

(11) Patent numeris: **3766** (51) Int. Cl.⁵: **C07C 233/00**
C07D 213/00
(21) Paraiškos numeris: **IP1634** **C07D 237/00**
C07D 239/00
(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 20** **A61K 31/16**
A61K 31/44
(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27** **A61K 31/50**
A61K 31/505
(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9300083, 1993 01 05, GB**

(72) Išradėjas:

Elizabeth Anne Kuo, GB

(73) Patent savininkas:

ROUSSEL UCLAF, 35, Boulevard des Invalides, 75007 Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

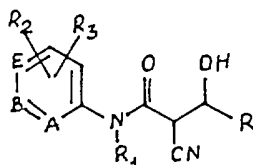
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji 2-cian-3-hidroksipropenamidai, jų gavimo būdas ir farmacinės kompozicijos

(57) Referatas:

Nauji 2-ciano-3-hidroksipropenamidai, kurių formulė (I):



(I).

kurioje A, B ir E yra = CH- grupė arba azoto atomas (viena iš šių grupių būtinai turi būti azoto atomas);
R yra cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus, alkenilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus arba alkinilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus;

R₁ yra vandenilis arba alkilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus;

LT 3766 B

R_2 ir R_3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilis, halogenai, nitrogrupė, cianogrupė, C_1 - C_6 -alkilas, C_3 - C_6 -cikloalkilas, C_1 - C_6 -alkoksigrupė, C_1 - C_6 -alkiltiogrupė, $-CO-R_4$ grupė (kurioje R_4 yra vandenilis C_1 - C_6 -alkilas arba C_3 - C_6 -cikloalkilas) arba viena iš šių grupių: $-(CH_2)_m-CX_3$, $-O-(CH_2)_m-CX_3$, $-S-(CH_2)_m-CX_3$, $-O-(CX_2)_m-CX_3$ ir $-S-(CX_2)_m-CX_3$ (kuriuose m 0, 1, 2 arba 3, o X yra halogenas); arba

R_2 ir R_3 kartu sudaro $-O-CH_2-O-$ grupę;

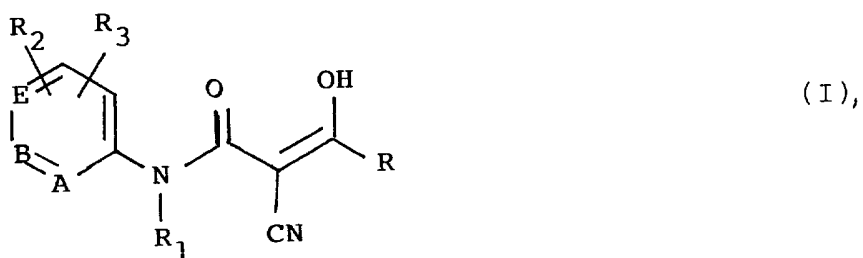
ir šių junginių adityvinės druskos su bazėmis pasižymi priešuždegiminiu aktyvumu ir gali būti panaudoti reumatinio artrito, imuninės arba neimuninės kilmės lėtinės uždegiminių ligų ir vėžio gydymui.

Šis išradimas skirtas naujiems 2-cian-3-hidroksipropenamidams, jų gavimo būdai, farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai, ir jų, kaip medikamentų, panaudojimui.

Iš publikuotos paraiškos Europos patentui EP-A 217 206 yra žinomas N-(4-trifluormetilfenil)-2-cian-3-hidroksikrotonamidas, pasižymintis imunomoduliacinėmis savybėmis, kuris yra siūlomas naudoti chroniškų homologiškų ligų bei autoimuninių susirgimų gydymui.

JAV patente Nr. 4 061 767 aprašytas 2-hidroksietiliden-cianacetanilido darinių panaudojimas vaistiniams preparatams, turintiems priešūždegiminį ir nuskausminantį veikimą, gauti.

Pagal vieną iš šio išradimo aspektų, mes siūlome junginius, kurių bendra formulė (I):



kurioje

A, B ir E, kiekviena yra =CH- grupė arba azoto atomas, su sąlyga, kad bent viena iš A, B arba E yra azoto atomas;

R yra cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus, alkenilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus, arba alkinilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus;

R_1 yra vandenilis arba alkilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus;

R_2 ir R_3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas, halogeno atomas, nitrogrupė, cianogrupė, linijinės arba šakotos grandinės alkilo grupė, turinti 1-6 anglies atomus, cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus, linijinės arba šakotos grandinės alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, linijinės arba šakotos grandinės alkiltiogrupė, turinti 1-6 anglies atomus, $-\text{CO}-R_4$ grupė (kurioje R_4 yra vandenilio atomas, linijinės arba šakotos grandinės alkilo grupė, turinti 1-6 anglies atomus, arba cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus), arba grupė, pasirinkta iš $-(\text{CH}_2)_m-\text{CX}_3$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CX}_3$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{CX}_3$, $-\text{O}-(\text{CX}_2)_m-\text{CX}_3$ ir $-\text{S}-(\text{CX}_2)_m-\text{CX}_3$ (kuriose m yra 0, 1, 2 arba 3, o X yra halogeno atomas); arba R_2 ir R_3 kartu sudaro $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ grupę]; ir jų bazinėms adityvinėms druskoms.

Savaime aišku, kad išradimas apima visas (I) formulės junginių tautomerines formas.

Čia panaudotas terminas "alkilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus" reiškia metilo, etilo, propilo ir izopropilo grupes.

Čia panaudotas terminas "alkilo grupė, turinti 1-6 anglies atomus" reiškia, pavyzdžiui, metilo, etilo, propilo arba izopropilo grupę arba linijinę arba šakotą butilo, pentilo arba heksilo grupę.

Čia panaudotas terminas "cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus" reiškia ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo grupę.

Čia panaudotas terminas "alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus" reiškia, pavyzdžiui, metoksi-, etoksi-, propoksi-

si- arba izopropoksigrupę, arba linijinės arba šakotos grandinės butoksi-, pentiloksi- arba heksiloksigrupę.

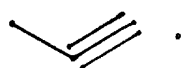
Čia panaudotas terminas "alkiltiogrupė, turinti 1-6 anglies atomus" reiškia, pavyzdžiui, metiltio-, etiltio-, propiltio- arba izopropiltiogrupę, arba linijinės arba šakotos grandinės butiltio-, pentiltio- arba heksiltiogrupę.

Čia panaudotas terminas "halogeno atomas" apima fluoro, chloro, bromo arba jodo atomus, ir pirmenybė teikiama fluoro, chloro arba bromo atomui.

Čia panaudotas terminas "alkenilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus" reiškia grupę, kurios formulė:

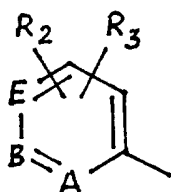


Terminas "alkinilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus" visų pirma reiškia grupę, kurios formulė



Radikalų $-(CH_2)_m-CX_3$, $-O-(CH_2)_m-CX_3$, $-S-(CH_2)_m-CX_3$, $-O-(CX_2)_m-CX_3$ ir $-S-(CX_2)_m-CX_3$ pavyzdžiais gali būti: $-CF_3$, $-(CH_2)-CF_3$, $-(CH_2)_2-CF_3$, $-(CH_2)_3-CF_3$; $-O-CF_3$, $-O-CH_2-CF_3$, $-O-(CH_2)_2-CF_3$, $-O-(CH_2)_3-CF_3$; $-S-CF_3$, $-S-(CH_2)-CF_3$, $-S-(CH_2)_2-CF_3$, $-S-(CH_2)_3-CF_3$; $-O-(CF_2)-CF_3$, $-S-CF_2-CF_3$.

Grupė, kurios formulė:

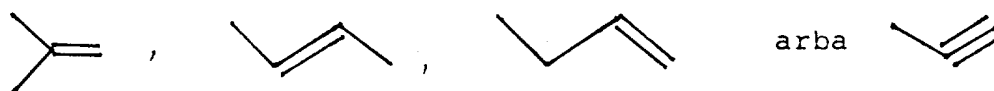


apima, pavyzdžiui, tokias grupes:

N-(2-chloropirid-5-il)-, N-(4-metil-5-nitropirid-2-il)-, N-(5-trifluormetilpirid-2-il)-, N-(5-chlorpirid-2-il)-, N-(5-brompirid-2-il)-, N-(5-nitropirid-2-il)-, N-(pirid-4-il)- ir N-(3,5-dichlorpirid-2-il)-grupės.

Bazinės adityvinės druskos gali būti druskos su neorganinėmis arba organinėmis bazėmis, pavyzdžiui, druskos, sudarytos su mineralinėmis bazėmis, tokiomis kaip natrio, kalio, ličio, kalcio, magnio ir amonio druskos, arba druskos, sudarytos su organinėmis bazėmis, tokiomis kaip metilaminas, propilaminas, trimetilaminas, dietilaminas, trietilaminas, N,N-dimetiletanolaminas, tris(hidroksimetil)aminometanas, etanolaminas, piridinas, pikolinas, dicikloheksilaminas, morfolinas, benzilaminas, prokainas, lizinas, argininas, histidinas ir N-metilglukaminas.

Tinkamesni išradime siūlomi junginiai yra tokie, kuriuose R yra ciklopropilo grupė, arba grupė, kurios formulė



o A, B, E, R₁, R₂ ir R₃ turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Dar tinkamesni yra tokie išradime siūlomi junginiai, kuriuose R₁ yra vandenilis arba metilo grupė; o R, A, B, E, R₂ ir R₃ turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Labai tinkami yra tokie išradime siūlomi junginiai, kuriuose R₁ yra vandenilio atomas arba metilo grupė; R₂ ir R₃, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, kiekvienas yra vandenilis, chloras arba bromas, arba cianogrupė, nitrogrupė, metilas, ciklopropilas, metoksi- arba metiltiogrupė, arba -CO-R₄ grupė (kurioje R₄ yra vandenilio atomas, metilo grupė arba ciklopro-

pilogrupė), arba $-(\text{CH}_2)_m-\text{CF}_3$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CF}_3$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{CF}_3$, $-\text{O}-(\text{CF}_2)_m-\text{CF}_3$ arba $-\text{S}-(\text{CF}_2)_m-\text{CF}_3$ (kur m yra 0, 1, 2 arba 3); arba R_2 ir R_3 kartu sudaro grupę $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; o A, B ir E turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Dar labiau tinkami yra tokie šio išradimo junginiai, kuriuose R yra ciklopropilo grupė; R_1 yra vandenilio atomas arba metilo grupė; R_2 ir R_3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilis, chloras arba bromas arba metilo, nitro- arba trifluormetilo grupės; A, B ir E turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Ypatingai tinkami yra šie junginiai:

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(2-chloropirid-5-il)-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(4-metil-5-nitropirid-2-il)-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-trifluorometil-pirid-2-il)-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-chloropirid-2-il)-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-bromopirid-2-il)-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-nitropirid-2-il)-2-propenamidas;

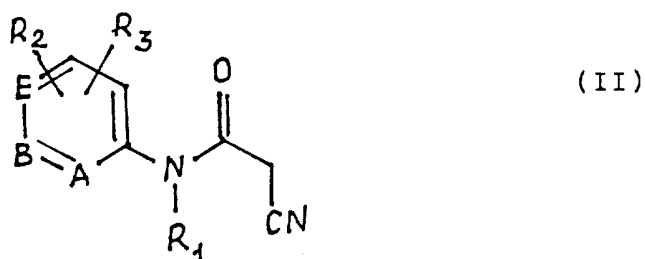
2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(pirid-4-il)-2-propenamidas;

ir jų bazinės adityvinės druskos.

Junginiai pagal išradimą gali būti pagaminti, pavyzdžiui, toliau duodamais būdais; šie būdai taip pat įeina į išradimo apimtį.

Aukščiau aprašytos (I) formulės junginiai gali, pavyzdžiui, būti pagaminti

a) veikiant junginį, kurio formulė (II):



(kurioje A, B, E, R₁, R₂ ir R₃ turi aukščiau aprašytas reikšmes) natrio hidridu (kur reikia, esant katalizatoriui), o po to veikiant šios reakcijos produktą junginiu, kurio formulė (III):



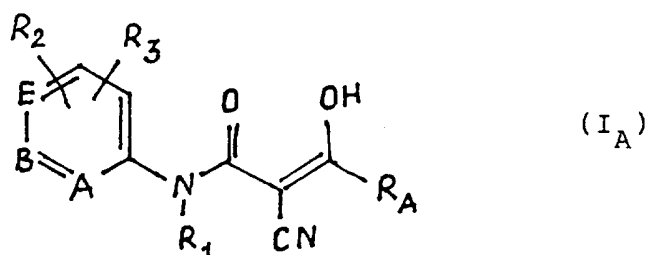
(kur Hal yra halogeno atomas, o R turi aukščiau nurodytas reikšmes); arba

b) veikiant aukščiau aprašytos (II) formulės junginį junginiu, kurio formulė (III_A):



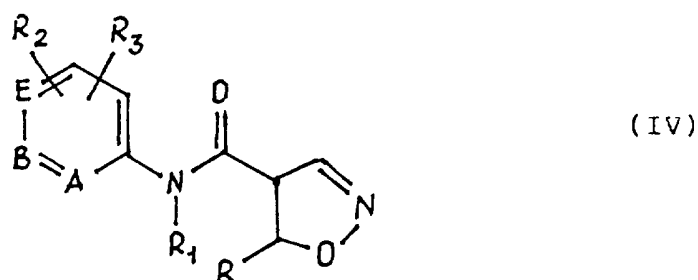
(kur Hal yra halogeno atomas, o R_A yra aukščiau aprašyta R grupė, turinti dar ir apsauginę grupę); reakcijoje gaunamas jungi-

nys, kurio formulė (I_A):



(kurioje R_A, A, B, E, R₁, R₂ ir R₃ turi aukščiau aprašytas reikšmes), po to atskeliama apsauginė grupė, ir gaunamas (I) formulės junginys, kuriame R turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Aukščiau aprašytos (I) formulės junginiai, kuriuose R yra cikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, gali būti gauti dar ir veikiant junginį, kurio formulė (IV):



kurioje A, B, E, R₁, R₂, R₃ ir R turi aukščiau aprašytas reikšmes, stipria baze.

Bet kurio iš aukščiau aprašytų būdų atveju, jeigu pageidaujama, taip gautas (I) formulės junginys gali būti po to paverstas jo bazine adityvine druska įprastais metodais.

Reakciją tarp (II) formulės junginio ir natrio hidrido geriausia atlikti, esant bevandeniam organiniam tirpikliui, tokiam kaip tetrahidrofuranas arba dichlormetanas, ir, jeigu reikia, esant katalizatoriui, kuris sugeba solvatuoti natrio hidridą, tokiam, kaip, pavyzdžiui, imidazolas.

(II) formulės junginio ir natrio hidrido reakcijos produkto sąveiką su (III) arba (III_A) formulės junginiu geriausia

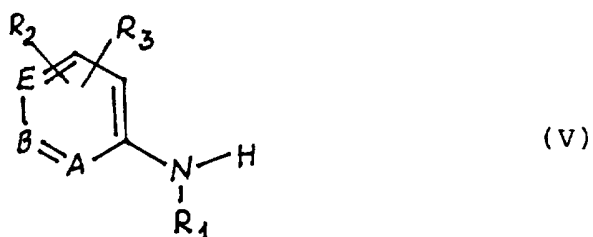
atlikti bevandeniam organiniam tirpiklyje, tokiame, kaip tetrahidrofuranas arba dichlormetanas, kambario arba žemesnėje temperatūroje. Kai kuriais atvejais optimali temperatūra yra apie 25 °C, kitais atvejais - apie 0 °C; dar kitais atvejais optimali temperatūra yra tarp -80 °C ir -50 °C.

Tinkamiausi (III) arba (III_A) formulių junginiai yra rūgšties chloranhidridas arba rūgšties fluoranhidridas. Kaip (III) formulės junginio pavyzdys gali būti paminėtas propinilfluoridas; jis gali būti gaunamas, pavyzdžiui, veikiant propiolinę rūgštį benzoilo fluoridu, ir po to jis distiliuojamas tiesiai į reakcijos mišinį.

Tais atvejais, kai R_A yra R grupė, turinti dar ir apsauginę grupę, ši apsauginė grupė gali būti, pavyzdžiui, arilseleno grupė, tokia kaip fenilseleno grupė. Apsauginę grupę galima atskelti, pavyzdžiui, oksidavimo būdu, panaudojant, pavyzdžiui, peroksidą, tokį kaip vandenilio peroksidas arba be tirpiklio, arba esant organinių tirpiklių, tokių kaip, pavyzdžiui, metanolis/dichlormetanas, mišiniui.

Reakciją tarp (IV) formulės junginio ir stiprios bazės geriausia atlikti reakcijos terpės virimo temperatūroje.

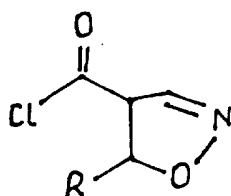
Junginiai, kurių formulė (II), gali būti pagaminti, veikiant junginį, kurio formulė (V):



kurioje A, B, E, R₁, R₂ ir R₃ turi aukščiau aprašytas reikšmes, cianoacto rūgštimi, esant dicikloheksilkarbodiimidui arba fosforo pentachloridui, bevandeniam organiniam tirpiklyje, tokiame, kaip tetrahidrofuranas arba dichlormetanas. Reakcija,

kurioje naudojamas dicikloheksilkarbodiimidai ir bevandeniis tetrahidrofuranas, toliau einančiame eksperimento aprašyme pažymėta "A metodai". Reakcija, kurioje naudojamas fosforo pentachloridas ir bevandeniis dichlormetanas, toliau einančiame eksperimento aprašyme pažymėta "B metodai".

Junginiai, kurių formulė (IV), gali būti pagaminti, veikiant aukščiau duotos (V) formulės junginį rūgšties chloranhidridu, kurio formulė (VI):



(VI)

pagal metodiką, analogišką aprašytai WO91/17748.

Rūgšties chloranhidridas, kurio formulė (VI), gali būti gautas iš atitinkamos rūgšties. Rūgštis gali būti pagaminta, pavyzdžiui, pagal metodiką, aprašytą literatūroje; ypatingai reikia paminėti Europos patentą Nr. 326107.

(I) formulės junginiai yra rūgštinės prigimtės. (I) formulės junginių bazinės adityvinės druskos gali būti patogiau siai pagaminamos, veikiant (I) formulės junginį neorganine arba organine baze apytikriai stochiometriniais santykiais. Druskos gali būti pagaminamos, neišskiriant atitinkamo tarpinio rūgštinio junginio.

Šio išradimo junginiai pasižymi labai įdomiomis farmakologinėmis savybėmis. Ypatingai reikia pažymėti jų žymų prieš uždegiminį aktyvumą. Jie stabdo tiek uždegiminį atsaką, sukeltą dirginančių medžiagų, tiek ir uždelstas hiperjautrumo reakcijas, trukdydami specifiniams antigenams aktyvuoti imunines ląsteles.

Šios savybės yra iliustruojamos eksperimentinėje dalyje.

Junginiai, kurių formulė (I), ir jų bazinės adityvinės druskos dėl šios priežasties yra naudingos kaip medikamentai.

Pagal kitą šio išradimo aspektą, aukščiau minėtus (I) formulės junginius ir jų adityvines bazines druskas yra numatoma panaudoti kaip vaistus.

Labiau tinkami panaudoti, kaip vaistai, yra tokie šio išradimo junginiai, kuriuose R yra ciklopropilo grupė arba grupė, kurios formulė yra:



o A, B, E, R_1 , R_2 ir R_3 turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Taip pat labiau tinkami naudojimui, kaip vaistai, yra tokie šio išradimo junginiai, kuriuose R_1 yra vandenilio atomas arba metilo grupė; o R, A, B, E, R_2 ir R_3 turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Labai tinkami naudojimui, kaip vaistai, yra tokie šio išradimo junginiai, kuriuose R_1 yra vandenilio atomas arba metilo grupė; R_2 ir R_2 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, ir yra vandenilis, chloras arba bromas, arba cianogrupė, nitrogrupė, metilas, ciklopropilas, metoksigrupė arba metiltiogrupė, $-CO-R_4$ grupė (kurioje R_4 yra vandenilio atomas, metilo grupė arba ciklopropilo grupė), arba $-(CH_2)_m-CF_3$, $-O-(CH_2)_m-CF_3$, $-S-(CH_2)_m-CF_3$, $-O-(CF_2)_m-CF_3$ arba $-S-(CF_2)_m-CF_3$ grupė (kurioje m yra 0, 1, 2 arba 3); arba R_2 ir R_3 kartu sudaro $-O-CH_2-O-$ grupę; A, B, E ir R turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Dar labiau tinkami naudojimui, kaip vaistai, yra tokie šio

išradimo junginiai, kuriuose R yra ciklopropilo grupė; R_1 yra vandenilio atomas arba metilo grupė; R_2 ir R_3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilio, chloro arba bromo atomas, arba metilo, nitro arba trifluormetilo grupė; A, B ir E turi aukščiau aprašytas reikšmes.

Ypatingai tinkami naudojimui, kaip vaistai, yra šie junginiai:

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(2-chloropirid-5-il)-
-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(4-metil-5-nitropirid-
-2-il)-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-trifluormetil-pi-
rid-2-il)-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-chloropirid-2-il)-
-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-bromopirid-2-il)-
-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-nitropirid-2-il)-
-2-propenamidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(pirid-4-il)-2-propen-
amidas;

2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(3,5-dichloropirid-2-
-il)-2-propenamidas;

ir jų bazinės adityvinės druskos.

Šie vaistai yra naudotini, pavyzdžiui, gydant reumatinį artritą, chroniškas imuninės ir neimuninės kilmės uždegimines ligas (pvz., svetimkūnis-prieš-šeimininką liga, transplantacijos reakcijos, uveitas) ir vėžį.

Įprasta dozė kinta priklausomai nuo vartojamo junginio, gydomo paciento ir konkrečios ligos, ir pavyzdžiui, gali būti nuo 0,1 mg iki 200 mg per dieną peroralinio vartojimo atveju.

Pagal kitą šio išradimo aspektą, yra rekomenduojamos farmacinės kompozicijos, į kurias, kaip veiklioji medžiaga, įeiną bent vienas aukščiau aprašytos (I) formulės junginys arba jo farmakologiškai tinkama bazinė adityvinė druska kartu su vienu arba daugiau farmakologiškai priimtinių skiediklių, nešiklių ir/arba užpildų.

Naudojant (I) formulės junginius ir jų bazines adityvines druskas, kaip vaistus, jie gali būti įjungiami į farmacines kompozicijas, skirtas peroraliniam, rektaliniam arba parenteriniam vartojimui.

Šios farmacinės kompozicijos gali būti, pavyzdžiui, kietos arba skystos, ir gali turėti paprastai žmonių gydymui naudojamą vaistinę formą, tokią kaip: tabletės be apvalkalėlio arba su juo, kapsulės (įskaitant želatinos kapsules), granulės, supozitorijai, tirpalai, pvz., injekcijoms; šios formos gali būti pagamintos įprastais būdais. Veiklioji medžiaga(os) gali būti sumaišoma su užpildais, kurie sėkmingai naudojami farmacinėms kompozicijoms, tokiais kaip talkas, gumiarabikas, laktozė, krakmolai, magnio stearatas, kakao sviestas, vandeniniai arba nevandeniniai tirpikliai, gyvulinės arba augalinės kilmės riebalinės medžiagos, parafino dariniai, glikoliai, įvairios drėkinančios, disperguojančios arba emulguojančios ir apsaugančios medžiagos.

Toliau išradimą iliustruoja pavyzdžiai, kurie neriboja jo apimties.

PRADINIŲ MEDŽIAGŲ 1-8 PAVYZDŽIAMS PAGAMINIMAS

Pradinė medžiaga 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(2-chlorpirid-5-il)-2-propenamidui (1 pavyzdys)

A metodas

Į maišomą 5-amino-2-chlorpiridino (9,99 g, 70,0 mmol) tirpalą bevandeniame tetrahidrofurane (150 ml) 0 °C temperatūroje pridedama cianacto rūgšties (5,95 g, 70,0 mmol) ir di-cikloheksilkarbodiimido (14,44 g, 70,0 mmol). Reakcija kontroliuojama plonasluoksnės chromatografijos metodu, ir, pasibaigus reakcijai, reakcijos mišinys nufiltruojamas, o filtratas sausai nugarinamas. Likusi kieta medžiaga išplaunama bevandeniu dichlormetanu, nufiltruojama ir džiovinama vakuume. Gaunamas N-(2-chlorpirid-5-il)-2-cianoacetamidas (10,56 g, 77%).

Pradinės medžiagos kitiems pavyzdžiams pagamintos pagal šią metodiką iš atitinkamai pakeisto 2-aminopiridino; žemiau duodamos kai kurios metodikos modifikacijos:

Pradinė medžiaga 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(4-metil-5-nitropirid-2-il)-2-propenamidui (2 pavyzdys)

Produktas gryninamas, panaudojant kolonėlių chromatografiją (Sorbsil C60 silikagelis, 60% heksano/40% etilacetato). Gaunamas N-(4-metil-5-nitropirid-2-il)-2-cianoacetamidas (51%).

Pradinė medžiaga 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-tri-fluormetilpirid-2-il)-2-propenamidui (3 pavyzdys)

Reakcija atliekama, panaudojant cianoacto rūgštį (1,2 ekvivalentus) ir dicikloheksilkarbodiimidą (1,2 ekvivalentus).

Gaunamas N-(5-trifluormetilpirid-2-il)-2-cianoacetamidas (79%).

Pradinė medžiaga 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-chloropirid-2-il)-2-propenamidui (4 pavyzdys)

Reakcija atliekama, naudojant cianoacto rūgštį (1 ekvivalentas) ir dicikloheksilkarbodiimidą (1,1 ekvivalentas) dichlormetane, virinant su grįžtamu šaldytuvu. Trinant su etilacetatu, gaunamas N-(5-chloropirid-2-il)-2-cianoacetamidas (90%).

Pradinė medžiaga 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-bromopirid-2-il)-2-propenamidui (5 pavyzdys)

B metodas

Per 1 minutę į maišomą fosforo pentachlorido (0,54 g, 2,60 mmol) tirpalą bevandeniame dichlormetane (8 ml) sudedama cianoacto rūgštis (0,22 g, 2,60 mmol). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 minučių, po to per reakcijos indą perleidžiama azoto srovė. Pridedama 2-amino-5-bromopiridino (0,30 g, 1,73 mmol) ir virinama toliau. Reakcijos eiga kontroliuojama plonasluoksne chromatografija; kai reakcija pasibaigia, reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (4 ml). Pamaišius 30 minučių, N-(5-bromopirid-2-il)-2-cianoacetamidas nufiltruojamas ir džiovinamas vakuume (0,27 g, 65 %).

Pradinė medžiaga 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-nitropirid-2-il)-2-propenamidui (6 pavyzdys)

N-(5-nitropirid-2-il)-2-cianoacetamidas buvo gautas iš 2-amino-5-nitropiridino, naudojant B metodą (42 %).

Pradinė medžiaga 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(3,5-dichloropirid-2-il)-2-propenamidui (8 pavyzdys)

N-(3,5-dichloropirid-2-il)-2-cianoacetamidas buvo gautas pagal B metodą iš 2-amino-3,5-dichloropiridino (29 %).

1-8 PAVYZDŽIŲ PARUOŠIMAS

1 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(2-chloropirid-5-il)-2-propenamidas

C metodas

Į maišomą N-(2-chloropirid-5-il)-2-cianoacetamido (7,00 g, 35,7 mmol) tirpalą bevandeniame tetrahidrofurane (200 ml) 0 °C temperatūroje dalimis pridedama natrio hidrido (3,21 g 80% dispersija mineralinėje alyvoje). Pamašius vieną valandą, pridedama ciklopropankarbonilchlorido (48,6 ml, 53,6 mmol). Reakcijos eiga sekama plonasluoksne chromatografija; pasibaigus reakcijai, reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (1,25 l), parūgštinamas iki pH 1 su 35 %-ne druskos rūgštimi ir po to maišomas 30 minučių. Gautos nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos vandeniu. Tada jos trinamos su etilacetatu, nufiltruojamos ir džiovinamos vakuume. Gaunamas norimas junginys (7,91 g, 83%).

Toliau duodami pavyzdžiai padaryti šiuo metodu su nurodytomis modifikacijomis:

2 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(4-metil-5-nitropirid-2-il)-2-propenamidas

Kristalai iš etilacetato/heksano (87 %).

3 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-trifluormetilpirid-2-il)-2-propenamidas

Kristalai iš etilacetato/40°-60° petrolio eterio (86 %).

4 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-chlorpirid-2-il)-propenamidas

Reakcija atliekama, naudojant natrio hidridą (2,4 ekvivalentai) su katalizatoriumi imidazolu ir ciklopropankarbonilchloridu (1,2 ekvivalento). Perkristalinus iš etilacetato, gaunamas norimas junginys (91 %).

5 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-brompirid-2-il)-2-propenamidas

Reakcija atliekama, naudojant natrio hidridą (2,4 ekvivalentai) su katalizatoriumi imidazolu ir ciklopropankarbonilchloridu (1,2 ekvivalento) 25 °C temperatūroje. Norimas junginys trinamas su dietilo eteriu, nufiltruojamas ir džiovinamas vakuume (83 %).

6 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-nitropirid-2-il)-2-propenamidas

Reakcija atliekama naudojant natrio hidridą (2,4 ekvivalentai) su katalizatoriumi imidazolu ir ciklopropankarbonilchloridu (1,2 ekvivalentai) 25 °C temperatūroje. Norimas junginys trinamas su dietilo eteriu, nufiltruojamas ir džiovinamas vakuume (89 %).

7 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(pirid-4-il)-2-propenamidas

D metodas

5-ciklopropilizoksazol-4-karboksilo rūgštis buvo pagaminta pagal literatūroje aprašytą metodiką (EP 326 107 A1).

5-ciklopropilizoksazol-4-karboksilo rūgštis (1,5 g, 9,75

mmol) ir tionilo chloridas (20 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu 90 minučių. Reakcijos mišinys nugarinamas vakuume, o liekana nugarinama kartu su toluenu. Susidaręs rūgšties chloranhidridas ištirpinamas bevandeniame dichlormetane (10 ml) ir pridedamas į 4-aminopiridiną (1,0 g, 6,6 mmol), suspenduotą bevandeniame dichlormetane (50 ml); pridedama piridino (0,77 g, 9,75 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 90 minučių. Kietas produktas nufiltruojamas, tirpinamas metanolyje (100 ml) ir pridedama trietilamino (2 ml). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą, po to išpilamas į vandenį (200 ml) ir parūgštinamas iki pH 1, pridedant koncentruotos druskos rūgšties. Laikant 4 °C temperatūroje 16 valandų, išsiskiria norimas junginys kietų kristalų pavidalu, kurie plaunami vandeniu ir džiovinami vakuume (0,67 g, 45 %).

8 PAVYZDYS: 2-ciano-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(3,5-dichlorpirid-2-il)-2-propenamidas

Šis junginys gaunamas iš N-(3,5-dichlorpirid-2-il)-2-cianoacetamido pagal C metodą (pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką). (69 %).

Šiuose pavyzdžiuose aprašytų junginių spektriniai duomenys, išeigos, lydymosi temperatūros ir analizės duomenys duoti 1 lentelėje.

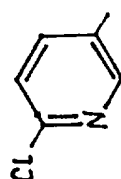
1 lentelė



PVz.	Ar	Metodas	Lyd.t., O _C	IR, cm ⁻¹	¹ H BMR, δ	Formulė Mol. sv.	Analizė, % Rasta				Išskaič.
1	2	3	4	5	6	7	C	H	N	X	

3280, 2195, 1560, CDCl₃,

1515, 1455, 1275,
1110, 975, 885

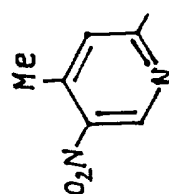


1

A+C 196-198

C₁₂H₁₀Cl 54,66 3,82 15,94 13,45
N₃O₂
263,65

(3400-2000)pl,
3250, 2210, 1630,
1495, 1330, 1095,
985, 765



2

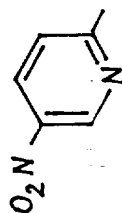
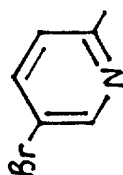
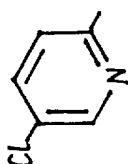
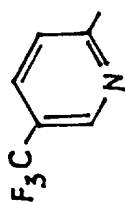
A+C 178

DMSO-d₆
13,14(p₈s, 1H, O-H);
11,86(1pls, 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,
ciklopropil-H); 0,79
(m, 4H, ciklopropil-H)

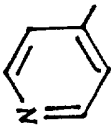
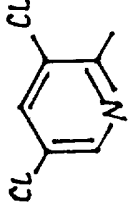
LT 3766 B

1 lentele (tęsinys)

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3			3395, 2205 1635, 1580 1520, 1395, 1325, 1125, 1075, 845	CDCl ₃ 15,38 (pls, 1H, O-H); 8,60 (s, 1H, Ar-H); 8,38 (pls, 1H, N-H); 8,22 (d, J=8,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,95 (d, J=8,5 Hz, 1H, Ar-H); 2,18 (m, ciklopropil-H); 1,29 (m, 4H, ciklopropil-H)	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂ 293,23	52,53	3,39	14,14	19,18
4		A+C 202-203 (skyla)	(3600-2800) 3110, 2200 1650-1530 1145 980, 770 720	DMSO-d ₆ 12,59 (s, 1H, N-H); 8,24 (m, 2H, Ar-H); 7,77 (dd, J=9,0 Hz 2,5 Hz, Ar-H); 2,20 (m, 1H, ciklopropil-H); 0,71 (m, 4H, ciklopropil-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
5		B+C 202-203	(3300-1800) 3110, 2200 1650-1530 1145 980, 770 720	CDCl ₃ 13,00 (p, s, 1H, N-H); 8,36 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H); 8,07 (m, 2H, Ar-H); 2,21 (m, 1H, ciklopropil-H); 0,79 (m, 4H, ciklopropil-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) 3360, 2195 1630, 1600 1545, 1490 1340, 1300 980, 885 630	DMSO-d ₆ 13,17 (s, 1H, N-H); 9,07 (d, J=3,0 Hz, 1H, Ar-H); 8,50 (dd, J=9,0 Hz, 1H, Ar-H); 8,38 (d, J=9,0 Hz, 1H, Ar-H); 2,22 (m, 1H, ciklopropil-H); 0,77 (m, 4H, ciklopropil-H)	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₄ 274,24	52,56 52,21	3,68 3,70	20,43 20,35	



1 lentelė (tęsinys)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
7		D	>300	(3600-2200)pl 3430, 2180 1630, 1225 1185, 1110 985, 815	DMSO-d ₆ 14,17(pls, LH, O-H); 13,51 (s, LH, N-H); 8,53(d, J=7,0 Hz, 2H, Ar-H); 8,04(d, J=7,0 Hz, 2H, Ar-H); 2,25(m, LH, ciklopropil-H); 0,80(m, 4H, ciklopropil-H).	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ 229,24	62,87	4,48	18,33	
8		B4C	222-224	3080, 3005, 2190, 1630, 1525, 1430 1405, 1220 1105, 990 885	DMSO-d ₆ 13,76(pls, LH, OH); 9,50-11,0 (pls, LH, NH); 8,62(d, J=1,6 Hz, LH, Ar-H); 8,429d, LH, Ar-H); 2,22(m, LH, ciklopropil-H); 0,88(m, 4H, ciklopropil-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

9 PAVYZDYS

Buvo pagamintos šios sudėties tabletės:

1 pavyzdžio junginio 20 mg

Užpildo kiekis vienai tabletei iki 150 mg

(Užpildo dalys: laktozė, krakmolos, talkas, magnio stea-
ratas)

10 PAVYZDYS

Buvo pagamintos šios sudėties tabletės:

2 pavyzdžio junginio 20 mg

Užpildo kiekis vienai tabletei iki 150 mg

(Užpildo dalys: laktozė, krakmolos, talkas, magnio stea-
ratas)

FARMAKOLOGINIS AKTYVUMASBiocheminių bandymų metodikos1 bandymas: Karagenininė žiurkės letenėlės edema

Praėjus vienai valandai po peroralinio tiriamo junginio arba kontrolinio tirpalo įvedimo, žiurkių grupei (n=6-12, CFHB patinėliai, 160-180 g svorio) suleidžiama 1 mg karagenino, ištirpinto 0,2 ml fiziologinio tirpalo, į dešinės užpakalinės kojos pado minkštimą. Į priešpriešines letenėles suleista fiziologinio tirpalo kontrolei. Po 3 val. buvo gautas atsakas - letenėlės edema.

2 bandymas: Uždelsto tipo hiperjautrumo pelių letenėlės edema (UTH-P)

Pelių grupė (n=8-10, CD-1 patinėliai, 25-30 g svorio) buvo sensibilizuota, suleidžiant po oda 1 mg metilinto jaučio serumo albumino (MJSA) 0,2 ml fiziologinio tirpalo / Freund'o pilno adjuvanto (FPA) emulsijos. Neigiamos kontrolės grupėms

buvo suleista fiziologinio tirpalo/FPA emulsijos. Septintą dieną po sensibilizavimo į dešinės užpakalinės kojos pado minkštimą suleista 0,1 mg MJSA 0,5 ml fiziologinio tirpalo ir praėjus 24 valandoms, įvertintas UTH letenėlės edemos atsakas. Į priešpriešines letenėles įleista kontrolinio tirpiklio. Tiriamieji junginiai arba kontroliniai tirpikliai buvo įvedami peroraliniu būdu vieną kartą per dieną ketvirtą, penktą ir šeštą dieną ir du kartus (valandą prieš ir 6 valandas po MJSA suleidimo) - septintą dieną.

3 bandymas: Uždelsto tipo hiperjautrumo žiurkių letenėlės edema (UTH-Ž)

Žiurkių grupė (n = 8-12, CFHB patinėliai, 160-180 g svorio) buvo sensibilizuota, suleidžiant po oda į uodegos pagrindą 0,1 ml FPA. Neigiamos kontrolės žiurkėms buvo suleista Freund'o nepilno adjuvanto. Septintą dieną po sensibilizavimo, į dešinės kojos pado minkštimą suleista 0,1 mg MJSA 0,4 mg mycobacterium tuberculosis antigeno ekstrakto 0,2 ml fiziologinio tirpalo ir po 24 valandų įvertintas UTH letenėlės edemos atsakas. Į priešinga letenėlę įleista fiziologinio tirpalo kontrolei. Tiriamieji junginiai arba kontroliniai tirpikliai buvo įvedami peroraliniu būdu kartą per dieną ketvirtą, penktą ir šeštą dieną, ir du kartus (valandą prieš ir 6 valandas po antigeno suleidimo) - septintą dieną.

Šių bandymų rezultatai duoti 2-je lentelėje, kurioje pateikta edemos susidarymo stabdymo procentai.

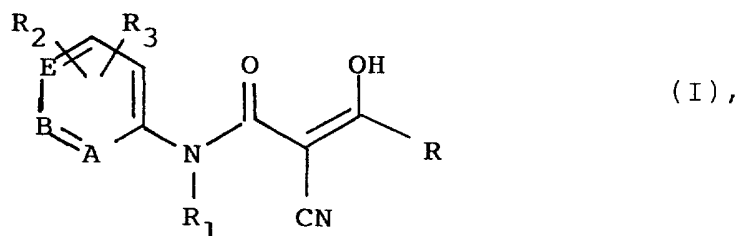
Duotos peroralinės dozės mg/kg vienetais.

2 lentelė

Pvz. Nr.	1 bandymas		2 bandymas		3 bandymas	
	Stabdymo %	Dozė	Stabdymo %	Dozė	Stabdymo %	Dozė
1	32	50	toksiškas 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	toksiškas 4	100 30	toksiškas 66	50 10
6	-6	50	27	100	67	50
7	-43	50	22	100	18	50
8	-15	50	9	100	21	50

Išradimo apibrėžtis

1. Junginiai, kurių formulė (I):



kurioje

A, B ir E, nepriklausomai vienas nuo kito yra =CH- grupė arba azoto atomas, su sąlyga, kad bent vienas iš A, B arba E yra azoto atomas;

R yra cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus, alkenilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus, arba alkinilo grupė, turinti 2-6 anglies atomus;

R₁ yra vandenilis arba alkilo grupė, turinti 1-3 anglies atomus;

R₂ ir R₃, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilio atomas, halogeno atomas, NO₂ grupė, cianogrupė, linijinės arba šakotos grandinės alkilo grupė, turinti 1-6 anglies atomus, cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus, linijinės arba šakotos grandinės alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, linijinės arba šakotos grandinės alkiltiogrupė, turinti 1-6 anglies atomus, -CO-R₄ grupė (kurioje R₄ yra vandenilio atomas, linijinės arba šakotos grandinės alkilo grupė, turinti 1-6 anglies atomus, arba cikloalkilo grupė, turinti 3-6 anglies atomus), arba grupė, pasirinkta iš -(CH₂)_m-CX₃, -O-(CH₂)_m-CX₃, -S-(CH₂)_m-CX₃, -O-(CX₂)_m-CX₃ ir -S-(CX₂)_m-CX₃ (kuriose m yra 0, 1, 2 arba 3, o X yra halogeno atomas);

arba R₂ ir R₃ kartu sudaro -O-CH₂-O- grupę; ir šių junginių bazinės adityvinės druskos.

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R yra ciklopropilo grupė, arba grupė, kurios

formulė:



o A, B, E, R₁, R₂ ir R₃ turi 1 punkte aprašytas reikšmes, ir jų bazinės adityvinės druskos.

3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i - a n t y s tuo, kad juose R₁ yra vandenilio atomas arba metilo grupė, o R, A, B, E, R₂ ir R₃ turi 1 punkte aprašytas reikšmes ir jų bazinės adityvinės druskos.

4. Junginiai pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s - k i r i a n t y s tuo, kad juose R₁ yra vandenilio atomas arba metilo grupė; R₂ ir R₃, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, bet kuris iš jų yra vandenilio, chloro arba bromo atomas, arba ciano, nitro, metilo, ciklopropilo, metoksi- arba metiltiogrupė, -CO-R₄ grupė (kurioje R₄ yra vandenilio atomas, metilo grupė arba ciklopropilo grupė), arba grupė -(CH₂)_m-CF₃, -O-(CH₂)_m-CF₃, -S-(CH₂)_m-CF₃, -O-(CF₂)_m-CF₃ arba -S-(CF₂)_m-CF₃, (kurioje m yra 0, 1, 2 arba 3); arba R₂ ir R₃ kartu yra grupė -O-CH₂-O-; o R, A, B ir E turi 1 punkte aprašytas reikšmes, ir jų bazinės adityvinės druskos.

5. Junginiai pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s - k i r i a n t y s tuo, kad juose R yra ciklopropilo grupė; R₁ yra vandenilio atomas arba metilo grupė; R₂ ir R₃, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, bet kuris iš jų yra vandenilio, chloro arba bromo atomas, arba metilo, nitro arba trifluormetilo grupė, o A, B ir E yra apibrėžti 1 punkte, ir jų bazinės adityvinės druskos.

6. Junginiai pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s - k i r i a n t y s tuo, kad juose R yra ciklopropilo grupė; R₁ yra vandenilio atomas; R₂ ir R₃, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, bet kuris iš jų yra vandenilio, chloro arba bromo atomas, arba metilo, nitro arba trifluormetilo grupė; o A, B ir E yra apibrėžti 1 punkte, ir jų bazinės adityvinės druskos.

7. Junginiai pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s -

LT 3766 B

k i r i a n t y s tuo, kad juose R yra ciklopropilo grupė; R_1 yra vandenilio atomas; R_2 ir R_3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, bet kuris iš jų yra vandenilio, chloro arba bromo atomas, arba metilo, nitro arba trifluormetilo grupė; vienas iš A, B ir E yra azoto atomas, o likusios dvi yra =CH- grupės ir jų bazinės adityvinės druskos.

8. Junginiai pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie pasirinkti iš:

2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(2-chlorpirid-5-il)-2-propenamido;

2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(4-metil-5-nitropirid-2-il)-2-propenamido;

2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-trifluormetilpirid-2-il)-2-propenamido;

2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-brompirid-2-il)-2-propenamido;

2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-chlorpirid-2-il)-2-propenamido;

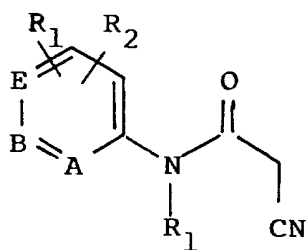
2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(5-nitropirid-2-il)-2-propenamido;

2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(pirid-4-il)-2-propenamido;

2-cian-3-ciklopropil-3-hidroksi-N-(3,5-dichlorpirid-2-il)-2-propenamido; ir jų bazinių adityvinių druskų.

9. Junginių, kurių formulė (I), apibrėžtų bet kuriame iš 1-8 punktų, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) junginį, kurio formulė (II):



(II),

(kurioje A, B, E, R_1 , R_2 ir R_3 turi 1 punkte aprašytas reikšmes) veikia natrio hidridu (jei reikia, esant katalizatoriui),

po to, šios reakcijos produktą veikia junginiu, kurio formulė (III):

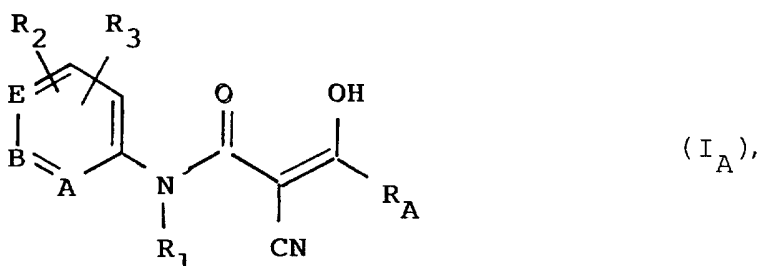


(kurioje Hal yra halogeno atomas, o R turi 1 punkte aprašytas reikšmes); arba

b) aukščiau aprašytos formulės (II) junginį veikia junginiu, kurio formulė (III_A):



(kurioje Hal yra halogeno atomas, o R_A yra aukščiau aprašyta grupė R, kurioje yra dar ir apsauginė grupė), susidarant junginiui, kurio formulė (I_A):



(kurioje R_A, A, B, E, R₁, R₂ ir R₃ turi aukščiau aprašytas reikšmes), iš šio junginio atskelia apsauginę grupę ir gauna (I) formulės junginį, kuriame R turi aukščiau aprašytas reikšmes.

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (II) formulės junginio ir natrio hidrido reakcijos produkto reakciją su (III) arba (III_A) formulės junginiu atlieka bevandeniame organiniame tirpiklyje.

11. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (II) formulės junginio ir natrio hidrido reakcijos produkto reakciją su (III) arba (III_A) formulės junginiu

atlieka bevandeniame tetrahidrofurane arba dichlormetane, kambario arba žemoje temperatūroje.

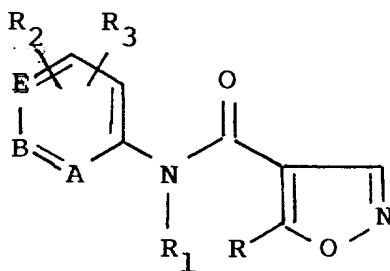
12. Būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame reakciją tarp (II) formulės junginio ir natrio hidrido vykdo bevandeniame organiniame tirpiklyje ir esant katalizatoriui.

13. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame reakciją tarp (II) formulės junginio ir natrio hidrido vykdo bevandeniame tetrahidrofurane arba dichlormetane ir katalizatoriumi yra imidazolas.

14. Būdas pagal bet kurį iš 9-13 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame, jeigu R_A yra R grupė, turinti dar ir apsauginę grupę, tai ši apsauginė grupė yra arilseleno grupė.

15. Būdas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_A grupėje esanti apsauginė grupė yra fenilseleno grupė.

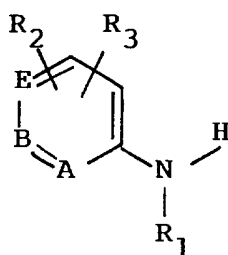
16. (I) formulės junginio, nusakyto bet kuriame iš 1-8 punktų, kuriame R yra cikloalkilo grupė, turinti nuo 3 iki 6 anglies atomų, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį gauna, veikiant junginį, kurio formulė (IV):



(IV),

kurioje A, B, E, R, R_1 , R_2 ir R_3 turi 1 punkte aprašytas reikšmes, stipria baze.

17. Būdas pagal bet kurį iš 9-16 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (II) formulės junginį gauna, veikiant junginį, kurio formulė (V):

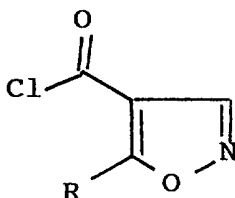


(V),

kurioje A, B, E, R_1 , R_2 ir R_3 turi 1 punkte aprašytas reikšmes, cianacto rūgštimi.

18. Būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (V) formulės junginio reakciją su cianacto rūgštimi vykdo, esant dicikloheksilkarbodiimidui arba fosforo pentachloridui ir esant bevandeniam tetrahidrofuranui arba dichlormetanui.

19. Būdas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (IV) formulės junginį gauna, veikiant (V) formulės junginį, apibrėžtą 17 punkte, rūgšties chloranhidridu, kurioje formulė (VI):



(VI),

kurioje R turi 16 punkte aprašytas reikšmes.

20. Būdas pagal bet kurį iš 9-19 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame taip gautą (I) formulės junginį paverčia į jo bazinę adityvinę druską, panaudojant įprastus metodus.

21. Būdas pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame bazinę adityvinę (I) formulės junginio druską gauna, veikiant (I) formulės junginį neorganine arba organine baze apytikriai stechiometriniais kiekiais.

22. Junginiai, kurių formulė (I) arba jų farmakologiškai tinkamos druskos pagal bet kurį iš 1-8 punktų skirti panaudoti kaip vaistai, ypač reumatinio artrito, imuninės arba neimū-

ninės kilmės chroniškų uždegiminių ligų ir vėžio gydymui.

23. Junginių, kurių formulė (I), arba jų farmakologiškai tinkamų druskų pagal bet kurį iš 1-8 punktų panaudojimas vais-tinių preparatų gamyboje.

24. Farmacinės kompozicijos, b e s i s k i r i a n -
č i o s tuo, kad į jas, kaip veiklioji medžiaga, įeina bent
vienas (I) formulės junginys arba jo farmakologiškai tinkama
bazinė adityvinė druska pagal bet kurį iš 1-8 punktų kartu su
vienu arba daugiau farmakologiškai tinkamų skiediklių, ne-
šiklių ir/arba užpildų.

25. Farmacinės kompozicijos pagal 24 punktą, b e s i s -
k i r i a n č i o s tuo, kad jos yra tablečių, kapsulių, gra-
nulių, supozitorijų arba tirpalų formoje, kurių dozuotame vie-
nete, kaip aktyvaus ingrediento, yra nuo 0,1 mg iki 200 mg
(I) formulės junginio arba jo farmakologiškai tinkamos bazinės
adityvinės druskos pagal bet kurį iš 1-8 punktų.

26. Farmacinės kompozicijos pagal 24 arba 25 punktą, skir-
tos panaudoti kaip vaistai, ypač reumatinio artrito, imuninės
arba neimuninės kilmės chroniškų uždegiminių ligų ir vėžio gy-
dymui.