



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40573 (13) C2

(51) 7 C07D213/75, A61K31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2-ЦІАНО-3-ГІДРОКСИПРОПЕНАМІДУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(21) 94005036

(22) 04.01.1994

(24) 15.08.2001

(31) 9300083.4

(32) 05.01.1993

(33) GB

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

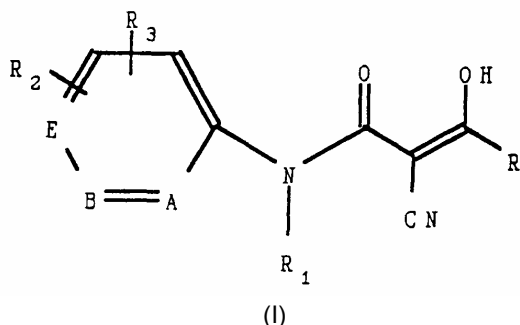
(72) Кюо Елізабет Анн, GB

(73) ХЬОХСТ МАРІОН РУССЕЛЬ, FR

(56) EP-A-0484223, 06.05.1992.

WO-A-9117748, 28.11.1991.

(57) 1. Производные 2-циано-3-гидроксипропенамида, отвечающие общей формуле (I):



в которой:

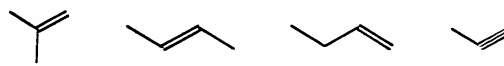
A, B и E каждый представляет собой группу =CH- или атом азота, причем следует иметь в виду, что как минимум один из A, B или E является атомом азота,

R представляет собой циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода, алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода,

R₁ представляет собой атом водорода, алкильный радикал, включающий от 1 до 3 атомов углерода, R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, алкилтионильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, радикал $-(CH_2)_m-CX_3$, радикал $-O-(CH_2)_m-CX_3$, радикал $-S-(CH_2)_m-CX_3$, радикал $-O-(CX_2)_m-CX_3$, радикал $-S-$

$-(CX_2)_m-CX_3$, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, а X представляет собой атом галогена или группу $-CO-R_4$, в которой R₄ представляет собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, или же R₂ и R₃ образуют вместе группу $-O-CH_2-O-$, их таутомерные формы, а также их аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями.

2. Производные 2-циано-3-гидроксипропенамида, отвечающие формуле (I) по п.1, отличающиеся тем, что в указанной формуле (I) R представляет собой циклопропильный радикал или же радикалы формулы:



A, B, E, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, а также их аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями.

3. Производные 2-циано-3-гидроксипропенамида, отвечающие формуле (I) по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что в указанной формуле (I) R₁ представляет собой атом водорода или метильный радикал, A, B, E, R, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, а также их аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями.

4. Производные 2-циано-3-гидроксипропенамида, отвечающие формуле (I) по любому из пп. 1, 2 или 3, отличающиеся тем, что в указанной формуле (I) R₁ представляет собой атом водорода или метильный радикал, R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом хлора или брома, цианогруппу, нитрогруппу, метильный радикал, циклопропильный радикал, метоксильный радикал, метилтионильный радикал, радикал $-(CH_2)_m-CF_3$, радикал $-O-(CH_2)_m-CF_3$, радикал $-S-(CH_2)_m-CF_3$, радикал $-O-(CF_2)_m-CF_3$, радикал $-S-(CF_2)_m-CF_3$, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, или группу $-CO-R_4$, в которой R₄ представляет собой атом водорода, метильный радикал, циклопропильный радикал, или же R₂ и R₃ образуют вместе группу $-O-CH_2-O-$, A, B, E и R имеют вышеуказанное значение, их таутомерные формы, а также их адди-

тивные соли с неорганическими или органическими основаниями.

5. Производные 2-циано-3-гидроксипропенамида, отвечающие формуле (I) по любому из пп. 1, 2, 3 или 4, **отличающиеся** тем, что в указанной формуле (I) R представляет собой циклопропильный радикал, R₁ представляет собой атом водорода или метильный радикал, R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом хлора или брома, нитрогруппу, метильный радикал, трифторметильный радикал, A, B и E имеют вышеуказанное значение, их таутомерные формы, а также их аддитивные соли с неорганическими и органическими основаниями.

6. Производные 2-циано-3-гидроксипропенамида, отвечающие формуле (I) по любому из пунктов с 1 по 5, имеющие следующие наименования:

2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(2-хлорпирид-5-ил)-2-пропенамид,

2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(4-метил-5-нитропирид-2-ил)-2-пропенамид,

2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-трифторметилпирид-2-ил)-2-пропенамид,

2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-хлорпирид-2-ил)-2-пропенамид,

2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-бромпирид-2-ил)-2-пропенамид,

2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-нитропирид-2-ил)-2-пропенамид,

2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(пирид-4-ил)-2-пропенамид,

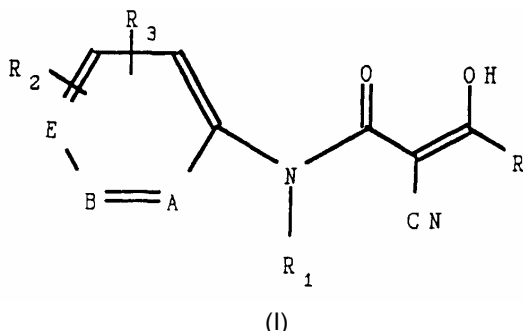
2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(3,5-дихлорпирид-2-ил)-2-пропенамид,

а также их аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями.

7. Соединения формулы (I) по п.1, а также их аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми основаниями в качестве лекарственного средства, обладающего противовоспалительной активностью.

8. Соединения формулы (I) по любому из пп.2-6, а также их аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми основаниями в качестве лекарственного средства, обладающего противовоспалительной активностью.

9. Способ получения производных 2-циано-3-гидроксипропенамида общей формулы (I):



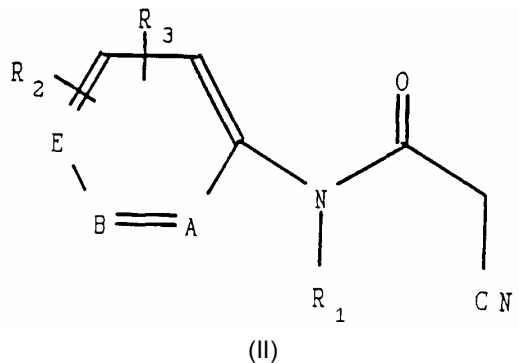
в которой:

A, B и E каждый представляет собой группу =CH- или атом азота, причем следует иметь в виду, что как минимум один из A, B или E является атомом азота,

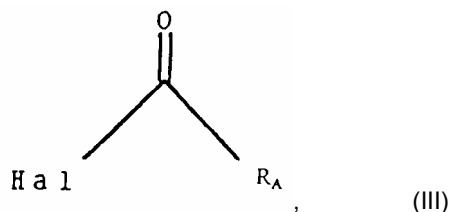
R представляет собой циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов уг-

лерода, алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода,

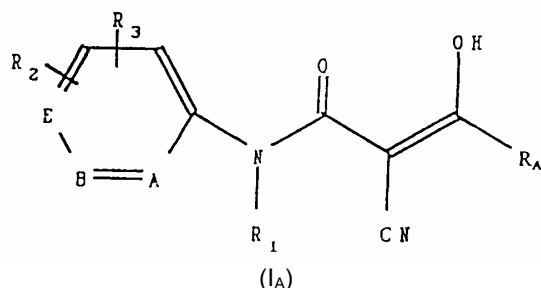
R₁ представляет собой атом водорода, алкильный радикал, включающий от 1 до 3 атомов углерода, R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, линейный или разветвленный алкоксильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, алкилтионильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, радикал -(CH₂)_m-CX₃, радикал -O-(CH₂)_m-CX₃, радикал -S-(CH₂)_m-CX₃, радикал -O-(CX₂)_m-CX₃, радикал -S-(CX₂)_m-CX₃, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, а X представляет собой атом галогена или группу -CO-R₄, в которой R₄ представляет собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, или же R₂ и R₃ образуют вместе группу -O-CH₂-O-, а также их солей, **отличающийся** тем, что соединение формулы (II):



в которой A, B, E, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, подвергают взаимодействию с гидридом натрия, при необходимости в присутствии катализатора, а затем с функциональным производным кислоты формулы (III):



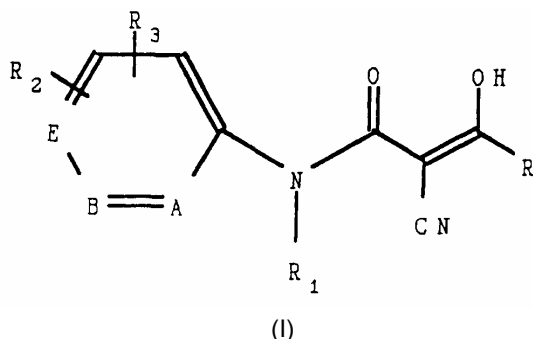
в которой Hal представляет собой атом галогена, а R_A имеет значение, указанное выше для R, или R_A является радикалом R, защищенным должным образом, для получения продукта формулы (I_A):



в которой А, В, Е, R_A, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, с возможностью устранения, при необходимости, защиты полученного таким образом продукта формулы (I_A), в котором R_A представляет собой защищенный должным образом радикал R, для получения соответствующего продукта формулы (I), который выделяют и, при желании, превращают в соль.

10. Способ по п. 9, **отличающийся** тем, что взаимодействие соединения формулы (II) с гидридом натрия осуществляют в безводном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан, в присутствии катализатора, такого как имидазол, взаимодействие с производным формулы (III) осуществляют предпочтительно в безводном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан, взаимодействие с функциональным производным кислоты формулы (III) осуществляют при низкой температуре или при комнатной температуре, функциональным производным кислоты формулы (III) может быть, например, хлорангидрид или фторангидрид кислоты, радикал R может быть защищен арилселеновой группой, такой как фенилселеновая группа, устранение защиты осуществляют окислением с помощью перекиси, такой как перекись водорода, в присутствии или в отсутствие растворителя, или в смеси органических растворителей, таких как смесь метанола и дихлорметана.

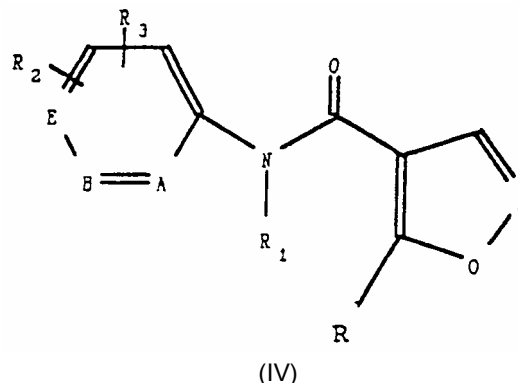
11. Способ получения производных 2-циано-3-гидроксипропенамида общей формулы (I):



в которой:

А, В и Е каждый представляет собой группу =СН- или атом азота, причем следует иметь в виду, что как минимум один из А, В или Е является атомом азота,

R представляет собой циклоалкильный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, R₁ представляет собой атом водорода, алкильный радикал, включающий от 1 до 3 атомов углерода, R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, линейный или разветвленный алкоксильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, алкилтионильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, радикал -(CH₂)_m-CX₃, радикал -O-(CH₂)_m-CX₃, радикал -S-(CH₂)_m-CX₃, радикал -O-(CX₂)_m-CX₃, радикал -S-(CX₂)_m-CX₃, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, а X представляет собой атом галогена или группу -CO-R₄, в которой R₄ представляет собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, или же R₂ и R₃ образуют вместе группу -O-CH₂-O-, а также их солей, **отличающийся** тем, что соединение формулы (IV):



в которой А, В, Е, R, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, вводят во взаимодействие с сильным основанием для получения целевого продукта формулы (I), который выделяют и, при необходимости, превращают в соль.

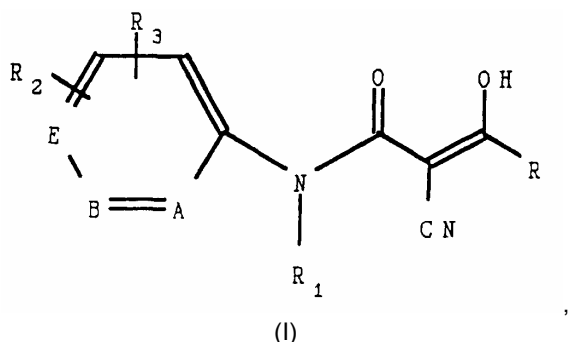
12. Фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительной активностью, содержащая активное начало и экципиенты, **отличающаяся** тем, что в качестве активного начала она содержит, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) или одну из его солей с фармацевтически приемлемым основанием по одному из пп. 1-6 в эффективном количестве.

Изобретение относится к производным 2-циано-3-гидроксипропенамида, их таутомерным формам и их солям, к способу их получения (и к варианту его осуществления), а также к фармацевтической композиции на их основе.

Из заявки на европейский патент EP-A-484223 и WO-A-91-17748 известны производные 2-циано-3-гидроксипропенамида.

Задача изобретения состоит в разработке новой группы соединений ряда 2-циано-3-гидроксипропенамида, которые обладали бы ценными биологическими свойствами.

Эта задача решается с помощью производных 2-циано-3-гидроксипропенамида общей формулы (I):



в которой:

- А, В и Е каждый представляют собой группу =CH- или атом азота, причем следует иметь в виду, что как минимум один из А, В или Е является атомом азота,

- R представляет собой циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, алкиленовый радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода, алкинильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода,

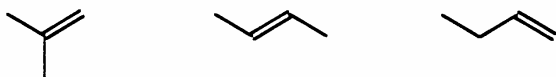
- R₁ представляет собой атом водорода, алкильный радикал, включающий от 1 до 3 атомов углерода,

- R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, галогенный атом, группу циано, группу нитро, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, линейный или разветвленный алкоксильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, алкилтионильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, радикал -(CH₂)_m-CX₃, радикал -O-(CH₂)_m-CX₃, радикал -S-(CH₂)_m-CX₃, радикал -O-(CX₂)_m-CX₃, радикал -S-(CX₂)_m-CX₃, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, а X представляет собой галогенный атом, или группу -CO-R₄, в которой R₄ представляет собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода, циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, или же R₂ и R₃ образуют вместе группу -O-CH₂-O-, их таутомерные формы, а также их добавляемые соли с неорганическими или органическими основаниями.

В общей формуле (I), а также в нижеследующем:

- под циклоалкильным радикалом, включающим от 3 до 6 атомов углерода, понимают циклопропильный, циклобутильный, цикlopентильный или циклогексильный радикал;

- под алкиленовым радикалом, включающим от 2 до 6 атомов углерода, понимают, в первую очередь, радикалы формулы:



- под алкинильным радикалом, включающим от 2 до 6 атомов углерода, понимают, в первую очередь, радикал формулы:



- под алкильным радикалом, включающим от 1 до 3 атомов углерода, понимают метильный, этильный, пропильный, изопропильный радикал;

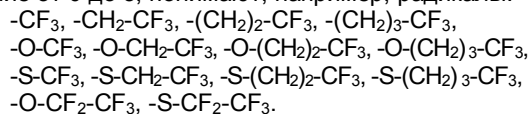
- под галогенным атомом понимают, в первую очередь, атом фтора, хлора, брома или йода, в первую очередь, атом фтора, хлора или брома;

- под алкильным радикалом, включающим от 1 до 6 атомов углерода, понимают, в первую очередь, метильный, этильный, пропильный, изопропильный, линейный или разветвленный бутильный, линейный или разветвленный пентильный, линейный или разветвленный гексильный радикал;

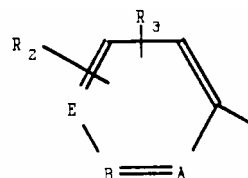
- под алкоксильным радикалом, включающим от 1 до 6 атомов углерода, понимают, например, метоксильный, этоксильный, пропоксильный, изопроксильный, линейный или разветвленный бутоксильный, линейный или разветвленный пентилоксильный, линейный или разветвленный гексилоксильный радикал;

- под алкилтионильным радикалом, включающим от 1 до 6 атомов углерода, понимают, например, метилтионильный, этилтионильный, пропилтионильный, изопропилтионильный, линейный или разветвленный бутилтионильный, линейный или разветвленный пентилтионильный, линейный или разветвленный гексилтионильный радикал;

- под радикалами -(CH₂)_m-CX₃, -O-(CH₂)_m-CX₃, -S-(CH₂)_m-CX₃, -O-(CX₂)_m-CX₃ и -S-(CX₂)_m-CX₃, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, понимают, например, радикалы:



Группа формулы:



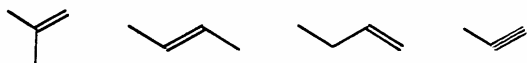
может также представлять группу:

N-(2-хлорпирид-5-ил)-, N-(4-метил-5-нитропирид-2-ил)-, N-(5-трифторметилпирид-2-ил)-, N-(5-хлорпирид-2-ил)-, N-(5-бромпирид-2-ил)-, N-(5-нитропирид-2-ил)-, N-(пирид-4-ил)- или N-(3,5-дихлорпирид-2-ил)-.

Добавляемыми солями с неорганическими или органическими основаниями могут быть, например, соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, кальция, магния или аммония. В числе органических оснований можно назвать метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, три(гидроксиметил)аминометан, этанолламин, пиридин, пиколлин, дигидрогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин, N-метилглюкамин.

Среди продуктов, являющихся предметом настоящего изобретения, можно назвать, в частности, производные, отвечающие вышеприведенной формуле (I), их соли, отличающиеся тем, что в

указанной формуле (I) R представляет собой циклопропильный радикал или же радикалы формулы:



A, B, E, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, а также их добавляемые соли с неорганическими или органическими основаниями.

Среди последних можно, в частности, назвать производные, отвечающие вышеприведенной формуле (I), отличающиеся тем, что в указанной формуле (I), R₁ представляет собой атом водорода или метильный радикал, A, B, E, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, а также их добавляемые соли с неорганическими или органическими основаниями.

Среди последних можно в первую очередь назвать производные формулы (I), в которой:

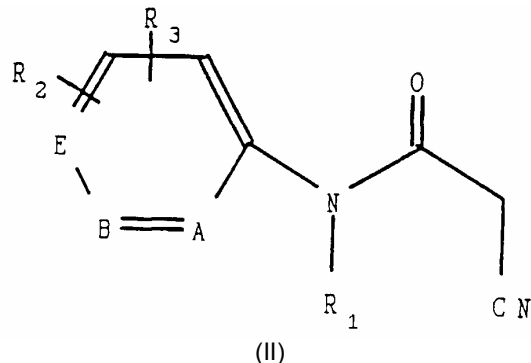
R₁ представляет собой атом водорода или метильный радикал, R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом хлора или брома, группу циано, группу нитро, метильный радикал, циклопропильный радикал, метоксильный радикал, метилтионильный радикал, радикал $-(CH_2)_m-CF_3$, радикал $-O-(CH_2)_m-CF_3$, радикал $-S-(CH_2)_m-CF_3$, $-O-(CF_2)_m-CF_3$, $-S-(CF_2)_m-CF_3$ -радикалы, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, или группу $-CO-R_4$, в которой R₄ представляет собой атом водорода, метильный радикал, циклопропильный радикал, или же R₂ и R₃ образуют вместе группу $-O-CH_2-O-$, A, B, E и R имеют вышеуказанное значение, их таутомерные формы, а также их добавляемые соли с неорганическими или органическими основаниями и, в первую очередь, производные формулы (I), в которой R представляет собой циклопропильный радикал, R₁ представляет собой атом водорода или метильный радикал, R₂ и R₃, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом хлора или брома, группу нитро, метильный радикал, трифторметильный радикал, A, B и E имеют вышеуказанное значение, их таутомерные формы, а также их добавляемые соли с неорганическими и органическими основаниями.

Среди последних можно в первую очередь назвать производные формулы (I), имеющие следующие наименования:

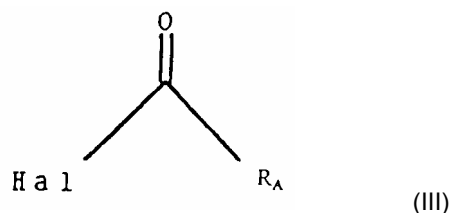
- N-(2-хлорпирид-5-ил) 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(4-метил-5-нитропирид-2-ил) -2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-трифторметилпирид-2-ил)-2-пропенамид;
- N-(5-хлорпирид-2-ил) 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-2-пропенамид;
- N-(5-бромпирид-2-ил) 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-нитропирид-2-ил)-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(пирид-4-ил)-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(3,5-дихлорпирид-2-ил)-2-пропенамид,

а также их добавляемые соли с неорганическими или органическими основаниями.

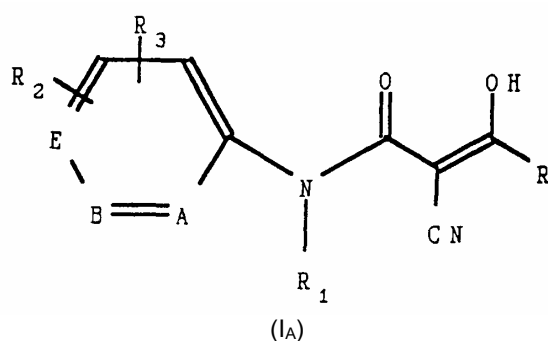
Предметом настоящего изобретения также является метод получения новых 2-циано-3-гидроксипропенамидов, таких как определенные выше в формуле (I), а также их солей, отличающийся тем, что продукт формулы (II):



в которой A, B, E, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, вводится последовательно в реакцию с гидридом натрия, при необходимости в присутствии катализатора, а затем с функциональным производным кислоты формулы (III):



в которой HaI представляет собой галогенный атом, а RA имеет указанное ранее значение R, или RA является радикалом R, защищенным должным образом, для получения продукта формулы (IA):



в которой A, B, E, RA, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения; с возможностью устранения, при необходимости, защиты полученного таким образом продукта формулы (IA), в котором RA представляет собой защищенный должным образом радикал R, для получения соответствующего продукта формулы (I), который выделяют и, при желании, превращают в соль.

В предпочтительных условиях внедрения изобретения указанный выше метод получения продуктов отличается тем, что:

- реакция продукта формулы (II) с гидридом натрия производится в безводном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан, при необходимости в присутствии катализатора, способного сольватировать гидрид натрия, такого как имидазол;

- реакция с производным формулы (III) производится предпочтительно в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан;

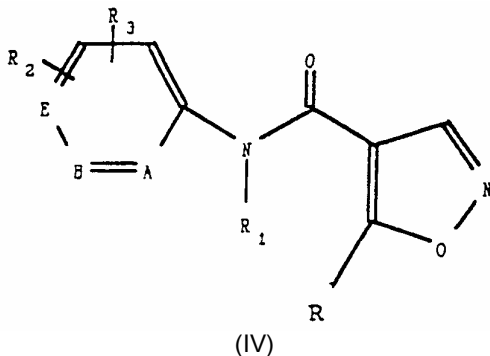
- реакция производного формулы (III) может производиться при низкой температуре, например от -80°C до -50°C , либо при температуре около 0° , или же при комнатной температуре (около $+25^{\circ}\text{C}$);

- производным формулы (III) является, в первую очередь, хлорангидрид или фторангидрид кислоты. В качестве примера можно назвать пропионилфторид, который может быть получен воздействием пропиоловой кислоты на бензоилфторид с последующей дистилляцией реакционной среды;

- радикал R может быть защищен арилселеновой группой, такой как фенилселеновая группа;

- устранение защиты может производиться окислением с помощью перекиси, такой как перекись водорода, в присутствии или без смеси органических растворителей, таких как смесь метанола и дихлорметана.

Предметом настоящего изобретения также является вариант метода получения новых 2-циано-3-гидроксипропенамидов, таких как определенные выше формулой (I), в которой A, B, E, R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, а R представляет собой циклоалкильный радикал, включающий от 3 до 6 атомов углерода, а также их солей, отличающихся тем, что продукт формулы (IV):



в которой A, B, E, R, R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, вводится в реакцию с сильным основанием для получения требующегося продукта формулы (I), который выделяют и, при необходимости, превращают в соль.

В предпочтительных условиях внедрения изобретения указанный вариант вышеописанного метода получения отличается тем, что реакция продукта формулы (IV) с сильным основанием производится при кипении реакционной среды.

Продукты формулы (I) кислые. Добавляемые соли продуктов формулы (I) преимущественно получают в результате реакции неорганического или органического основания с указанными продуктами формулы (I), в отношении, очень близ-

ком к стехиометрическому. Соли могут быть получены без выделения соответствующих кислот.

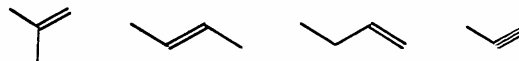
Продукты, являющиеся предметом настоящего изобретения, обладают весьма интересными фармакологическими свойствами. Отмечается, в частности, их исключительно высокая противовоспалительная активность. Они тормозят, с одной стороны, воспалительные явления, вызываемые раздражающими факторами, а с другой стороны - реакции замедленной сверхчувствительности, препятствуя активации иммунных клеток специфическим антигеном.

Указанные свойства иллюстрированы ниже, в экспериментальной части.

Перечисленные свойства оправдывают использование в качестве медикаментов новых 2-циано-3-гидроксипропенамидов, отвечающих общей формуле (I), а также их добавляемых солей с приемлемыми с фармацевтической точки зрения основаниями.

Предметом настоящего изобретения также является использование в качестве медикаментов 2-циано-3-гидроксипропенамидов, отвечающих общей формуле (I), а также их добавляемых неорганических и органических солей с приемлемыми с фармацевтической точки зрения основаниями.

Среди медикаментов, являющихся предметом настоящего изобретения, следует отметить, в частности, медикаменты, отличающиеся тем, что они состоят из новых 2-циано-3-гидроксипропенамидов, отвечающих формуле (I), в которой R представляет собой циклопропильный радикал или радикалы формулы:



A, B, E, R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, а также их добавляемые соли с приемлемыми с фармацевтической точки зрения неорганическими или органическими основаниями.

Среди медикаментов, являющихся предметом настоящего изобретения, следует отметить, в частности, медикаменты, отвечающие вышеприведенной формуле (I), в которой R_1 представляет собой атом водорода или метильный радикал, A, B, E, R, R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, а также их добавляемые соли с приемлемыми с фармацевтической точки зрения неорганическими или органическими основаниями.

Среди предпочтительных медикаментов настоящего изобретения следует в первую очередь отметить продукты формулы формулы (I), в которой R_1 представляет собой атом водорода или метильный радикал, R_2 и R_3 , одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, атом хлора или брома, группу -CN, группу -NO₂, метильный радикал, циклопропильный радикал, метоксильный радикал, метилтионильный радикал, радикал $-(\text{CH}_2)_m\text{-CF}_3$, радикал $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-CF}_3$, радикал $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-CF}_3$, $-\text{O}-(\text{CF}_2)_m\text{-CF}_3$, $-\text{S}-(\text{CF}_2)_m\text{-CF}_3$, радикалы, в которых m принимает целочисленное значение от 0 до 3, или группу -CO-R₄, в которой R₄ представляет собой атом водорода, метильный радикал, циклопропильный радикал, или же R_2 и R_3 образуют вместе группу -O-CH₂-O-, A, B, E и R

имеют вышеуказанное значение, их таутомерные формы, а также их добавляемые соли с приемлемыми с фармацевтической точки зрения неорганическими или органическими основаниями, в частности производные формулы (I), имеющие следующие наименования:

- N-(2-хлорпирид-5-ил) 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(4-метил-5-нитропирид-2-ил) -2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-тирифторметилпирид-2-ил)-2-пропенамид;
- N-(5-хлорпирид-2-ил) 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-2-пропенамид;
- N-(5-бромпирид-2-ил) 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(5-нитропирид-2-ил)-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(пирид-4-ил)-2-пропенамид;
- 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-N-(3,5-дихлорпирид-2-ил)-2-пропенамид,

а также их добавляемые соли с приемлемыми с фармацевтической точки зрения неорганическими или органическими основаниями.

Указанные медикаменты находят применение, например, при лечении ревматоидного артрита и хронических воспалительных болезней иммунного или неиммунного происхождения (при пересадках, трансплантациях органов и т.д.).

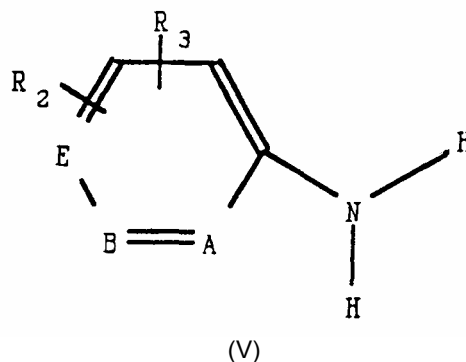
Обычно применяемые дозы могут, в зависимости от используемого препарата, от особенностей больного и от заболевания, составлять, например, от 0,1 до 200 мг в день при приеме внутрь.

Предметом настоящего изобретения также являются фармацевтические составы, включающие хотя бы одно из вышеуказанных производных или одну из его добавляемых солей с основаниями, приемлемыми с фармацевтической точки зрения для использования в качестве действующего начала.

На медикаментозном уровне производные, отвечающие формуле (I), а также их добавляемые соли с приемлемыми с фармацевтической точки зрения основаниями, могут вводиться в фармацевтические составы, предназначенные для применения внутрь или парентеральным путем.

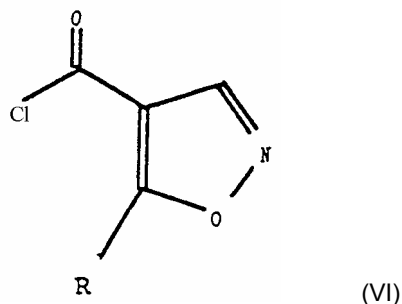
Указанные фармацевтические составы могут быть, например, твердыми или жидкими и иметь любую фармацевтическую форму, широко применяемую при лечении человека, как, например, простые или дражевидные таблетки, капсулы, гранулы, суппозитории, препараты для инъекций; они производятся обычными методами. Действующее начало (действующие начала) вводится (вводятся) в основы, обычно используемые при изготовлении фармацевтических составов, такие как тальк, аравийская камедь, лактоза, крахмал, стеарат магния, какао-масло, водные или безводные связующие, жиры животного или растительного происхождения, производные парафина, гликоли, различные увлажняющие, диспергирующие или эмульсионные агенты, консерванты.

Продукты формулы (II) могут быть получены в результате реакции продукта формулы (V):



в которой A, B, E, R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, с циануксусной кислотой в присутствии дициклогексилкарбодиимида или пентахлорида фосфора в безводном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан. Реакцию в присутствии дициклогексилкарбодиимида в безводном тетрагидрофуране называют далее методом А. Методом Б далее называют реакцию в присутствии пентахлорида фосфора в безводном дихлорметане.

Продукты формулы (IV) могут быть получены в результате реакции продукта формулы (V), описанного выше, с хлорангидридом кислоты формулы (VI):



в котором R имеет вышеуказанное значение, по методу, аналогичному методу, описанному в патентной заявке WO 91/17748.

Хлорангидрид кислоты формулы (VI) может быть получен с использованием на начальном этапе соответствующей кислоты. Сама кислота может быть получена по методам, описанным в специализированной литературе; в частности, можно назвать патентную заявку ЕЭС EP 326.107.

Приводимые далее примеры иллюстрируют применение изобретения, вместе с тем не ограничивая его.

Приготовление исходных продуктов

N-(2-хлорпирид-5-ил)-2-цианоацетамид (Исходный продукт Примера 1)

При температуре 0°C при взбалтывании добавляют 5,95 г циануксусной кислоты и 14,44 г дициклогексилкарбодиимида в 9 г 5-амино-2-хлорпиридина, растворенного в 150 см³ тетрагидрофурана. После завершения реакции смесь фильтруют, выпаривают растворитель, забирают остаток в метиленхлориде, фильтруют и высушивают при пониженном давлении. Таким образом получают 10,56 г N-(2-хлорпирид-5-ил)-2-цианоацетамида.

Выполняя операции как указано выше с нижеприведенными модификациями были получены следующие продукты:

N-(4-метил-5-нитропирид-2-ил)-2-цианоацетамид (Исходный продукт Примера 2)

Продукт очищают методом хроматографии на двуокиси кремния (элюант: гексан-этилацетат (60 : 40)). Таким образом получают N-(4-метил-5-нитропирид-2-ил)-2-цианоацетамид с выходом в 51 %.

N-(5-трифторметил-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид (Исходный продукт Примера 3)

Используя 1,2 эквивалента цианусусной кислоты и 1,2 эквивалента дициклогексилкарбодиимида, получают N-(5-трифторметил-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид с выходом в 79 %.

N-(5-хлор-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид (Исходный продукт Примера 4)

Операция выполняется с использованием 1 эквивалента цианусусной кислоты и 1 эквивалента дициклогексилкарбодиимида в метиленхлориде при температуре кипения. После выпаривания растворителя остаток забирают в этилацетате и получают N-(5-хлор-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид с выходом в 90 %.

N-(5-бром-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид (Исходный продукт Примера 5)

В течение 1 мин. смешивают 0,22 г цианусусной кислоты с 0,54 г пентахлорида фосфора, растворенного в 8 см³ метиленхлорида, после чего полученный раствор нагревают в течение 30 мин. до температуры кипения и выполняют азотную продувку. Затем добавляют 0,30 г 2-амино-5-бромпиридина и продолжают нагревание при температуре кипения. После завершения реакции смесь вливают в 4 см³ воды, взбалтывают в течение 30 мин., фильтруют, высушивают при пониженном давлении и получают 0,27 г N-(5-бром-пирид-2-ил)-2-цианоацетамида.

Действуя, как указано выше, были получены следующие продукты:

N-(5-нитро-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид (Исходный продукт Примера 6)

Используя на начальном этапе 2-амино-5-нитропиридин, был получен N-(5-нитро-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид с выходом в 42 %.

N-(3,5-дигидро-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид (Исходный продукт Примера 8)

Используя на начальном этапе 2-амино-3,5-дихлорпиридин, был получен N-(3,5-дигидро-пирид-2-ил)-2-цианоацетамид с выходом в 29 %.

Пример 1: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(2-хлорпирид-5-ил) 2-пропенамид

При температуре 0°C при взбалтывании добавляют 3,21 г 80-процентного масляного раствора гидроксида натрия в 7 г N-(2-хлорпирид-5-ил)-2-цианоацетамида в 200 см³ тетрагидрофурана. Затем взбалтывают в течение 1 ч и добавляют 48,6 см³ циклопропанкарбонилхлорида. После завершения реакции добавляют 1,25 л воды, подкисляют до pH = 1 добавлением 35-процентной хлористоводородной кислоты и выдерживают при взбалтывании в течение 30 мин. Полученный осадок фильтруют и промывают водой. Затем выполняют его тритирование в этилацетате, фильтрацию, высушивание при пониженном давлении, в результате чего получают 7,91 г целевого продукта.

Выполняя операции как указано выше с нижеприведенными модификациями были получены следующие продукты:

Пример 2: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(4-метил-5-нитропирид-2-ил) 2-пропенамид

В результате кристаллизации в смеси этилацетата и гексана получают целевой продукт с выходом в 87 %.

Пример 3: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(5-трифторметилпирид-2-ил) 2-пропенамид

В результате кристаллизации в смеси этилацетата и петролейного эфира (t_{кип} + 40-60°C) получают целевой продукт с выходом в 86 %.

Пример 4: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(5-хлорпирид-2-ил) 2-пропенамид

На начальном этапе реакции используют 2,4 эквивалента гидроксида натрия и 1,2 эквивалента циклопропанкарбонилхлорида. В результате кристаллизации в этилацетате получают целевой продукт с выходом в 91 %.

Пример 5: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(5-бромпирид-2-ил) 2-пропенамид

На начальном этапе реакции используют 2,4 эквивалента гидроксида натрия, каталитическое количество имидазола и 1,2 эквивалента циклопропанкарбонилхлорида, причем операция производится при температуре +25°C. После тритирования в эфире, фильтрации и высушивания при пониженном давлении получают целевой продукт с выходом в 83 %.

Пример 6: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(5-нитропирид-2-ил) 2-пропенамид

На начальном этапе реакции используют 2,4 эквивалента гидроксида натрия, каталитическое количество имидазола и 1,2 эквивалента циклопропанкарбонилхлорида, причем операция производится при температуре +25°C. После тритирования в эфире, фильтрации и высушивания при пониженном давлении получают целевой продукт с выходом в 89 %.

Пример 7: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(пирид-4-ил) 2-пропенамид

В течение 90 мин. нагревают до температуры кипения 1,5 г 5-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты, полученной как описано в патентной заявке ЕЭС № 326 107 A1) и 20 см³ тионилхлорида. Реакционную среду выпаривают при пониженном давлении с использованием толуола. Полученный хлорангидрид кислоты растворяют в 10 см³ метиленхлорида, после чего добавляют 1 г 4-аминопиридина, взвешенного в 50 см³ метиленхлорида. Затем добавляют 0,77 г пиридина, после чего взбалтывают при комнатной температуре в течение 90 мин. Полученный продукт фильтруют, растворяют в 100 см³ метанола и добавляют 2 см³ триэтиламина. Затем реакционную среду нагревают в течение 1 ч до температуры кипения, вливают ее в воду и подкисляют до pH = 1 путем добавления концентрированной хлористоводородной кислоты. После этого среду оставляют на 16 ч при температуре +4°C, полученный кристаллизованный продукт промывают водой, высушивают его при пониженном давлении, в результате чего получают 0,67 г целевого продукта с выходом в 45 %.

Пример 8: 2-циано 3-циклопропил-3-гидроксид-N-(3,5-дихлорпирид-2-ил) 2-пропенамид

Операции выполняются как указано в Примере 1, в результате чего получают целевой продукт с выходом в 69 %.

Спектральные данные, выходы, температуры плавления и аналитические данные для Примеров с 1 по 8 приводятся в Таблице 1.

Пример 9:

Были приготовлены таблетки, имеющие следующую формулу:

Соединение примера 1 20 мг
Основа для таблетки (дос-

точное количество) 150 см³
(Уточнение в отношении основы: лактоза, крахмал, тальк, стеарат магния).

Пример 10:

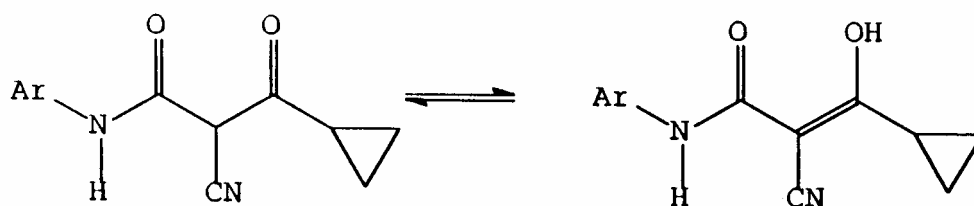
Были приготовлены таблетки, имеющие следующую формулу:

Соединение примера 2 20 мг

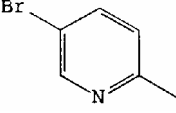
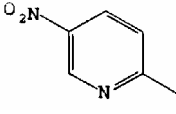
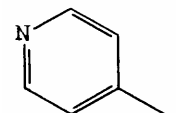
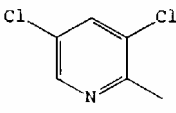
Основа для таблетки (дос-
точное количество) 150 см³

(Уточнение в отношении основы: лактоза, крахмал, тальк, стеарат магния).

Таблица 1



Пр.	Ar	Метод	Т _{пл} , °C	ИК см ⁻¹	¹ H ЯРМ β	Формула Мол. вес	Хим состав, % Calc			
							C	H	N	X
1		A+C	196-198	3280, 2195, 1560, 1515, 1455, 1275, 1110, 975 885.	CDCl ₃ 15.59 [s, 1H, O-H]; 8.51 [d, J=2.5Hz, 1H, Ar-H]; 8.00 [s, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz, 2H, N-H, Ar-H]; 7.33 [d, J=8.5Hz, 1H, Ar-H]; 2.14 [m, 1H, циклопропил-H]; 1.29 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ 263.69	54.66	3.82	15.94	13.45
2		A+C	178	(3400-2000)br, 3250, 2210, 1630, 2210, 1630, 1495, 1330, 1095, 985, 765.	DMCO-d ₆ 13.14 [brs, 1H, O-H]; 11.86 [vbrs, 1H, N-H]; 8.94 [s, 1H, Ar-H]; 8.22 [s, 1H, Ar-H]; 2.57 [m, 3H, Ar-Me]; 2.22 [m, 1H, циклопропил-H]; 0.79 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₄ 288.26	54.16	4.20	19.44	
3		A+C	202-203 (разложение)	3395, 2205, 1635, 1580, 1520, 1395, 1325, 1125, 1075, 895.	CDCl ₃ 15.38 [brs, 1H, O-H]; 8.60 [s, 1H, Ar-H]; 8.38 [brs, 1H, N-H]; 8.22 [d, J=8.5Hz, 1H, Ar-H]; 7.95 [d, J=8.5Hz, 1H, Ar-H]; 2.18 [m, 1H, циклопропил-H]; 1.29 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂ 297.23	52.53	3.39	14.14	19.18
4		A+C	223-225	(3600-2800) br, 3385, 2180, 1590, 1555, 1505, 1405, 1370, 1280, 1000, 760.	DMCO-d ₆ 12.59 [s, 1H, N-H]; 8.24 [m, 2H, Ar-H]; 7.77 [dd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1H, Ar-H]; 2.20 [m, 1H, циклопропил-H]; 0.71 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ 263.69	54.66 54.42	3.82 3.91	15.94 15.69	13.45

Пр.	Ar	Метод	Т _{пл} , °C	ИК см ⁻¹	¹ H ЯРМ β	Формула Мол. вес	Хим состав, % Calc			
							C	H	N	X
5		B+C	202-203	(3300-1800) br, 3110, 2200, (1650-1530) br, 1145, 1005, 980, 770, 720.	CDCl ₃ 13.00 [brs, 1H, N-H]; 8.36 [d, J=2Hz, 1H, Ar-H]; 8.07 [m, 2H, Ar-H]; 2.21 [m, 1H, циклопропил-H]; 0.79 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₂ H ₁₀ BrN ₃ O ₂ 308.14	46.78 46.63	3.27 3.33	13.64 13.19	25.93 25.71
6		B+C	163-165	(3400-1850) br, 3360, 2195, 1630, 1600, 1545, 1490, 1340, 1300, 980, 885, 630.	DMCO-d ₆ 13.17 [s, 1H, N-H]; 9.07 [d, J=3.0Hz, 1H, ArH]; 8.50 [dd, J=9.0Hz, 1H, Ar-H]; 8.38 [d, J=9.0Hz, 1H, Ar-H]; 2.22 (m, 1H, циклопропил-H); 0.77 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₄ 274.24	52.66 52.21	3.68 3.70	20.43 20.35	
7		D	>300	(3600-2200) br, 3430, 2180, 1630, 1225, 1185, 1110, 985, 815.	DMCO-d ₆ 14.17 [brs, 1H, O-H]; 13.51 [s, 1H, N-H]; 8.53 [d, J=7.0Hz, 2H, Ar-H]; 8.04 [d, J=7.0Hz, 2H, Ar-H]; 2.25 (m, 1H, циклопропил-H); -H]; 0.80 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ 229.24	62.87	4.48	18.33	
8		B+C	222-224	3080, 3005, 2190, 1630, 1525, 1430, 1405, 1220, 1105, 990, 885.	DMCO-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, циклопропил-H); 0.88 [m, 4H, циклопропил-H].	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ 296.12	48.34 48.47	3.04 3.18	14.09 13.89	23.79 23.68

Фармакологическое исследование продуктов изобретения

Методы биохимических тестов

Тест 1-ый

Отек ножек крысы (PO-R), вызванный каррагенином.

Через 1 час после введения внутрь тестируемых составов или контрольной основы группам крыс (количество = 6-12, самцы CFHB, вес: от 160 до 180 г) вводят в виде инъекции 1 мг каррагенина, растворенного в 0,2 мл физиологического раствора, в подушечки фаланг задней правой лапки. В противоположные лапки вводится контрольный физиологический раствор. Реакции отека лапок оцениваются по истечении трех часов.

Тест 2-ой

Отек ножек мыши (DTH-M) со сверхчувствительностью замедленного типа.

Группы мышей (количество = 8-10, самцы CD-1, вес: от 25 до 30 г) сенсibilизированы путем введения подкожно 1 мг метилированного сывороточного альбумина крупного рогатого скота (MBSA) в объеме 0,2 мл физиологического раствора комплексного стимулятора Фрэнда (FCA). Отрицательным контрольным группам вводится в виде инъекции физиологический эмульсионный раствор FCA. Реакции DTH отека лапок оцениваются по истечении 24 ч после введения в заднюю правую лапку 0,1 мг MBSA в объеме 0,05 мл физиологического раствора, которое производится на 7-ые сутки после сенсibilизации.

В противоположные лапки вводится контрольный физиологический раствор. Тестируемые составы и контрольная основа вводятся внутрь один раз в день на 4-ые, 5-ые и 6-ые сутки и два раза в день на 7-ые сутки, за 1 час до и через 6 часов после введения MBSA.

Тест 3-ий

Отек ножек крысы (DTH-R) со сверхчувствительностью замедленного типа.

Группы крыс (количество = 8-12, самцы CFHB, вес: от 160 до 180 г) сенсibilизированы путем введения подкожно в основание хвоста объемов 0,1 мл FCA. Отрицательным контрольным группам вводится в виде инъекции некомплексный стимулятор Фрэнда. Реакции DTH отека лапки оцениваются по истечении 24 ч после введения в заднюю правую лапку 0,4 мг антигенного экстракта микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* в 0,2 объема физиологического раствора, которое производится на 7-ые сутки после сенсibilизации. В противоположные лапки вводится контрольный физиологический раствор.

Тестируемые составы вводятся внутрь один раз в день на 4-ые, 5-ые и 6-ые сутки и два раза в день на 7-ые сутки, за 1 час до и через 6 часов после введения антигенного экстракта.

Результаты вышеописанных тестов приводятся в Таблице 2.

Дозировка приводится в единицах мг/кг веса.

Таблиця 2

Пример	Тест 1		Тест 2		Тест 3	
	% Ингибиров.	Доза	% Ингибиров.	Доза	% Ингибиров.	Доза
1	32	50	Токсич. 9	100 30	71 8	50 10
2	10	50	7	100	48	50
3	30	10	37	30	88 40	10 3
4	18	50	48	100	64	50
5	11	50	Токсич. 4	100 30	Токсич. 66	50 10
6	-6	50	27	100	67	50
7	-43	50	22	100	18	50
8	-15	50	9	100	21	50

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
