženina, která se odfiltruje, promyje vodou a překrystaluje z dimethylformamidu. Získají se tak 2,3 g N-(3-amino-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamidu. ~~Podobným způsobem se mohou připravit následující sloučeniny: N-(4-amino-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid a 3-[1-(4-amino-fenyl)-1,4-dihydro-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid.~~

Příklad 10

N-(3-Amino-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid (1,8 g) se rozpustí v dimethylformamidu (30 ml). Tento roztok se nechá reagovat osm hodin při teplotě 40 °C s roztokem anhydridu kyseliny octové (5 ml) v pyridinu (5 ml). Reakční směs se

fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamidu a
2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-dihydro-7-methyl-1-
fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamidu.

Příklad 12

Jestliže se postupuje podle příkladu 5 s tím, že se
vychází ze vhodných ethylesterů terc.butoxykarbonyl-
1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-karboxylových
kyselin, mohou se připravit následující sloučeniny:

3-(5-terc.butoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
[1,2-clpyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
teplota tání 253 až 255 °C,

3-(5-karboxy-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-
-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid, teplota tání
265 až 268 °C (rozkl.),

3-(7-karboxy-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-
-3-yl)-2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-propanamid,

3-(7-karboxy-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-
-3-yl)-2-kyan-N-(3-chlor-fenyl)-3-oxo-propanamid,

3-(7-terc.butoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno-
[1,2-clpyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid a

3-(7-karboxy-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-
-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid.

Příklad 13

3-(5-Karboxy-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid (2,3 g) se rozpustí v dimethylformamidu (25 ml). Tato sloučenina v dimethylformamidu se nechá zreagovat s ethyljodidem (1,55 g) za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného (1,4 g). Reakce se provádí mícháním za teploty místnosti po dobu dvou hodin. Reakční směs se zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje, rozpustí v chloroformu a promyje nejdříve 1N kyselinou chlorovodíkovou a potom vodou. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá odparek, který se překrystaluje ze směsi dichlormethanu s methanolem. Získá se tak 1,9 g 2-kyan-3-(5-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamidu, teplota tání 233 až 236 °C (rozkl.). Podobným postupem se mohou připravit následující sloučeniny:

2-kyan-3-(7-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
2-kyan-3-(7-hexyloxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
2-kyan-3-(7-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-propanamid a
N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-(7-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid.

Příklad 14

Hydrochlorid methylesteru glycinu (0,7 g) se suspenduje v bezvodém acetonitrilu (250 ml). Tato suspence se nechá reagovat za teploty místnosti za míchání s triethylaminem (0,56 g). K suspensi se nejdříve přidá 3-(7-karboxy-1,4-dihydro-1-fenyl-indenol[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid (2,3 g) a potom dicyklohexylkarbodiimid (1,25 g). Reakční směs se čtyři hodiny za míchání udržuje na teplotě místnosti. Potom se přidáním dimethylaminoethanolu upraví pH na hodnotu 8. Sraženina se odfiltruje, promyje acetonitrilem a odstraní. Organický roztok se zahustí ve vakuu na malý objem, zředí se vodou a 1N kyselinou chlorovodíkovou se okyselí tak, aby pH výsledného roztoku bylo 2. Potom se pH upraví na hodnotu 8 přidáním jednonormálního hydroxidu sodného. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje vodou, rozpustí v chloroformu a promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou; nakonec se promývá vodou do neutrální reakce. Organický roztok se ve vakuu odpaří dosucha. Odparek se vyčistí na koloně silikagelu, eluce směsí chloroformu s methanolem v poměru 90 : 10. Konečnou krystalizací ze směsi dichlormethan - ethylacetát se získá 1,2 g methylesteru N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-kyanacetyl)-indenol[1,2-c]pyrazol-7-yl]karbonyl-glycinu. Podobným postupem se mohou připravit následující sloučeniny: methylester N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-

~~fenylkarbamoyl-kyanacetyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl]-
karbonyl-L-alaninu,
methylester N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-
kyanacetyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl]karbonyl-L-leucinu,
methylester N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-
kyanacetyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl]karbonyl-L-fe-
nylalaninu,
methylester N-[3-[2-(4-fluorfenylkarbamoyl)kyanacetyl]-
1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl]karbonyl-
glycinu a
methylester N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-
kyanacetyl)indeno[1,2-c]pyrazol-5-yl]karbonyl-glycinu.~~

Příklad 15

Methylester N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-
kyanacetyl)indeno[1,2-c]pyrazol-⁷~~8~~-yl]karbonyl-glycinu
(0,84 g) se suspenduje v 1% roztoku hydroxidu draselného
v 95% ethanolu (22,3 ml. Reakční směs se zahřívá třicet
minut za míchání na teplotu varu reakční směsi pod zpětným
chladičem. Po ochlazení se reakční směs okyselí na pH 2
přidáním 23% kyseliny chlorovodíkové, načež se zředí ledovou
vodou. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a překrystalu-
je ze směsi dichlormethanu s ethanolu. Získá se tak 0,65 g
čistého N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-kyan-
acetyl)-indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl]karbonylglycinu.

~~Podobným postupem se mohou připravit následující slou-~~
~~čeniny: N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-kyan-~~
~~acetyl)indenol[1,2-clpyrazol-7-yl]karbonyl-L-alanin,~~
~~N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-kyanacetyl)-~~
~~indenol[1,2-clpyrazol-7-yl]karbonyl-L-leucin,~~
~~N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-kyanacetyl)-~~
~~indenol[1,2-clpyrazol-7-yl]karbonyl-L-fenylalanin,~~
~~N-[3-[2-(4-fluorfenylkarbamoyl)-kyanacetyl]-1,4-dihydro-~~
~~1-fenyl-indenol[1,2-clpyrazol-7-yl]karbonyl-glycin a~~
~~N-[1,4-dihydro-1-fenyl-3-(2-fenylkarbamoyl-kyanacetyl)-~~
~~indenol[1,2-clpyrazol-5-yl]karbonyl-glycin.~~

Příklad 16

6-Tosylamino-indan-1-on, teplota tání 202 až 204 °C, (4,2 g) se nechá reagovat dvě hodiny za teploty místnosti v inertní atmosféře za míchání s diethylesterem kyseliny šťavelové (20,5 g) v bezvodém ethanolu (125 ml), který obsahuje ethanolát sodný (3,75 g). Reakční směs se zředí ledovou vodou a extrahuje se hexanem. Vodná fáze se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 a extrahuje se ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodou do neutrální reakce. Odpařením dosucha ve vakuu se získá surový 2-ethoxalyl-6-tosylamino-indan-1-on, který se nechá reagovat dvě hodiny při teplotě 60 °C s fenylhydrazinem (1,65 g) v kyselině octové (60 ml). Reakční směs se zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou,

rozpustí v chloroformu a odpaří dosucha ve vakuu. Vyčištěním na koloně silkagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem (7 : 3) se získá čistý ethylester 1,4-dihydro-1-fenyl-7-tosylamino-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karboxylové kyseliny (3,3 g). Tento ethylester se nechá reagovat čtyři hodiny při teplotě 60 °C za míchání s acetonitrilem (12 ml) v bezvodém dioxanu (50 ml) za přítomnosti 50% hydridu sodného (1,1 g). Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou, okyselí se kyselinou citronovou na pH 4, sraženina se extrahuje ethylacetátem, promyje 5% hydrogenuhlíčitanem sodným a vodou. Zahuštěním roztoku na malý objem produkt vykrystaluje. Sraženina se odfiltruje a promyje ethylacetátem. Získá se čistý 3-(1,4-dihydro-1-fenyl-7-tosylamino-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propananitril (2,1 g), který se nechá reagovat s fenylisokyanátem (0,55 g) v dimethylformamidu (15 ml) za přítomnosti triethylaminu (0,65 ml) za teploty místnosti třicet minut. Reakční směs se zředí ledovou vodou a okyselí se na pH 2 2N kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Krystalizací ze směsi chloroformu s ethanolem se získá 2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-7-tosylamino-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid (2,3 g). Ten se nechá reagovat dvacet hodin při 50 °C za míchání s methansulfonovou kyselinou (11 ml) za přítomnosti anisolu (1,3 ml). Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a překrystaluje ze směsi dichlormethanu

s methanolem. Získá se tak 1,2 g 3-(7-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamidu. Podobným postupem se mohou připravit následující sloučeniny: 3-(5-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-propanamid, 3-(7-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-propanamid, 3-(7-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-oxo-propanamid a 3-(7-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-N-(3-trifluormethyl-fenyl)-3-oxo-propanamid.

Příklad 17

3-(7-Amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid (1,1 g) rozpuštěný v bezvodém dimethylformamidu (70 ml) obsahujícím pyridin (1 ml) se nechá reagovat s ethylesterem monochloridu kyseliny šťavelové (0,7 g) za míchání za teploty místnosti šest hodin. Reakční směs se zředí ledovou vodou a kyselinou citronovou se okyselí na pH 4. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Krystalizací ze směsi chloroformu s ethanolem se získá 1,1 g 2-kyan-3-(7-ethoxalylamino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamidu. Podobným postupem se mohou připravovat následující sloučeniny: 2-kyan-3-(5-ethoxalylamino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,

~~2-kyan-3-(7-ethoxalylamino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]-
pyrazol-3-yl)-N-(4-fluor-fenyl)-3-oxo-propanamid a
N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-(7-ethoxalylamino-1,4-dihydro-
1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid.~~

Příklad 18

2-Kyan-3-(7-ethoxalylamino-1,4-dihydro-1-fenyl-inde-
no[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid (1,1 g)
se nechá reagovat tři hodiny za teploty místnosti za mí-
chání s 1% roztokem hydroxidu draselného v 95% ethanolu
(34 ml) zředěném 95% ethanolem (50 ml). Reakční směs se
zahustí ve vakuu na malý objem, potom se zředí ledovou
vodou a okyselí se kyselinou citronovou na pH 4. Sraženina
se odfiltruje a promyje vodou. Krystalizací ze směsi chlo-
roformu s ethanolem se získá 0,65 g 2-kyan-3-(1,4-dihydro-
-7-oxalylamino-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-
-N-fenyl-propanamidu. ~~Podobným postupem se mohou připravit
následující sloučeniny: 2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-
dihydro-7-oxalamino-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-
oxo-propanamid, N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-
7-oxalamino-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-
propanamid a 2-kyan-3-(1,4-dihydro-5-oxalamino-1-fenyl-
indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid.~~

Příklad 19

3-(7-Amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-

-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid (1 g) rozpuštěný v bezvodém tetrahydrofuranu (23 ml) se nechá reagovat s anhydridem kyseliny jantarové (0,71 g) tři hodiny za míchání za teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Krystalizací ze směsi chloroformu s methanolem se získá 0,75 g 3-[7-(3-karboxy-prop^{yl}ylamino)-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-yl]-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamidu. ~~Podobným způsobem se mohou připravit následující sloučeniny:~~

~~3-[5-(3-karboxy-propanoylamino)-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-yl]-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid a 3-[7-(2-karboxyacetylamino)-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-yl]-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid.~~

Příklad 20

Ethyl⁰ester 5-terc.butoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-3-karboxylové kyseliny (11 g), který se připraví podle příkladu 16, se nechá reagovat tři hodiny za teploty místnosti za míchání s trifluoroctovou kyselinou (130 ml). Reakční směs se zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Krystalizací z isopropylalkoholu se získá 3-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-clpyrazol-5-karboxylová kyselina (8,4 g), která se nechá zreagovat s thionyl-

chloridem (5,3 ml) v bezvodém dioxanu (90 ml) za teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem dvě hodiny. Po ochlazení se roztok odpaří dosucha ve vakuu. Odparek, 3-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-5-karbonyl-chlorid, se rozpustí v bezvodém diglymu (100 ml) a přikape se v inertní atmosféře k míchanému roztoku hydridu triterc.butoxyhlinitolithnému (15,4 g) v bezvodém diglymu (90 ml) a to tak, aby se teplota neustále udržovala mezi 0 °C a 4 °C. Reakční směs se nechá reagovat za teploty asi 0 °C za míchání asi jednu hodinu. Potom se zředí ledovou vodou, okyselí 23% kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a produkt se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje vodou a potom se ve vakuu odpaří dosucha. Odparek se přečistí na koloně silikagelu, eluce směsí hexanu s ethylacetátem (7 : 3). Krystalizací ze směsi dichlormethanu s isopropyletherem se získá čistý ethylester 1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karboxylové kyseliny (3,8 g), který se nechá reagovat dvacet hodin za teploty místnosti s 2-methoxyethoxymethyl-chloridem (2,1 g) v methylenchloridu (60 ml) za přítomnosti diisopropylethylaminu (2,96 ml). Reakční směs se promyje v dělicí nalevce nejdříve 5% hydrogenfosforečnanem sodným a potom vodou do neutrální reakce. Organická fáze se odpaří dosucha ve vakuu. Odparek se překrystaluje z isopropyletheru. Získá se ethylester 1,4-dihydro-5-(2-methoxy-

ethoxymethoxy)methyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karboxylové kyseliny (4,65 g), který se nechá reagovat s hydroxidem draselným (0,4 g) v 95% ethanolu (52 ml) za míchání při teplotě 45 °C čtyřicet minut. Reakční směs se pak zředí ledovou vodou a okyselí kyselinou citronovou na pH 4. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a vysuší ve vakuu ^{su}docha při 80 °C. Získá se 3,95 g 1,4-dihydro-5-(2-methoxyethoxymethoxy)methyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karboxylové kyseliny, která se rozpustí v bezvodém dioxanu (50 ml). Tento roztok se nechá jednu hodinu reagovat za teploty místnosti s chloridem kyseliny šťavelové (1,9 ml) za přítomnosti dimethylformamidu (11 mg). Reakční směs se ve vakuu odpaří dosucha. Odparek, surový 1,4-dihydro-5-(2-methoxyethoxymethoxy)methyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-karbonyl-chlorid, se rozpustí v bezvodém dioxanu (50 ml). Tento roztok se nechá reagovat jednu hodinu za míchání za teploty místnosti s karbaniontem, který se získá reakcí kyanacetanilidu (1,76 g) s 50% hydridem sodným (0,6 g) v bezvodém dioxanu (140 ml). Reakční směs se pak zředí ledovou vodou a okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a překrystaluje ze směsi dichlormethanu s isopropylalkoholem. Získá se 1,5 g 2-kyan-3-[1,4-dihydro-5-(2-methoxyethoxymethoxy)methyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamidu. Ten se suspenduje

za míchání v methanolu (800 ml), který obsahuje 37% kyselinu chlorovodíkovou (8 ml). Reakční směs se zahřívá dvacet hodin na teplotu 45 °C. Po ochlazení se reakční směs ve vakuu zahustí na malý objem, zředí se ledovou vodou a vysrážený produkt se promyje (po odfiltrování) vodou do neutrální reakce. Krystalizací ze směsi dichlormethanu s methanolem se získá 1,05 g 2-kyan-3-(1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamidu. tt. 233-235.

~~Podobným postupem se mohou připravit následující sloučeniny:~~

~~2-kyan-3-(1,4-dihydro-7-hydroxymethyl-1-fenyl-indeno-~~

~~[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid,~~

~~2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-~~

~~1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid a~~

~~N-(3-chlor-fenyl)-2-kyan-3-(1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-~~

~~1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid.~~

Příklad 21

3-(7-Karboxy-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid (1,6 g) rozpuštěný v bezvodém acetonitrilu (110 ml) se nechá reagovat dvacet čtyři hodiny za teploty místnosti za míchání s N,N-dimethyl-aminoethanolem (0,73 g) za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu (1,12 g) a 4-dimethylaminopyridinu (0,265 g). Sraženina se odfiltruje a organický roztok se ve vakuu zahustí na malý objem. Odparek se zředí vodou, okyselí 2N kyselinou

chlorovodíkovou a pak se pH roztoku upraví na hodnotu 8 přidáním 1N hydroxidu sodného. Sraženina se odfiltruje a vyčistí na koloně silikagelu, eluce směsí chloroformu s methanolem a 30% hydroxidem amonným (v poměru 80 : 20 : 0,3). Isolovaný produkt se rozpustí v dimethylformamidu (20 ml), okyselí se 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2, zředí vodou (50 ml) a pak se pH upraví na 8 2N hydroxidem sodným. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 0,4 g 2-kyan-3-(1,4-dihydro-7-N,N-dimethylaminoethoxykarbonyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamidu.

~~Podobným způsobem se mohou připravit následující sloučeniny:~~

~~2-kyan-3-(1,4-dihydro-5-N,N-dimethylaminoethoxykarbonyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid, 2-kyan-3-(1,4-dihydro-7-merfolinoethoxykarbonyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid a 2-kyano-3-(7-N,N-dimethylaminopropoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid.~~

Příklad 22

2-Kyan-3-(1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid (1,1 g) se nechá reagovat dvacet hodin při teplotě 45 °C za míchání s anhydridem kyseliny jantarové (0,8 g) v bezvodém pyridinu (40 ml). Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou a sraženina se ofiltruje a promyje vodou. Krystalizací ze směsi dichlormethanu s isopropylalkoholem se získá 0,85 g

3-[5-(3-karboxy-propanoyloxymethyl)-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamidu.

^o
~~Podobným postupem se může připravit následující sloučenina:~~

~~3-[7-(3-karboxy-propanoyloxymethyl)-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl]-2-kyan-3-oxo-N-fenyl-propanamid.~~

Příklad 23

Tablety, každá o hmotnosti 150 mg a každá obsahující 50 mg účinné látky, se mohou vyrábět následujícím způsobem:

Složení pro 10 000 tablet:

2-kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-N-fenyl-propanamid	500 g
laktosa	710 g
kukuřičný škrob	238 g
talkový prášek	36 g
stearan hořečnatý	16 g

2-Kyan-3-(1,4-dihydro-1-fenyl-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-
- 3-oxo-N-fenyl-propanamid se smíchá s polovinou kukuřičného

škrobu. Směs se pak protlačí sítem s otvory o velikosti kukuřičný škrob (18 g) se suspenduje v teplé vodě (180 g) 0,5 mm. Výsledná pasta se použije pro granulaci prášku.

Granule se vysuší a prosejí sítem o velikosti otvorů 1,4 mm.

Přidá se zbývající množství škrobu, talek a stearan hořečnatý, vše se pečlivě promíchá a vyrobí se tablety o průměru 8 mm.

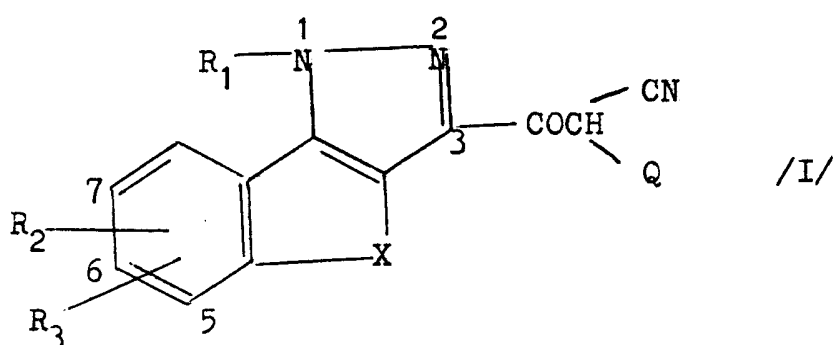
~~Podobným způsobem lze vyrobit tablety, které mají stejné složení až na to, že jako účinnou složku obsahují například jednu z následujících sloučenin:~~

~~2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1-(4-fluor-fenyl)-1,4-dihydro-
indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid,
2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(7-fluor-1,4-dihydro-1-fenyl-
indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid a
2-kyan-N-(4-fluor-fenyl)-3-(1,4-dihydro-7-methyl-1-fenyl-
indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-3-oxo-propanamid.~~

3401-89
TOK

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kondenzované pyrazol-3-oxo-propannitrilové deriváty obecného vzorce I



kde

X znamená

a/ skupinu $\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ | \\ \text{R}_4 \end{array}$, kde R_4 je vodík nebo skupinu $\begin{array}{c} \text{---N---R}' \\ | \\ \text{R}'' \end{array}$,

kde každý R' a R'' nezávisle na druhém znamená $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl nebo R' a R'' spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklický kruh, vybraný ze skupiny zahrnující N-pyrrolidinyl, N-piperazinyl, hexahydroazepin-1-yl, thiomorfolino, morfolino a piperidinoskupinu a který je nesubstituovaný nebo je substituovaný $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylem, nebo

b/ atom kyslíku nebo skupinu ---S--- ,

R_1 představuje fenyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný halogenem,

R_2 znamená

a' / vodík, halogen nebo $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl,

b' / aminoskupinu,

c' / skupinu vzorce $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{N---R}' \\ | \\ \text{R}'' \end{array}$, kde R' a R'' mají výše definovaný význam, nebo

d' / CH₂OH, COOH nebo C₂-C₇alkoxykarbonyl,

R₃ je vodík,

Q představuje vodík nebo skupinu vzorce -CON - R_a, kde

R_a znamená vodík a R_b znamená skupinu -CH₂COO^{R_b}H, kde R je vodík nebo C₁-C₆alkyl nebo skupinu -/A/_m-R₅, kde m je nula nebo 1, A znamená C₁-C₃alkylenový řetězec a R₅ znamená fenyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný halogenem, CF₃ nebo nitroskupinou, případně ve formě konstativních isomerů a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

2. ~~Sloučenina~~ kondenzované pyrazol-3-oxo-propanimidilové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, kde

X je

a^{IV} / skupina -CH-
|
R₄['], kde R₄['] je vodík nebo skupina vzorce

-N-R['], kde každý R['] a R^{IV} nezávisle na druhém předsta-
|
R^{IV}

vuje C₁ nebo C₂ alkyl nebo R['] a R^{IV} tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, heterocyklický kruh, který je zvolen ze skupiny, zahrnující N-pyrrolidinyl, N-piperazinyl, morfolino a piperidinorskupinu a který je nesubstituovaný nebo je substituovaný methylem, nebo

b^{IV} / kyslík nebo skupina -S-,

R₁ představuje fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem,

R₂ je vodík, halogen, COOH, CH₂OH, C₂-C₇alkoxykarbonyl, amino, C₁-C₄alkyl nebo skupinu vzorce -CH₂N - R^{IV}
|
R^{IV}, kde R^{IV} a R^{IV}

kde R^{IV} a R^{IV} mají výše definovaný význam,

R₃ je vodík,

Q představuje vodík nebo $-\text{CONR}_a^{\prime} \text{R}_b^{\prime}$ skupinu, kde $\text{R}_a^{\prime}$ je vodík a $\text{R}_b^{\prime}$ je skupina $-\text{CH}_2\text{COOR}_g$, kde R_g je vodík nebo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, nebo skupinu $-\text{A}'/\text{m}-\text{R}_5^{\prime}$, kde m je nula nebo 1 a A' je $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylenový řetězec a $\text{R}_5^{\prime}$ je fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem, CF_3 nebo nitroskupinou, a její farmaceuticky přijatelné sole.

3. *Kondenzované pyrazol-3-oxo-propanonitrilové deriváty*
~~Sloučenina~~ (obecného vzorce I podle nároku 1, kde X je kyslík, síra nebo skupina $-\text{CH}-$, kde R''_4 je vodík, nebo

skupina vzorce $-\text{N} - \text{R}''$, kde R'' a R^{IV} mají výše definovaný význam,

R_1 představuje fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem,

R_2 je vodík, halogen, COOH , CH_2OH , $\text{C}_2\text{-C}_5$ alkoxykarbonyl, amino, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl nebo skupina vzorce $-\text{CH}_2 - \text{N} - \text{R}''$, kde R'' a R^{IV} mají výše definovaný význam,

R_3 je vodík,

Q představuje vodík nebo skupinu vzorce $-\text{CONR}''_a \text{R}''_b$, kde R''_a je vodík a R''_b je skupina vzorce $-\text{CH}_2\text{COOR}_g$, kde R_g má výše definovaný význam nebo skupinu $-\text{CH}_2/\text{p}-\text{R}''_5$, kde p je nula, 1 nebo 2 a R''_5 znamená fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný nitroskupinou, halogenem nebo CF_3 , a její farmaceuticky přijatelné sole.

4. *Kondenzované pyrazol-3-oxo-propanonitrilové deriváty*
~~Sloučenina~~ podle nároku 1, vybraná ze skupiny, kterou tvoří

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-
 -3-oxo-N-fenyl-propanamid,

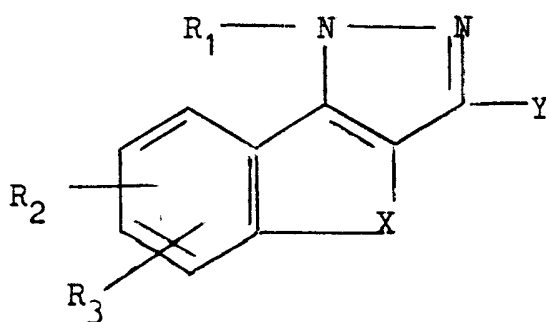
2-kyano-3-/7-fluor-1,4-dihydro-1-fenylindeno/1,2-c/pyrazol-
 -3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,

2-kyano-N-/4-fluor-fenyl/-3-/1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-in-
 deno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,

N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-inde-
 no/1,2-c/pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,

2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/-
 -pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,
 N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/-
 -pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-7-methyl-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-
 -yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 N-/2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-
 -3-oxo-propanoyl/glycin, methylester,
 N-/2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-
 -3-oxo-propanoyl/-glycin,
 2-kyano-3-oxo-3-/1-fenyl-1H-benzothieno/3,2-c/pyrazol-3-yl/-
 -N-fenyl-propanamid,
 3-/7-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/pyrazol-3-yl/-2-
 -kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 2-kyano-3-/5-ethoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/-
 -pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-5-morfolinomethyl-1-fenyl-indeno/1,2-c/-
 -pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,
 3-/5-terc.butoxykarbonyl-1,4-dihydro-1-fenyl-indeno/1,2-c/py-
 razol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid a
 jejich farmaceuticky přijatelné sole.

konzenzovaných pyrazol-3-oxo-propanamidikových derivátů
 5. Způsob přípravy ~~sloučenin~~ obecného vzorce I nebo jejich
 farmaceuticky přijatelných solí, podle nároku 1,
 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
 a/ nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



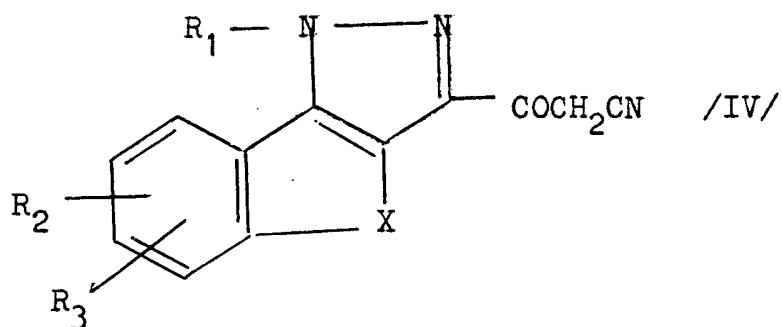
/II/

kde X, R₁, R₂ a R₃ mají význam uvedený v nároku 1 a Y je karboxyskupina nebo reaktivní derivát karboxyskupiny, se sloučeninou obecného vzorce III

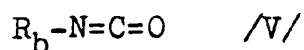


kde Q má význam uvedený v nároku 1, nebo

b/ se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV

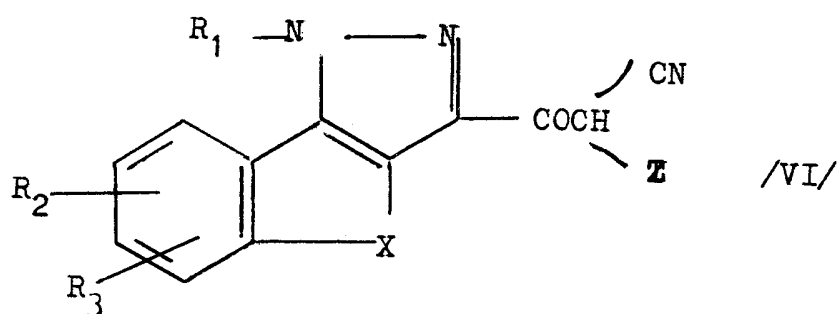


kde X, R₁, R₂ a R₃ mají význam uvedený v nároku 1, se
sloučeninou obecného vzorce V



kde R_b má význam uvedený v nároku 1, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde Q je skupina $-\text{CONHR}_b$, kde R_b má význam uvedený v nároku 1, nebo

c/ se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



kde X, R₁, R₂ a R₃ mají význam definovaný v nároku 1 a Z je reaktivní derivát karboxylové skupiny, se sloučeninou obecného vzorce VII



kde R_a a R_b mají v nároku 1 uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde

Q je skupina vzorce $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_a \\ \searrow \text{R}_b \end{matrix}$, kde R_a a R_b mají význam definovaný

v nároku 1, nebo

d/ se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce I, kde Q je skupina vzorce $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_a \\ \searrow \text{CH}_2-\text{COOR} \end{matrix}$, kde R_a má význam definovaný v

nároku 1 a R je C₁-C₆alkyl, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená skupinu vzorce $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_a \\ \searrow \text{CH}_2-\text{COOH} \end{matrix}$, kde

R_a má význam definovaný v nároku 1 a, je-li to žádoucí, převede se sloučenina obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo, je-li to žádoucí, převede se sloučenina obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl a/nebo

je-li to žádoucí, převede se sůl na volnou sloučeninu a/ nebo,
je-li to žádoucí, rozdělí se směs isomerů sloučeniny obecného
vzorce I na jednotlivé isomery.

6. Farmaceutický přípravek s imunostimulačními účinky,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje farmaceuticky
přijatelný nosič a/ nebo ředidlo a jako účinnou složku ^{derivát} ~~slou-~~
~~čeninu~~ obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její ^{h₀} farmaceuticky
přijatelnou sůl.

7. Použití ^{derivátu} ~~sloučeniny~~ obecného vzorce I podle nároku 1
nebo její ^{h₀} farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farma-
ceutického prostředku proti akutním nebo chronickým infekcím
bakteriálního nebo virového původu.

8. Použití ^{derivátu} ~~sloučeniny~~ obecného vzorce I podle nároku 1
nebo její ^{h₀} farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farma-
ceutického prostředku proti neoplastickým chorobám.

