

Office de la Propriété Intellectuelle du Canada

Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office

An agency of Industry Canada

CA 2112866 C 2007/03/13

(11)(21) 2 112 866

(12) BREVET CANADIEN CANADIAN PATENT

(13) **C**

(22) Date de dépôt/Filing Date: 1994/01/05

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1994/07/06

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2007/03/13

(30) Priorité/Priority: 1993/01/05 (GB9300083.4)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 213/75* (2006.01), *A61K 31/435* (2006.01), *C07D 491/056* (2006.01)

(72) Inventeur/Inventor: KUO, ELIZABETH ANNE, GB

(73) Propriétaire/Owner: AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES 2-CYANO 3-HYDROXY PROPENAMIDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF 2-CYANO-3-HYDROXY-PROPENAMIDES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION, THEIR APPLICATION AS MEDICAMENTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne les produits (voir formule I) dans lesquelsA, B et E représentent = CH- ou N avec A ou B ou E = N, R représente cycloalkyle, alkényle, alkýnyle (-> C_6), R_1 représente H, alkyle (C_{1-3}) , R_2 et R_3 représentent H, CN, NO_2 , alkyle, cycloalkyle, alcoxy, alkylthio (C_{1-6}) , $-(CH_2)_m$ - CX_3 , $-O-(CH_2)_m$ - CX_3 , $-S-(CH_2)_m$ - CX_3 , $-O-(CX_2)_m$ - CX_3 ou $-S-(CX_2)_m$ - CX_3 , m étant 0 à 3, X étant halogène, ou $-COR_4$, R_4 étant H, alkyle, cycloalkyle (-> C_3) ou R_2 et R_3 ensemble forment $-O-CH_2-O$, ainsi que leurs formes tautomères et leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases. Les produits (I) présentent d'intéressantes propriétés anti-inflammatoires. L'invention concerne également un procédé pour la préparation desdits produits, des compositions pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs desdits produits et un usage desdits produits pour la préparation de médicaments.





PRECIS DE LA DIVULGATION:

and the state of t

L'invention concerne les produits

dans lesquels A, B et E représentent =CH- ou N avec A ou B ou E = N, R représente cycloalkyle, alkényle, alkynyle (-> C_6), R_1 représente H, alkyle (C_{1-3}) , R_2 et R_3 représentent H, CN, NO_2 , alkyle, cycloalkyle, alcoxy, alkylthio (C_{1-6}) , $-(CH_2)_m$ - CX_3 , $-O-(CH_2)_m$ - CX_3 , $-O-(CH_2)_m$ - CX_3 , $-O-(CX_2)_m$ - CX_3 , ou $-S-(CX_2)_m$ - CX_3 , m étant 0 à 3, X étant halogène, ou $-COR_4$, R_4 étant H, alkyle, cycloalkyle (-> C_3) ou R_2 et R_3 ensemble forment $-O-CH_2-O$, ainsi que leurs formes tautomères et leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases. Les produits (I) présentent d'intéressantes propriétés anti-inflammatoires. L'invention concerne également un procédé pour la préparation desdits produits, des compositions pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs desdits produits et un usage desdits produits pour la préparation de médicaments.

Nouveaux dérivés 2-cyano 3-hydroxy propenamides, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux 2-cyano-3-hy-droxy-propenamides, leurs formes tautomères et leurs sels, ainsi que le procédé de préparation, l'application à titre de médicaments de ces nouveaux produits et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet de nouveaux 2-cyano-3-hydroxypropenamides répondant à la formule générale (I) :

20

dans laquelle:

- A, B et E représentent chacun un groupement =CH- ou un atome d'azote, étant entendu que l'un au moins de A, B, ou E représente un atome d'azote,
- R représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alkenyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ren-30 fermant de 1 à 3 atomes de carbone,
 - R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alcoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

un radical $-(CH_2)_m-CX_3$, un radical $-O-(CH_2)_m-CX_3$, un radical $-S-(CH_2)_m-CX_3$, un radical $-O-(CX_2)_m-CX_3$, un radical $-S-(CX_2)_m-CX_3$, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3 et X représente un atome d'halogène, ou un groupement $-CO-R_4$ dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone,

ou R_2 et R_3 , forment ensemble un groupement -O-CH₂-O- , leurs 10 formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit :
- par radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, on entend un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle;

- par radical alkenyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, on entend de préférence des radicaux de formule :

20

- par radical alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, on entend de préférence un radical de formule :



- par radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, on entend un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle;
- 30 par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome;
 - par radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié,
 - par radical alcoxy comportant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend par exemple, un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire ou ramifié, pentyloxy linéaire ou

ramifié, hexyloxy linéaire ou ramifié,

- par radical alkylthio comportant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend par exemple, un radical méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio linéaire ou ramifié, pentylthio linéaire ou ramifié, hexylthio linéaire ou ramifié,

- par radicaux $-(CH_2)_m-CX_3$, $-O-(CH_2)_m-CX_3$, $-S-(CH_2)_m-CX_3$, $-O-(CX_2)_m-CX_3$ et $-S-(CX_2)_m-CX_3$ dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3, on entend par exemple des 10 radicaux :

15 Le groupement de formule:

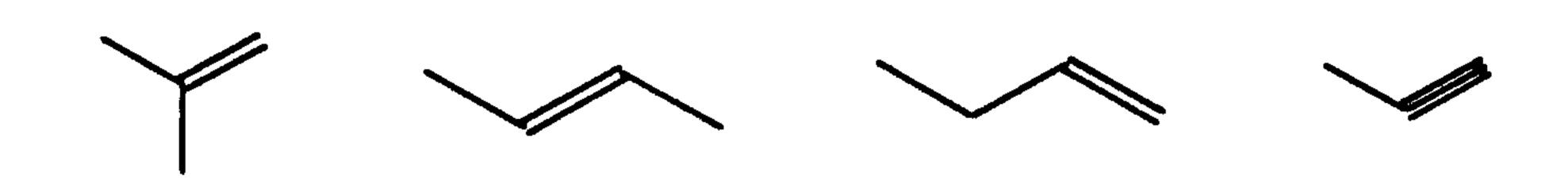
20

peut notamment représenter un groupement :

N-(2-chloropyrid-5-yl)-, N-(4-methyl-5-nitropyrid-2-yl)-,
N-(5-trifluoromethylpyrid-2-yl)-, N-(5-chloropyrid-2-yl)-,
N-(5-bromopyrid-2-yl)-, N-(5-nitropyrid-2-yl)N-(pyrid-4-yl)- ou N-(3,5--dichloropyrid-2-yl)-.

Les sels d'addition avec les bases minérales ou orga30 niques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les bases minérales tels que les sels de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine,
35 la N,N-diméthyléthanolamine, le tris(hydroxyméthyl) aminométhane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

Parmi les produits, objet de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R représente un radical cyclopropyle ou des 5 radicaux de formule :



10

A, B, E, R_1 , R_2 et R_3 ayant la signification indiquée cidessus ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

Parmi ces derniers, on peut citer plus particulièrement les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

A, B, E, R, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée,

20 ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou

organiques. Parmi ces derniers on retient plus particulièrement les

dérivés de formule (I) dans laquelle:

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, 25 R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical méthyle, un radical cyclopropyle, un radical méthoxy, un radical méthylthio, un radical -(CH₂)_m-CF₃, un radical -O-(CH₂)_m-CF₃, un radical

- 30 -S-(CH₂)_m-CF₃, -O-(CF₂)_m-CF₃, -S-(CF₂)_m-CF₃, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3, ou un groupement -CO-R₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical cyclopropyle, ou R₂ et R₃, forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-,
- 35 A, B, E et R ont la signification déjà indiquée, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques et tout particulèrement les derivés de formule (I) dans laquelle R représente un radical cyclo-

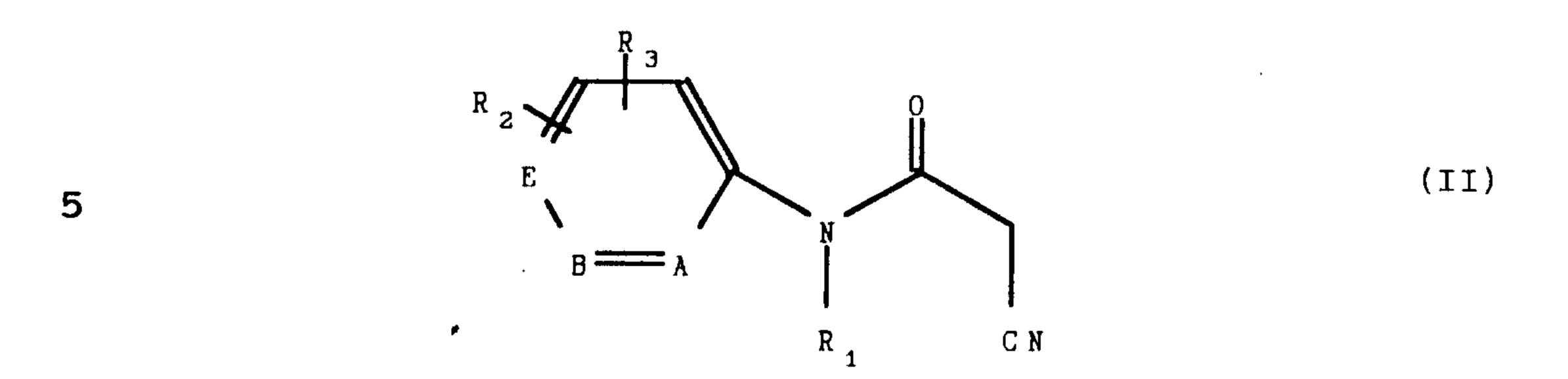
propyle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro, un radical méthyle, un radical trifluorométhyle, 5 A, B, et E ont la signification déjà indiquée, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

Parmi ces derniers, on retient tout particulièrement les dérivés de formule (I) dont les noms suivent :

- 10 N-(2-chloropyrid-5-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2propenamide,
 - 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(4-methyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-propenamide,
 - 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluoromethylpyrid-
- 15 2-yl)-2-propenamide,
 - N-(5-chloropyrid-2-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-propenamide,
 - N-(5-bromopyrid-2-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-propenamide,
- 20 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl)-2propenamide,
 - 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl)-2-propena-mide,
- 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(3,5-dichloropyrid-2-yl)-25 2-propenamide,

ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-propenamides tels que définis par la formule (I) ci-dessus, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :



dans laquelle A, B, E, R_1 , R_2 et R_3 ont la signification déjà indiquée, avec successivement de l'hydrure de sodium, si nécessaire en présence d'un catalyseur, puis avec le dérivé fonctionnel d'un acide de formule (III):

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et $R_{\rm A}$ a la 20 signification de R déjà indiquée, ou $R_{\rm A}$ représente un radical R dûment protégé, pour obtenir un produit de formule $(I_{\rm A})$:

dans laquelle A, B, E, R_A, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée, puis, le cas échéant, déprotège le produit de formule (I_A) ainsi obtenu dans lequel R_A représente un radi35 cal R dûment protégé, pour obtenir un produit de formule (I) correspondant, que l'on isole et si désiré salifie.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est

caractérisé en ce que :

- la réaction du produit de formule (II) avec l'hydrure de sodium est effectuée au sein d'un solvant organique anhydre tel que le tétrahydrofuranne ou le dichloromethane en présence si nécessaire d'un catalyseur capable de solvater l'hydrure de sodium, tel que l'imidazole,
 - la réaction avec le dérivé de formule (III) est effectuée de préférence au sein d'un solvant organique tel que le tétrahydrofuranne ou le dichlorométhane,
- 10 la réaction du dérivé de formule (III) peut être effectuée à basse température, par exemple entre -80°C et -50°C ou aux environs de 0°C ou encore à température ambiante vers 25°C,
 - le dérivé de formule (III) est de préférence un chlorure d'acide ou un fluorure d'acide. On peut citer par exemple le
- 15 fluorure de propynoyle qui peut être préparé par action de l'acide propiolique sur du fluorure de benzoyle suivi d'une distillation du milieu réactionnel,
 - le radical R peut être protégé par un groupement arylseleno tel qu'un groupement phenylseleno,
- 20 la déprotection peut être effectuée par oxydation au moyen d'un peroxyde tel que le peroxyde d'hydrogène en présence ou non d'un mélange de solvants organiques tel que le mélange methanol-dichloromethane.

L'invention a également pour objet une variante du 25 procédé de préparation des nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-propenamides tels que définis par la formule (I) ci-dessus, dans laquelle A, B, E, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée, et R représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, ainsi que de leurs sels, caracté-30 risé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (IV) :

the service of the services of

35

the control of the co

dans laquelle A, B, E, R, R_1 , R_2 et R_3 ont la signification déjà indiquée, avec une base forte pour obtenir le produit de formule (I) recherché, que l'on isole et si désiré salifie.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de 5 de l'invention, cette variante du procédé de préparation cidessus décrite est caractérisé en ce que la réaction du produit de formule (IV) avec la base forte est effectuée au reflux du mélange réactionnel.

Les produits de formule (I) présentent un caractère 10 acide. On peut avantageusement préparer les sels d'addition des produits de formule (I) en faisant réagir, en proportions sensiblement stoéchiométriques, une base minérale ou organique avec lesdits produits de formule (I). Les sels peuvent être préparés sans isoler les acides correspondants.

Les produits, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques. On note en particulier une remarquable activité anti-inflammatoire. Ils inhibent d'une part les phénomènes inflammatoires provoqués par des agents irritants, et d'autre part les réactions d'hypersensibilité retardée, en empéchant l'activation des cellules immunitaires par un antigène spécifique.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des nouveaux 2-25 cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I), ainsi que de leurs sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

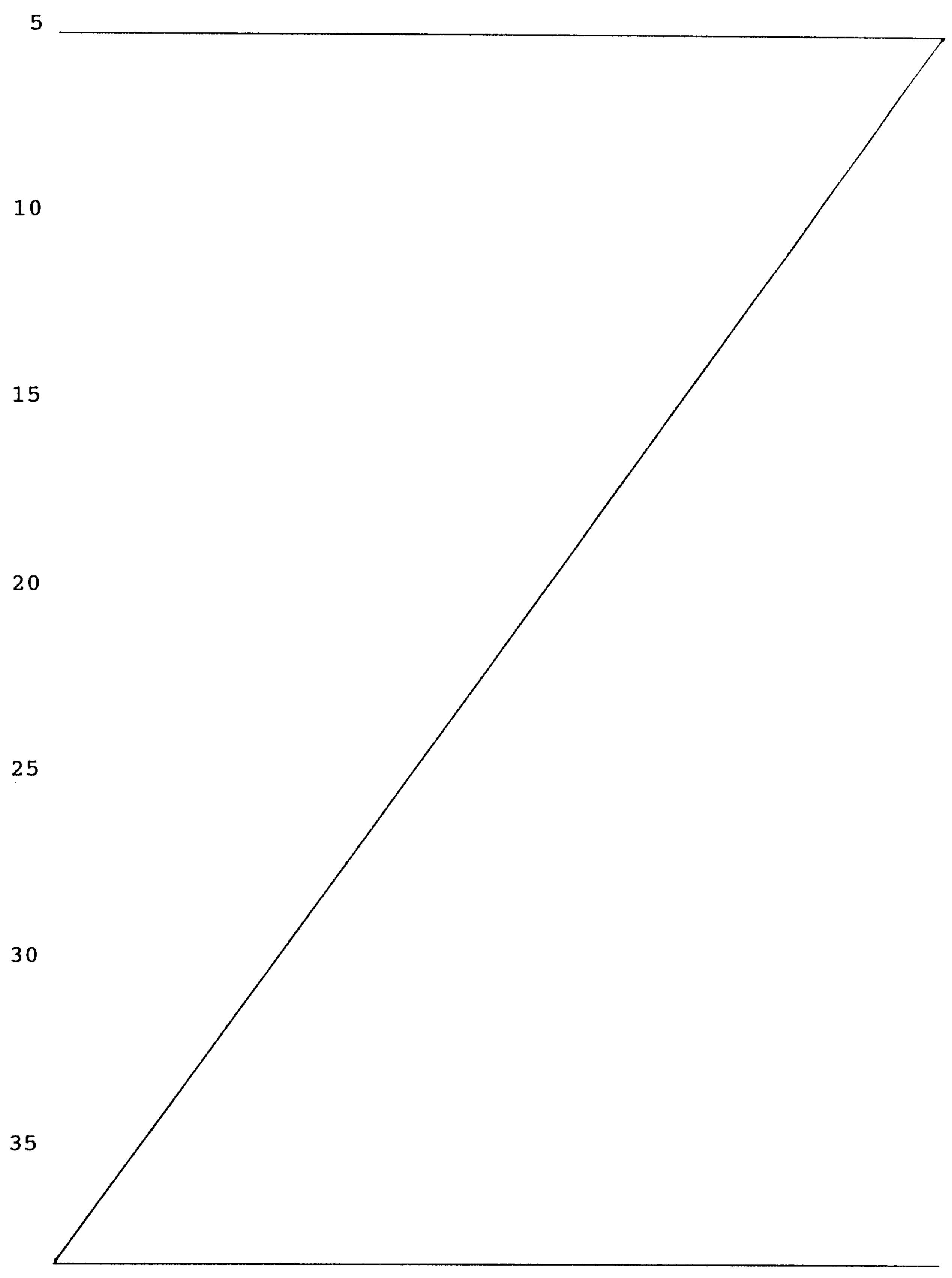
La présente invention vise en outre l'usage desdits nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la 30 formule (I) ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, pour la préparation de médicaments.

La présente invention a aussi également pour objet l'application à titre de médicaments des nouveaux 2-cyano-3- hydroxy-propenamides tels que définis par la formule générale (I), ainsi que de leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

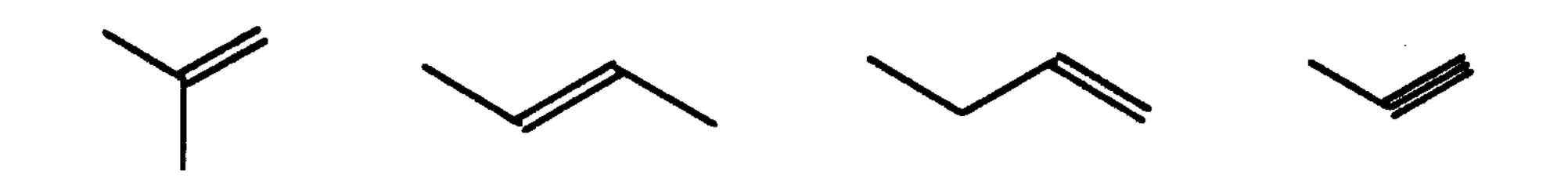
Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient

The state of the Constitution of the State o

notamment les médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I) dans laquelle R représente un radical cyclopropyle ou des radicaux de formule :



the contract of the property of the contract o



A, B, E, R₁, R₂ et R₃ ayant la signification déjà indiquée, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient plus particulièrement ceux répondant à la formule (I) cidessus dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

A, B, E, R, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée, 15 ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments préférés de l'invention, on retient tout particulièrement les produits de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radi-

- cal méthyle, R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un groupement -CN, un groupement -NO₂, un radical méthyle, un radical cyclopropyle, un radical méthoxy, un radical méthylthio, un radical -(CH₂)_m-CF₃, un radical -O-(CH₂)_m-CF₃, un
- radical $-S-(CH_2)_m-CF_3$, $-O-(CF_2)_m-CF_3$, $-S-(CF_2)_m-CF_3$, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3, ou un groupement $-CO-R_4$ dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical cyclopropyle, ou R_2 et R_3 , forment ensemble un groupement $-O-CH_2-O-$,
- 30 A, B, E et R ont la signification déjà indiquée, leurs formes tautomères ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables, et notamment les dérivés de formule (I) dont les noms suivent:
- N-(2-chloropyrid-5-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-35 propenamide,
 - 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(4-methyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-propenamide,
 - 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluoromethylpyrid-

- 2-yl)-2-propenamide,
- N-(5-chloropyrid-2-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-propenamide,
- N-(5-bromopyrid-2-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-5 propenamide,
 - 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-propenamide,
 - 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl)-2-propena-mide,
- 10 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy N-(3,5-dichloropyrid-2-yl) 2-propenamide,

ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Ces médicaments trouvent, par exemple, leur emploi dans 15 le traitement de l'arthrite rhumatoïde et des maladies inflammatoires chroniques d'origine immune ou non (greffes, transplantations d'organes, etc...).

La dose usuelle variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être par exemple, 20 de 0,1 mg à 200 mg par jour, par voie orale.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les bases pharmaceutiquement acceptables à titre de principe actif, éventuellement en 25 association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les bases pharma-ceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme

arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émul- 5 sifiants, les conservateurs.

Les produits de formule (II) peuvent être préparés par réaction d'un produit de formule (V) :

dans laquelle A, B, E, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée, avec de l'acide cyanoacétique en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de pentachlorure de phosphore au sein d'un solvant organique anhydre tel que le tetrahydrofuranne ou le dichloromethane. La réaction en présence de dicyclohexylcarbodiimide au sein de tetrahydrofuranne anhydre est appelée méthode A dans ce qui suit. La réaction en présence de pentachlorure de phosphore au sein de dichloromethane 25 anhydre est appelée méthode B dans ce qui suit.

Les produits de formule (IV) peuvent être préparés par réaction d'un produit de formule (V) tel que défini ci-dessus avec un chlorure d'acide de formule (VI) :

dans lequel R a la signification déjà indiquée selon un procédé analogue au procédé décrit dans la demande de brevet WO91/17748.

Le chlorure d'acide de formule (VI) peut être préparé au 5 départ de l'acide correspondant. L'acide peut lui-même être préparé selon des procédés décrits dans la littérature; on peut notamment citer la demande de brevet européen EP 326.107.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif, des 10 exemples de mise en oeuvre de l'invention.

PREPARATION DES PRODUITS DE DEPART

N-(2-chloropyrid-5-yl)-2-cyanoacetamide. (produit de départ de l'exemple 1)

On ajoute à 0°C sous agitation 5,95g d'acide cyanoacéti15 que et 14,44g de dicyclohexylcarbodiimide à 9g de 5-amino-2chloropyridine en solution dans 150 cm3 de tétrahydrofuranne.

Quand la réaction est complète, on filtre, évapore le
solvant, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène,
filtre et sèche sous pression réduite. On obtient 10,56g de
20 N-(2-chloropyrid-5-yl)-2-cyanoacetamide.

En opérant comme indiqué ci-dessus avec les modifications notées ci-après, on a préparé les produits suivants : N-(4-methyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide. (produit de départ de l'exemple 2)

On purifie le produit par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 60-40). On obtient le N-(4-methyl-5-nitropyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide avec un rendement de 51%.

N-(5-trifluorométhyl-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide.(produit de 30 départ de l'exemple 3)

En utilisant 1,2 équivalents d'acide cyanoacétique et 1,2 équivalents de dicyclohexyl carbodiimide on obtient le N-(5-trifluoromethyl-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide avec un rendement de 79%.

35 N-(5-chloro-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide.(produit de départ de l'exemple 4)

On opère avec 1 équivalent d'acide cyanoacétique et 1 équivalent de dicyclohexyl carbodiimide dans le chlorure de

méthylène au reflux. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle et obtient le N-(5-chloropyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide avec un rendement de 90%.

N-(5-bromo-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide. (produit de départ de l'exemple 5)

On mélange 0,22g d'acide cyanoacétique à 0,54g de pentachlorure de phosphore en solution dans 8cm3 de chlorure de méthylène pendant 1 minute puis chauffe 30 minutes au reflux la solution obtenue et effectue un balayage d'azote. On

- 10 ajoute 0,30g de 2-amino-5-bromopyridine et poursuit le reflux. Quand la réaction est terminée, on verse dans 4cm3 d'eau, agite pendant 30 minutes, filtre, sèche sous pression réduite et obtient 0,27g de N-(5-bromo-pyrid-2-yl)-2-cyano-acétamide.
- En opérant comme indiqué ci-dessus, on a préparé les produits suivants :

N-(5-nitro-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide . (produit de départ de l'exemple 6).

En utilisant au départ le 2-amino-5-nitro pyridine, on 20 obtient le N-(5-nitro-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide, avec un rendement de 42%.

N-(3,5-dichloro-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide. (produit de départ de l'exemple 8).

En utilisant au départ le 2-amino-3,5-dichloro-pyridine, 25 on obtient le N-(3,5-dichloro-pyrid-2-yl)-2-cyanoacétamide, avec un rendement de 29%.

EXEMPLE 1: 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(2-chloropyrid-5-yl) 2-propenamide.

On ajoute à 0°C sous agitation 3,21g d'hydrure de sodium 30 (à 80% dans l'huile) à 7g de N-(2-chloropyrid-5-yl)-2-cyano-acetamide dans 200cm3 de tétrahydrofuranne. On agite pendant 1 heure puis ajoute 48,6cm3 de chlorure cyclopropane carbonyle. Quand la réaction est terminée, on ajoute 1,251 d'eau, acidifie à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique à 35% et 35 maintient sous agitation pendant 30 minutes. On filtre le précipité obtenu et le lave à l'eau. On le triture dans l'acétate d'ethyle, le filtre, le sèche sous pression réduite et obtient 7,91g de produit attendu.

En opérant comme indiqué ci-dessus avec les modifications notées ci-après, on a préparé les produits suivants : EXEMPLE 2 : 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(4-méthyl-5-nityropyrid-2-yl) 2-propenamide.

Après cristallisation dans le mélange acétate d'ethyle/hexane, on obtient le produit attendu avec un rendement de 87%.

EXEMPLE 3: 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluoro-méthylpyrid-2-yl) 2-propenamide.

Après cristallisation dans le mélange acétate d'ethyle/ether de pétrole (eb:40'-60'), on obtient le produit attendu avec un rendement de 86%.

EXEMPLE 4: 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-chloropyrid-2-yl) 2-propenamide.

On utilise au départ de la réaction 2,4 équivalents d'hydrure de sodium et 1,2 équivalents de chlorure cyclopropane carbonyle. Après cristallisation dans l'acétate d'ethyle, on obtient le produit attendu avec un rendement de 91%.

20 EXEMPLE 5 : 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-bromopyrid-2-yl) 2-propenamide.

On utilise au départ de la réaction 2,4 équivalents d'hydrure de sodium, une quantité catalytique d'imidazole et 1,2 équivalents de chlorure cyclopropane carbonyle en opérant 25 à 25°C. Après trituration dans l'éther, filtration et

séchage sous pression réduite, on obtient le produit attendu avec un rendement de 83%.

EXEMPLE 6: 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl) 2-propenamide.

On utilise au départ de la réaction 2,4 équivalents d'hydrure de sodium, une quantité catalytique d'imidazole et 1,2 équivalents de chlorure cyclopropane carbonyle en opérant à 25°C. Après trituration dans l'éther, filtration et séchage sous pression réduite, on obtient le produit attendu 35 avec un rendement de 89%.

EXEMPLE 7: 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl) 2-propenamide.

On chauffe 90 minutes au reflux 1,5g d'acide 5-cyclo-

propyl isoxazol-4-carboxylique (préparé comme indiqué dans le brevet européen N° 326 107 A1) et 20 cm3 de chlorure de thionyle. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite avec entrainement au toluène. On dissout le chlorure d'acide résultant dans 10 cm3 de chlorure de méthylène et ajoute 1g de 4-amino pyridine en suspension dans 50cm3 de chlorure de méthylène. On ajoute 0,77g de pyridine puis agite à température ambiante pendant 90 minutes. On filtre le produit obtenu, le dissout dans 100 cm3 de méthanol et ajoute 10 2cm3 de triethylamine. On chauffe 1 heure au reflux le milieu réactionnel, le verse dans l'eau puis l'acidifie à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique concentré. On abandonne à 4°C pendant 16 heures, lave à l'eau le produit cristallisé obtenu, le sèche sous pression réduite et obtient 0,67g de 15 produit attendu (Rendt : 45%).

EXEMPLE 8: 2-cyano 3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(3,5-dichloro-pyrid-2-yl) 2-propenamide.

En opérant comme indiqué à l'exemple 1, on a préparé le produit attendu avec un rendement de 69%.

Les données spectrales, les rendements, les points de fusion, et les données analytiques pour les exemples 1 à 8 sont présentées dans le tableau I.

Exemple 9:

Des comprimés ont été préparés selon la formulation 25 suivante:

30 Exemple 10:

Des comprimés ont été préparés selon la formulation suivante:

						<u> </u>
		11c	×	13.45		19.18
		e & Ca	N	15.94	19.44	14.14
		Analys	H	3.82	4.20	3.39
			S	54.66	54.16	52.53
	HO HO	Formule Pds. Mol.		C ₁₂ H ₁₀ CIN- 3 ⁰ 2 263.69	C13H12N4O4 288.26	C13H10F3N-302
TABLEAU I	Ar H	¹ H RMN 5		CDC13 15.59[s,1H,O-H]; 8.51[d,J=2.5Hz,1H, Ar-H]; 8.00[s,dd,J=8.5Hz, 2.5Hz,2H,N-H,Ar- H];7.33[d,J=8.5Hz, 1H,Ar-H]; 2.14[m,1H, cyclopropyl-H]; 1.29[m,4H,cyclopro pyl-H].	. 14 . 14 . 38 . 38 . 38 . 38 . 38 . 39 . 39 . 39 . 39 . 39 . 39	C13 .38 [brs, 1H, Ar 50 [s, 1H, Ar 38 [brs, 1H, 22 [d, J=8.5 -H]; -H]; -H]; -H]; -H]; -H]; -H]; -H];
		IR cm-1		3280, 2195, 1560, 1515, 1455, 1275, 1110, 975, 885.	(3400-2000)br, 3250, 2210, 1630, 1495, 1330, 1095, 985, 765.	3395, 2205, 1635, 1580, 1520, 1395, 1325, 1125, 1075, 895.
		F°C		196-198	178	202-203 (decom- position)
	AI	Methode		∵ + ~	ט + ଝ	A + C
		Ar		7	O ₂ N	F3 C
		я×		r 1	~	~

'ABLEAU I (suite)

		45	7 7 7 3		
D C	X	· C T	2 2 2 2 3		
& Cal	N	5.94	3.64	35.43	. 33
a a		7	٦ ١ ا	70 70 70 70 70 70 70 70 70 70 70 70 70 7	8
Analy	H	3.8	ж ж ж	3.68	4.48
	ນ	54.66	46.78	52.56	62.87
Formule Pds. Mol.		C12H10CIN-302 263.69	C12H10BrN-302	C12H10N404 274.24	C12H11N3O2 229.24
¹ H RMN 6		DMSO-d ₆ 12.59[s,1H,N-H]; 8.24[m,2H,Ar-H]; 7.77[dd,J=9.0Hz, 2.5Hz,1H,Ar-H]; 2.5Hz,1H,Ar-H]; propyl-H]; 0.71[m,4H,cyclo-propyl-H];	DC13 3.00[br 36[d, J 07[m, 1 ropyl-H ropyl-H ropyl-H	MSO-d6 3.17[8, 07[d,J .07[d,J] .50[dd,J] .22[m,1] .22[m,1] .77[m,4]	MSO-d6 4.17 [br 3.51 [s, 53 [d, J 04 [d, J 25 [m, 1 25 [m, 1 ropy 1-H
IR cm-1		(3600-2800)br, 3385, 2180, 1590, 1555, 1505, 1405, 1370, 1280, 1000, 760.	(3300-1800)br, 3110, 2200, (1650-1530)br, 1145, 1005, 980, 770,	(3400-1850)br, 3360, 2195, 1630, 1600, 1545, 1490, 1340, 1300, 980, 885, 630.	(3600-2200)br, 3430, 2180, 1630, 1225, 1185, 1110, 985, 815.
F°C		223-225	202-203	163-165	>300
Methode		ບ + ∢	ပ + က	ပ + က	
Ar		CJ	Br	O ₂ N ₂ O	
Ε×		4	S	v	

- Company of the Co

'ABLEAU I (suite)

and the second of the second o

							:			
ΞX	Ar	Methode	F°C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN 5	Formule Pds. Mol.	An	nalyse	& Calc	
							S	H	Z	×
∞	C_1 N C_1	က + က	222-224	3080, 3005, 2190, 1630, 1525, 1430, 1405, 1220, 1105, 990, 885.	DMSO-d ₆ 13.76(br s,1H,OH); 9.50-11.0 (br s,1H,NH); 8.62(d,J=1.6Hz,1H,Ar-H); 8.42(d,1H,Aryl-H); 2.22(m,1H,cyclo-propyl-H); 0.88(m,4H,cyclo-propyl-H);	C ₁₂ H ₉ C ₁₂ N-3 ⁰ 2	48.34	3.04	14.09	23.79

ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES Procédés d'essai biochimique Essai 1

5 Oedème de carrageenan des pattes de rat (PO-R)

Une heure suivant l'administration par voie orale des composés à l'essai ou du véhicule témoin à des groupes de rats (n = 6-12, mâle CFHB, intervalle de poids 160-180 g) 1 mg de 10 carrageenan, dissous dans 0,2 ml de liquide physiologique, est injecté dans la patte arrière droite. Les pattes controlatérales reçoivent des injections de liquide physiologique témoin. Les réponses d'oedème des pattes sont contrôlées trois heures plus tard.

15

Essai 2

Hypersensibilité de type retardé d'oedème des pattes de souris (DTH-M)

20

Des groupes de souris (n = 8-10, mâle CD-1, intervalle de poids 25-30 g) sont sensibilisés par injection sous-cutanée de 1 mg de sérum albumine bovine méthylée (MBSA) dans des volumes de 0,2 ml de liquide physiologique/émulsion d'adju-25 vant complet de Freund (FCA). Les groupes témoins négatifs reçoivent des injections de liquide physiologique/émulsion FCA. Les réponses DTH d'oedème des pattes sont contrôlées vingt-quatre heures après l'épreuve de la patte arrière droite par 0,1 mg de MBSA dans des volumes de 0,05 ml de 30 liquide physiologique au jour sept suivant la sensibilisation.

Les pattes controlatérales reçoivent des injections de liquide physiologique témoin. Les composés à l'essai et les véhicules témoins sont administrés par voie orale chaque jour aux jours quatre, cinq, six et deux fois au jour sept, une heure avant et six heures après l'épreuve par MBSA.

Essai 3

L'hypersensibilité de type retardé d'oedème des pattes de rat (DTH-R)

5

Des groupes de rats (n = 8-12, mâle CFHB, intervalle 160-180 g) sont sensibilisés par injection sous-cutanée à la base de la queue avec des volumes de 0,1 ml de FCA. Les groupes témoins négatifs reçoivent une injection d'adjuvant incomplet de Freund. Les réponses DTH d'oedème des pattes sont contrôlées vingt-quatre heures après l'épreuve des pattes arrières droites par 0,4 mg d'antigène d'extrait de Mycobactérium tuberculosis dans 0,2 volume de liquide physiologique au jour sept après la sensibilisation. Les pattes controlatérales reçoivent des injections témoins de liquide physiologique.

Les composés à l'essai sont administrés par voie orale chaque jour aux jours quatre, cinq, six et deux fois au jour sept, une heure avant et six heures après l'épreuve antigénique.

20

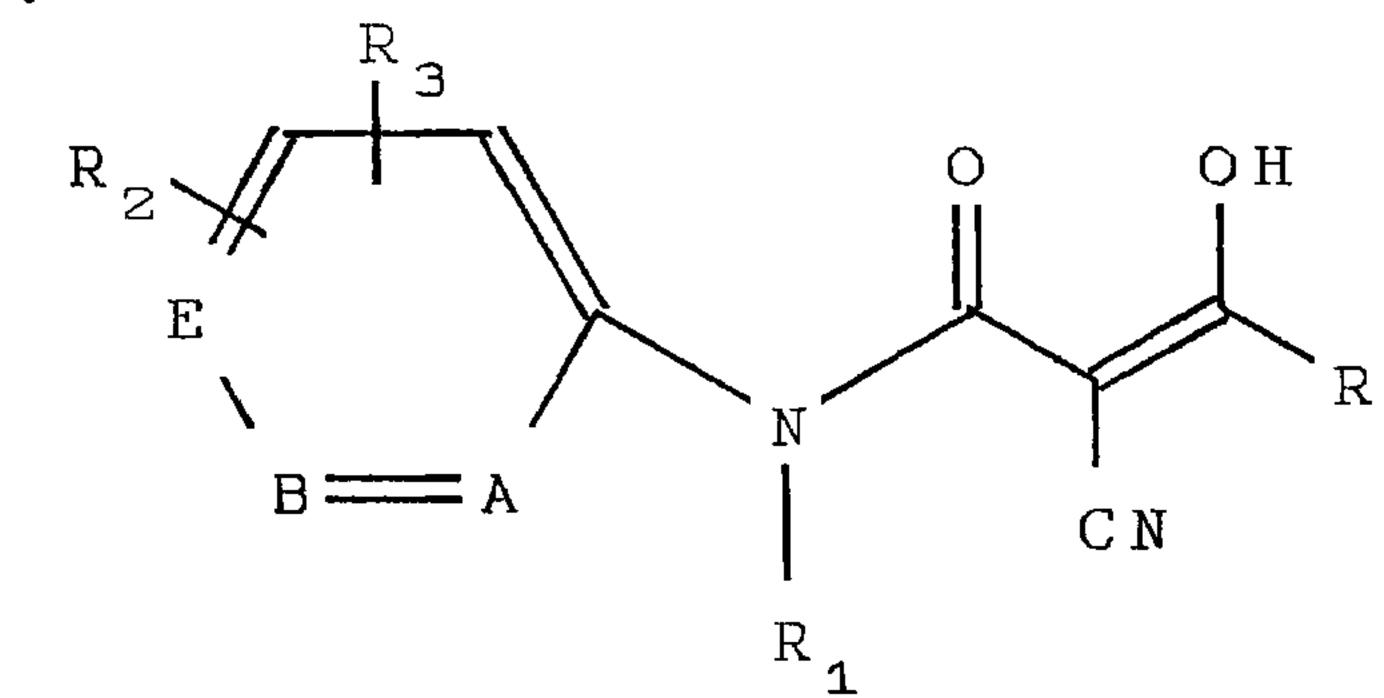
Les résultats de ces essais sont présentés dans le tableau II. Les doses sont données en unités mg/kg p.o.

TABLEAU II

	Exemple Essai 1		Essai	2	Essai 3		
	-	8		8		ૠ	
		inhibition	Dose	inhibition	Dose	inhibition	Dose
10	1	32	50	Toxique	100	71	50
				9	30	8	10
	2	10	50	7	100	48	50
	3	30	10	37	30	88	10
						40	3
	4	18	50	48	100	64	50
15	5	11	50	Toxique	100	Toxique	50
				4	30	66	10
	6	-6	50	27	100	67	50
	7	-43	50	22	100	18	50
	8	-15	50	9	100	21	50

REVENDICATIONS

1. 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule générale (I) :



10

30

dans laquelle:

- A, B et E représentent chacun un groupement = CH ou un atome d'azote, étant entendu que l'un au moins de A, B ou E représente un atome d'azote,
- R représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alkenyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, ou un radical alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₁ représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,
 - R2 et R3, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alcoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -(CH₂)_m-CX₃, un radical -O-(CH₂)_m-CX₃, un radical -S-(CH₂)_m-CX₃, un radical -O-(CX₂)_m-CX₃, un radical -S-(CX₂)_m-CX₃, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3 et X représente un atome d'halogène, ou un groupement -CO-R4 dans lequel R4 représente un atome d'hydrogène, un radical

alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone,

ou R₂ et R₃, forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

2. 2-cyano-3-hydroxy-propenamides, tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),

R représente un radical cyclopropyle, ou un des radicaux de formule:

10

20



A, B, E, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée dans la revendication 1, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

3. 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I) définie à la revendication 1, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, A, B, E, R, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée dans la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

- 4. 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I) définie à la revendication 2, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, A, B, E, R, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée dans la revendication 2, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
- 5. 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I) définie à la revendication 1, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),

R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical méthyle, un radical cyclopropyle, un radical méthoxy, un radical méthylthio, un radical -(CH₂)_m-CF₃, un radical -O-(CH₂)_m-CF₃, un radical -S-(CF₂)_m-CF₃, un radical -S-(CF₂)_m-CF₃, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 à 3, ou un groupement -CO-R₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical cyclopropyle, ou R₂ et R₃, forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-, A, B, E et R ont la signification déjà indiquée dans la revendication 1, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

6. 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I) définie à la revendication 2, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),

R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

10

20

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical méthyle, un radical cyclopropyle, un radical méthoxy, un radical méthylthio, un radical -(CH₂)_m-CF₃, un radical -O-(CH₂)_m-CF₃, un radical -S-(CF₂)_m-CF₃, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 à 3, ou un groupement -CO-R₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical cyclopropyle, ou R₂ et R₃, forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-,

- A, B, E et R ont la signification déjà indiquée dans la revendication 2, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
- 7. 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I) définie à la revendication 1, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),

R représente un radical cyclopropyle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro, un radical méthyle ou un radical trifluorométhyle, A, B, et E ont la signification déjà indiquée dans la revendication 1, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

8. N-(2-chloropyrid-5-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-propenamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

- 9. 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(4-methyl-5-nitropyrid-2-yl)-2propenamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
- 10. 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-trifluoromethyl-pyrid-2-yl)-2propenamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
- 11. N-(5-chloropyrid-2-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-propenamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
- 20 12. N-(5-bromopyrid-2-yl) 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-propenamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
 - 13. 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(5-nitropyrid-2-yl)-2-propenamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
 - 14. 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(pyrid-4-yl)-2-propenamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.

- 15. 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(3,5-dichloropyrid-2-yl) 2-propénamide, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques.
- 16. Procédé de préparation de nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I):

$$R_2$$
 E
 R_2
 R_3
 R_3
 R_4
 R_4

30

dans laquelle :

- A, B et E représentent chacun un groupement = CH ou un atome d'azote, étant entendu que l'un au moins de A, B ou E représente un atome d'azote,
- R représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alkenyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, ou un radical alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- 20 R₁ représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,
 - R2 et R3, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alcoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -(CH2)_m-CX3, un radical -O-(CH2)_m-CX3, un radical -S-(CH2)_m-CX3, un radical -S-(CX2)_m-CX3, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3 et X représente un atome d'halogène, ou un

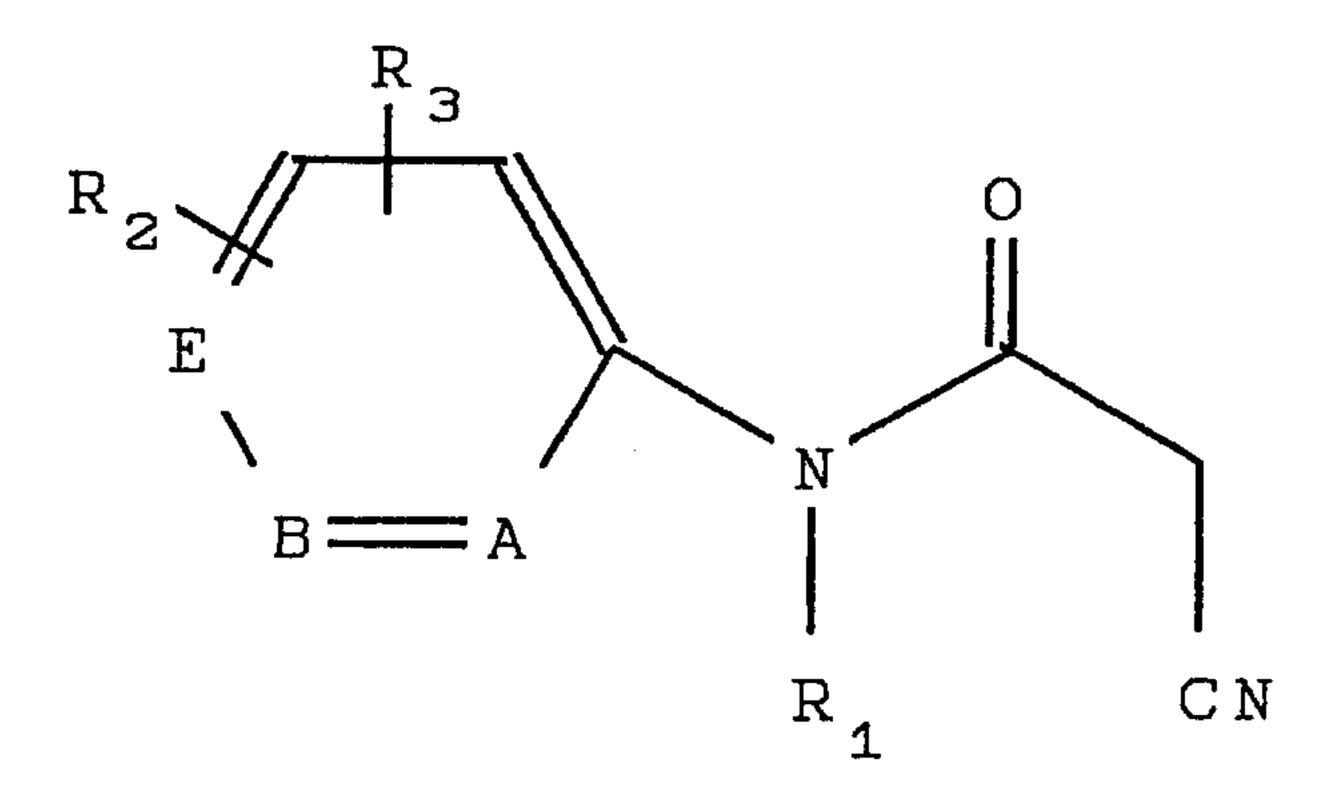
groupement -CO-R₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone,

ou R₂ et R₃, forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques;

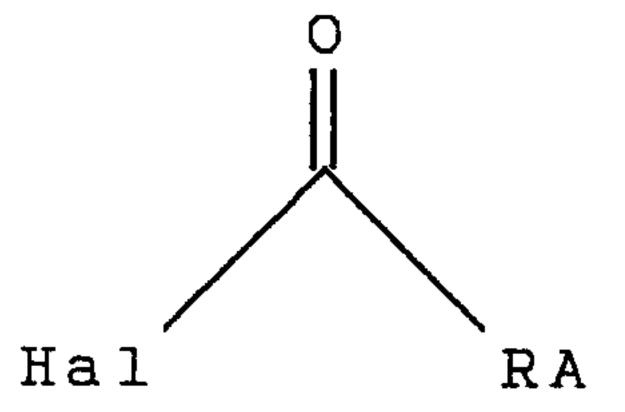
caractérisé en ce que:

soit l'on fait réagir un produit de formule (II):

10



dans laquelle A, B, E, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée ci-dessus, 20 avec de l'hydrure de sodium, puis avec le dérivé fonctionnel d'un acide de formule (III):



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_A à la signification de R déjà indiquée ci-dessus, ou R_A représente un radical R dûment protégé, pour obtenir un produit de formule (I_A):

$$R_2$$
 R_2
 R_3
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4

dans laquelle A, B, E, R₁, R₂, R₃ et R_A ont la signification déjà indiquée cidessus, puis, le cas échéant, déprotège le produit de formule (I_A) ainsi obtenu dans lequel R_A représente un radical R dûment protégé, pour obtenir un produit de formule (I) correspondant que l'on isole et que optionnellement on salifie;

- <u>soit</u> pour la préparation de 2-cyano-3-hydroxy-propenamides de formule (I) où R représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone et A, B, E, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée ci-dessus, ainsi que leurs sels d'additions pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales organiques, l'on fait réagir un produit de formule (IV):

20

10

dans laquelle A, B, E, R, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée cidessus, avec une base forte pour obtenir le produit de formule (I) recherché que l'on isole et que optionnellement on salifie.

- 17. Procédé de préparation selon la revendication 16, caractérisé en ce que la réaction du produit de formule (II) avec de l'hydrure de sodium est effectuée en présence d'un catalyseur.
- 18. Procédé de préparation selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce qu'on salifie le produit de formule (I) obtenu.

19. Procédé de préparation de nouveaux 2-cyano-3-hydroxy-propenamides répondant à la formule (I):

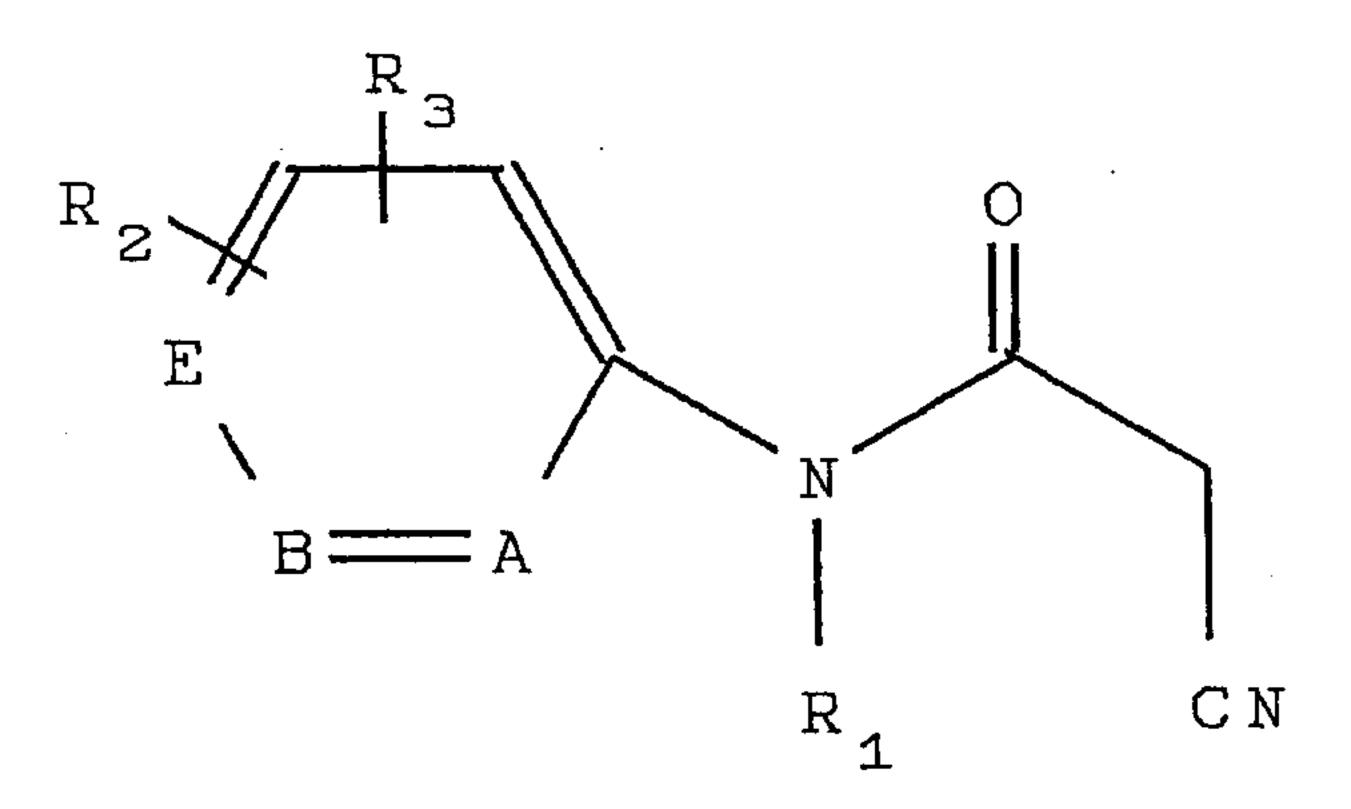
$$\begin{array}{c|c}
R_{2} & O & OH \\
\hline
R_{2} & O & OH \\
\hline
R_{3} & CN & R_{3}
\end{array}$$

10 dans laquelle:

20

- A, B, et E représentent chacun un groupement = CH ou un atome d'azote, étant entendu que l'un au moins de A, B ou E représente un atome d'azote,
- R représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alkenyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,
- R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alcoxy, linaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -(CH₂)_m-CX₃, un radical -(CH₂)_m-CX₃, un radical -S-(CH₂)_m-CX₃, un radical -O-(CX₂)_m-CX₃, un radical -S-(CX₂)_m-CX₃, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3 et X représente un atome d'halogène, ou un groupement -CO-R₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone,

- ou R₂ et R₃, forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques; caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II):

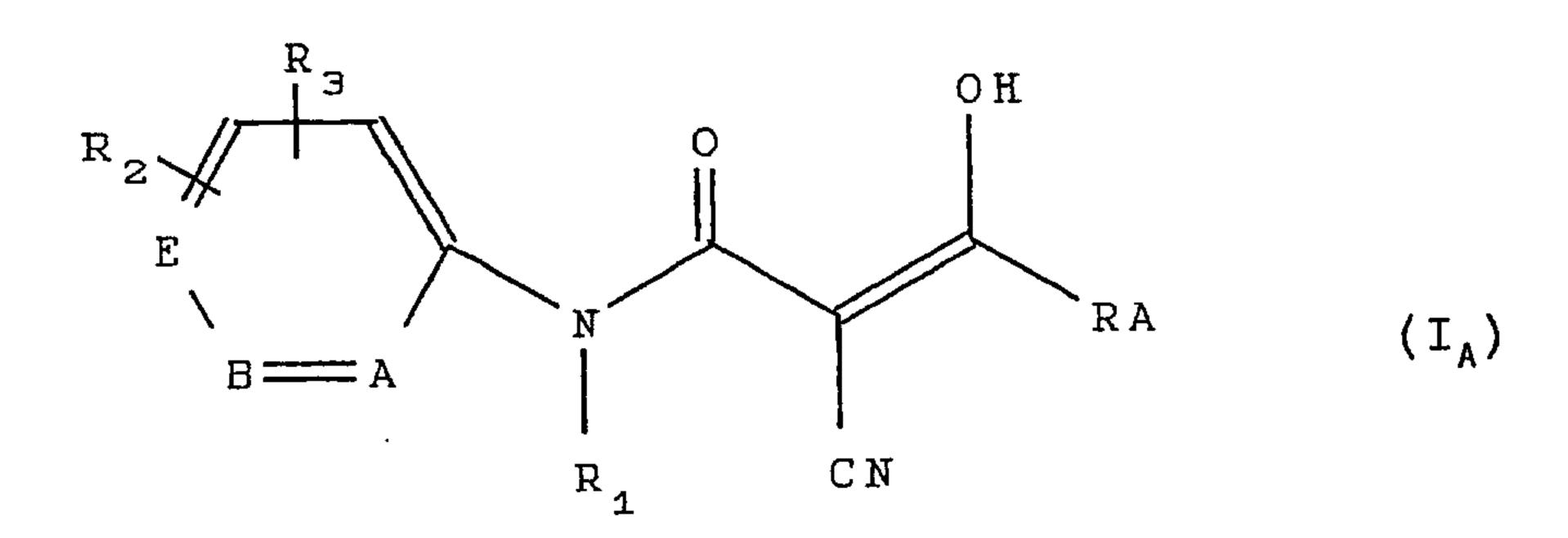


10

dans laquelle A, B, E, R, R₁, R₂ et R₃ ont la signification déjà indiquée cidessus, avec de l'hydrure de sodium, puis avec le dérivé fonctionnel d'un acide de formule (III):

20

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_A a la signification de R déjà indiquée ci-dessus, ou R_A représente un radical R dûment protégé, pour obtenir un produit de formule (I_A):



dans laquelle A, B, E, R₁, R₂, R₃ et R_A ont la signification déjà indiquée cidessus, puis, le cas échéant, déprotège le produit de formule (I_A) ainsi obtenu dans lequel R_A représente un radical R dûment protégé, pour obtenir un produit de formule (I) correspondant que l'on isole et optionnellement on salifie.

- 20. Procédé de préparation selon la revendication 19, caractérisé en ce que la réaction du produit de formule (II) avec l'hydrure de sodium est effectuée en présence d'un catalyseur.
- 21. Procédé de préparation selon la revendication 19 ou 20, caractérisé en ce qu'on salitie le produit de formule (I) correspondent.
- 10 22. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que:
 - la réaction du produit de formule (II) avec l'hydrure de sodium est effectuée au sein d'un solvant organique anhydre en présence d'un catalyseur,
 - la réaction avec le dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) est effectuée au sein d'un solvant organique anhydre,
 - la réaction avec le dérivé fonctionnel de l'acide de formue (III) est effectuée à basse température ou à température ambiante,
 - le dérivé fonctionnel de l'acide formule (III) est le chlorure d'acide ou le fluorure d'acide,
- 20 le radical R est protégé par un groupement arylséléno, et
 - la déprotection est effectuée par oxydation au moyen d'un péroxyde en présence ou non d'un solvant ou d'un mélange de solvants organiques.
 - 23. Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que:
 - la réaction du produit de formule (II) avec l'hydrure de sodium est effectuée au sein d'un solvant organique anhydre choisi dans le groupe constitué par le tétrahydrofuranne et le dichlorométhane en présence d'un catalyseur qui consiste en de l'imidazole,

- la réaction avec le dérivé fonctionnel de l'acide de formue (III) est effectuée au sein d'un solvant anhydre choisi dans le groupe constitué par le tétrahydrofuranne et le dichlorométhane,
- la réaction avec le dérivé fonctionnel de l'acide de formue (III) est effectuée à basse température ou à température ambiante,
- le dérivé fonctionnel de l'acide formule (III) est choisi parmi le chlorure d'acide et le fluorure d'acide,
- le radical R est protégé par un groupement phénylséléno, et
- la déprotection est effectuée par une oxydation au moyen du péroxyde 10 d'hydrogène en présence ou non d'un mélange de solvants organiques consistant en un mélange méthanol-dichlorométhane.
 - 24. Procédé pour la préparation des nouveaux 2-cyano-3-hydroxypropenamides répondant à la formule (I):

$$\begin{array}{c|c}
R_{2} & & & & & & & & & \\
R_{2} & & & & & & & & & \\
E & & & & & & & & & \\
E & & & & & & & & \\
E & & & & & & & & \\
E & & & & & & & \\
E & & & & & & & \\
E & & & & & & & \\
E & & & & & & & \\
E & & & & & & & \\
E & & \\
E$$

dans laquelle:

- A, B et E représentent chacun un groupement = CH ou un atome d'azote, étant entendu que l'un au moins de A, B ou E représente un atome d'azote,
- R représente un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone,
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone,
- R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement cyano, un groupement nitro, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical

cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical alcoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkylthio renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical -(CH₂)_m-CX₃, un radical -O-(CH₂)_m-CX₃, un radical -O-(CX₂)_m-CX₃, un radical -S-(CX₂)_m-CX₃, radicaux dans lesquels m représente un nombre entier compris entre 0 et 3 et X représente un atome d'halogène, ou un groupement -CO-R₄ dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone,

ou R₂ et R₃, forment ensemble un groupement -O-CH₂-O-, leurs formes tautomères, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques;

caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (IV):

20

30

dans laquelle A, B, E, R, R₁, R₂, et R₃ ont la signification déjà indiquée cidessus, avec une base forte pour obtenir le produit de formule (I) recherché et que l'on isole et qu'optionnellement on salifie.

- 25. Procédé de préparation selon la revendication 24, caractérisé en ce qu'on salitie le produit de formule (I) recherché.
- 26. Usage d'un ou plusieurs des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, pour la préparation d'un médicament pour l'inhibition de l'activité anti-inflammatoire.

- 27. Usage d'un ou plusieurs des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, pour la préparation d'un médicament pour l'inhibition de l'activité anti-inflammatoire.
- 28. Usage d'un 2-cyano-3-hydroxy-propenamide tel que défini à la revendication 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, pour la préparation d'un médicament pour l'inhibition de l'activité anti-inflammatoire.
- 29. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment <u>soit</u> au moins deux des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 1 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, <u>soit</u> au moins un des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 1 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 30. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment soit au moins deux des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 2 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, soit au moins un des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 2 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 30 31. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment <u>soit</u> au moins deux des 2-cyano-3-hydroxy-

propenamides définis à la revendication 3 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, soit au moins un des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 3 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 32. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment <u>soit</u> au moins deux des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 4 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, <u>soit</u> au moins un des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 4 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 33. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment soit au moins deux des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 5 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, soit au moins un des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 5 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 34. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment <u>soit</u> au moins deux des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 6 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, <u>soit</u> au moins un des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 6 ainsi que

de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 35. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment soit au moins deux des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 7 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, soit au moins un des 2-cyano-3-hydroxy-propenamides définis à la revendication 7 ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec les bases minérales ou organiques, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
 - 36. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins le produit défini à la revendication 8 ou son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 20 Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins le produit défini à la revendication 9 ou son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
 - 28. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins le produit défini à la revendication 10 ou son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 30 39. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins le produit défini à la revendication 11 ou

son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

40. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins le produit défini à la revendication 12 ou son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

•

- 10 renferme au moins le produit défini à la revendication 13 ou son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
 - 42. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins le produit défini à la revendication 14 ou son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 43. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins le produit défini à la revendication 15 ou son sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec une base minérale ou organique, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

