

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.301

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New
York, N.Y. 10017, Estados Unidos da América
do Norte

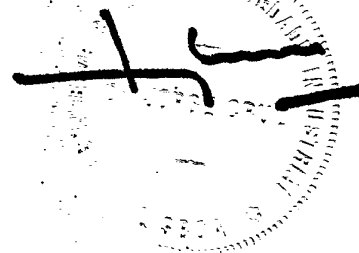
EPÍGRAFE: "ÁCIDOS PIRIDAZINONOACÉTICOS"

INVENTORES: Banavara L. Mylari e William J. Zembrowski

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, 28 de Março 1991
No.676,919

100 301

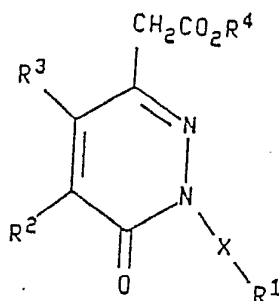


"ÁCIDOS PIRIDAZINONOACÉTICOS"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a compostos apresentando actividade inibitória de redutase de aldose de fórmula (I):



em que X representa CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Y})-\text{NH}$; $\text{Y} = \text{O}$ ou S ; R^1 representa, por exemplo, fenilo, benzotiazol-2-ilo ou benzoxazol-2-ilo; R^2 e R^3 são, por exemplo, hidrogénio, flúor, cloro, bromo ou (C_1-C_4) alquilo; R^4 representa hidrogénio ou um grupo pró-droga; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Antecedentes do Invento

Este invento diz respeito a novos ácidos piridazinona acéticos e aos seus derivados que são agentes inibidores da redutase de aldose e que são úteis no tratamento de certos distúrbios crônicos que resultam de diabetes melitus, tais como cataratas diabéticas, retinopatias, nefropatias e neuropatias. Estes compostos podem igualmente ser usados como agentes hipouricêmicos, sendo úteis para reduzir os níveis de ácido úrico no sangue. O invento diz ainda respeito a novas composições farmacêuticas contendo esses compostos e a um método para utilização desses compostos.

No passado, foram feitas diversas tentativas para obter agentes antidiabéticos orais mais eficazes. A Patente dos E.U.A. Nº 3,821,383 revela que agentes inibidores de redutase de aldose tais como ácido 1,3-dioxo-1H-benz-[d,e]-isoquinolina-2-(3H)-acético e seus derivados são úteis no tratamento de problemas crônicos associados a diabetes. A Patente dos E.U.A. 4,226,875 ensina a utilização de spiro-oxazolidinadionas no tratamento de problemas associados a diabetes como agentes inibidores de redutase de aldose. Tais agentes inibidores de redutase de aldose funcionam inibindo a actividade da enzima redutase de aldose, que é essencialmente responsável pela regulação da redução de aldoses, tais como glucose e galactose, a fim de dar origem aos polióis correspondentes, tais como sorbitol e galactitol, em seres humanos e noutros animais. Deste modo, são evitadas ou reduzidas acumulações não desejadas de galactitol no cristalino de pacientes galactosémicos e de sorbitol no cristalino, sistema nervoso periférico e rins de diversos pacientes diabéticos. Por conseguinte, tais compostos têm valor terapêutico como agentes inibidores de redutase de aldose para o controlo de certos problemas crônicos associados a diabetes, incluindo os

de natureza ocular, uma vez que é conhecido dos especialistas neste domínio que a presença de polióis no cristalino do olho conduz à formação de cataratas, com uma perda concomitante de claridade do cristalino.

A Patente Francesa publicada Nº 2647676 diz respeito a derivados piridazinona possuindo cadeias laterais benzotiazole e cadeias laterais benzilo substituídas que são descritas como sendo agentes inibores de redutase de aldose.

A Patente dos E.U.A. 4,251,528 revela ácidos oxoftalazinil acéticos carbocíclicos aromáticos que apresentam propriedades de inibição de redutase de aldose. A patente refere que o ácido 2-(2-pirid-2-iletil)-3,4-di-hidro-4-oxoftalazin-1-ilacético não inibe a redutase de aldose. Os ácidos oxoftalazinilacéticos heterocíclicos e os seus ésteres etílicos que produzem um efeito sobre o sistema de coagulação do sangue são revelados em Chemical Abstracts 1970, 73, 77173y.

A Patente dos E.U.A. Nº 4,939,140 dirige-se a ácidos oxoftalazinil acéticos heterocíclicos.

A Patente dos E.U.A. Nº 4,868,301 dirige-se a processos e compostos intermédios para a preparação de ácidos oxoftalazinil acéticos possuindo cadeias laterais benzotiazole ou outras cadeias laterais heterocíclicas.

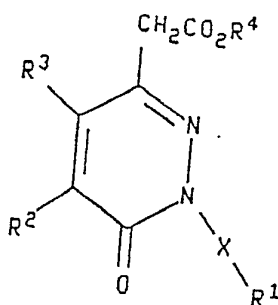
A Patente dos E.U.A. Nº 4,996,204 dirige-se a ácidos piridopiridazinona acéticos.

A Patente Europeia publicada Nº 0,397,350 dirige-se a um processo e a compostos intermédios para a preparação de ácidos oxoftalazinil acéticos e seus análogos.

O Pedido de Patente Internacional Nº PCT/US89/05637 diz respeito a ácidos oxoftalazinil acéticos substituídos e seus análogos.

Sumário do Invento

O presente invento diz respeito a um composto de fórmula



em que

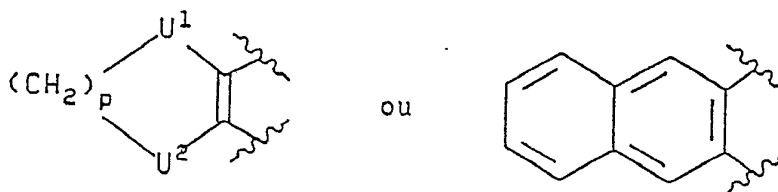
X representa CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}$;

Y = O ou S;

R^1 representa fenilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, tiazolopiridin-2-ilo, oxazolopiridin-2-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo e 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo facultativamente substituídos em que os grupos substituídos referidos estão substituídos com um ou dois substituintes que são seleccionados independentemente um do outro entre flúor, cloro, bromo, metilo, metiltio, metoxi, hidroxí e trifluorometilo;

R^2 e R^3 são seleccionados independentemente um do outro entre hidrogénio, flúor, cloro, bromo, (C_1-C_4) alquilo,

(C₁-C₄)alquiltio, (C₁-C₄)alcoxi e trifluorometilo ou R² e R³ em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados formam um grupo W, em que W representa



em que

p é 1 ou 2 e U¹ e U² são independentemente um do outro CH₂, O ou S na condição de U¹ e U² não representarem ambos O ou S;

R⁴ representa hidrogénio ou um grupo pró-droga;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz também respeito aos sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I. Esses sais farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais de sódio, potássio, cálcio e amónio e aqueles que são derivados de alquil(inferior)-aminas (por ex. etilamina), alcanol(inferior)aminas (por ex. trietanolamina) e meglumina.

Constituem compostos preferidos específicos do invento:

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-difluoro-2-benzotiazolil)metil]-1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5-trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(2-fluoro-4-bromo)benzil]-1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclohexano-3-[(5,7-difluoro-2-benzotiazolil)metil]-1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclohexano-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclohexano-3-[(2-fluoro-4-bromo)benzil]-1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-3-[(5,7-difluoro-2-benzotiazolil)metil]1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-6-metil-3-[[5-trifluorometil]-2-benzotiazolil]metil]1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclopentano-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]1-piridazinacético;

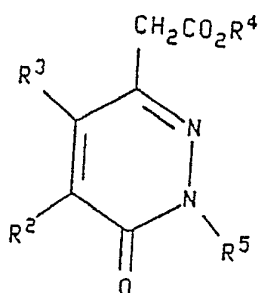
Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5-bromo-2-benzoxazolil)metil]1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[[3-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]1-piridazinacético; e

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclohexano-3-[(5,7-dicloro-2-benzotiazolil)metil]1-piridazinacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-dicloro-2-benzotiazolil)metil]1-piridazinacético.

O presente invento diz igualmente respeito a compostos que são úteis como compostos intermédios na preparação de compostos de fórmula I de fórmula geral:



em que

R^5 representa hidrogénio ou XR^1 em que

X representa CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$ ou

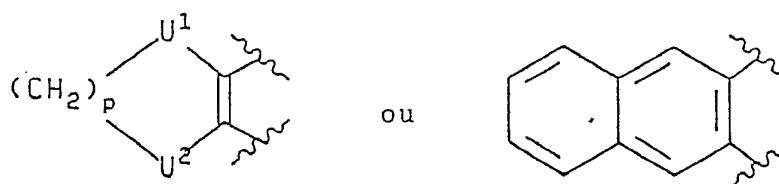
$-\overset{\overset{S}{\parallel}}{CH_2}-C-NH$; e

R^1 representa CN , $C \begin{array}{l} \nearrow S \\ \searrow NH_2 \end{array}$ ou um grupo facultativamente

substituído seleccionado entre fenilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, tiazolopiridin-2-ilo, oxazolopiridin-2-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, e 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo em que os grupos substituídos referidos estão substituídos com um ou dois substituintes que são

seleccionados independentemente um do outro entre flúor, cloro, bromo, metilo e trifluorometilo;

R^2 e R^3 são seleccionados independentemente um do outro entre hidrogénio, (C_1-C_4) alquilo, flúor, cloro, bromo e trifluorometilo ou R^2 e R^3 em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados foram um grupo W, em que W representa



em que p é 1 ou 2 e U^1 e U^2 representam independentemente um do outro CH_2 , O ou S na condição de U^1 e U^2 não representarem ambos O ou S; e R^4 representa (C_1-C_4) alquilo.

O presente invento diz igualmente respeito a uma composição farmacêutica para a inibição da actividade de redutase de aldose que inclui um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável numa quantidade eficaz na inibição da actividade de redutase de aldose, numa mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável. As composições específicas e preferidas contêm os compostos de fórmula I específicos e preferidos atrás descritos.

O presente invento diz ainda respeito a um método de tratamento de um hospedeiro diabético tal como um animal ou um ser humano relativamente a problemas associados a diabetes que inclui a administração ao hospedeiro de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável. Os métodos específicos e preferidos incluem a

administração de compostos de fórmula I específicos e preferidos tal como foram atrás descritos.

O presente invento diz ainda respeito a uma composição farmacêutica que pode ser usada para reduzir os níveis de ácido úrico no sangue em mamíferos, por ex., seres humanos, e que inclui um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável numa quantidade eficaz para reduzir os níveis de ácido úrico no sangue, numa mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

O presente invento diz ainda respeito a um método para reduzir os níveis de ácido úrico no sangue num paciente mamífero que inclui a administração a um mamífero necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável. Os métodos específicos e preferidos incluem a administração de compostos de fórmula I específicos e preferidos tal como foram atrás descritos.

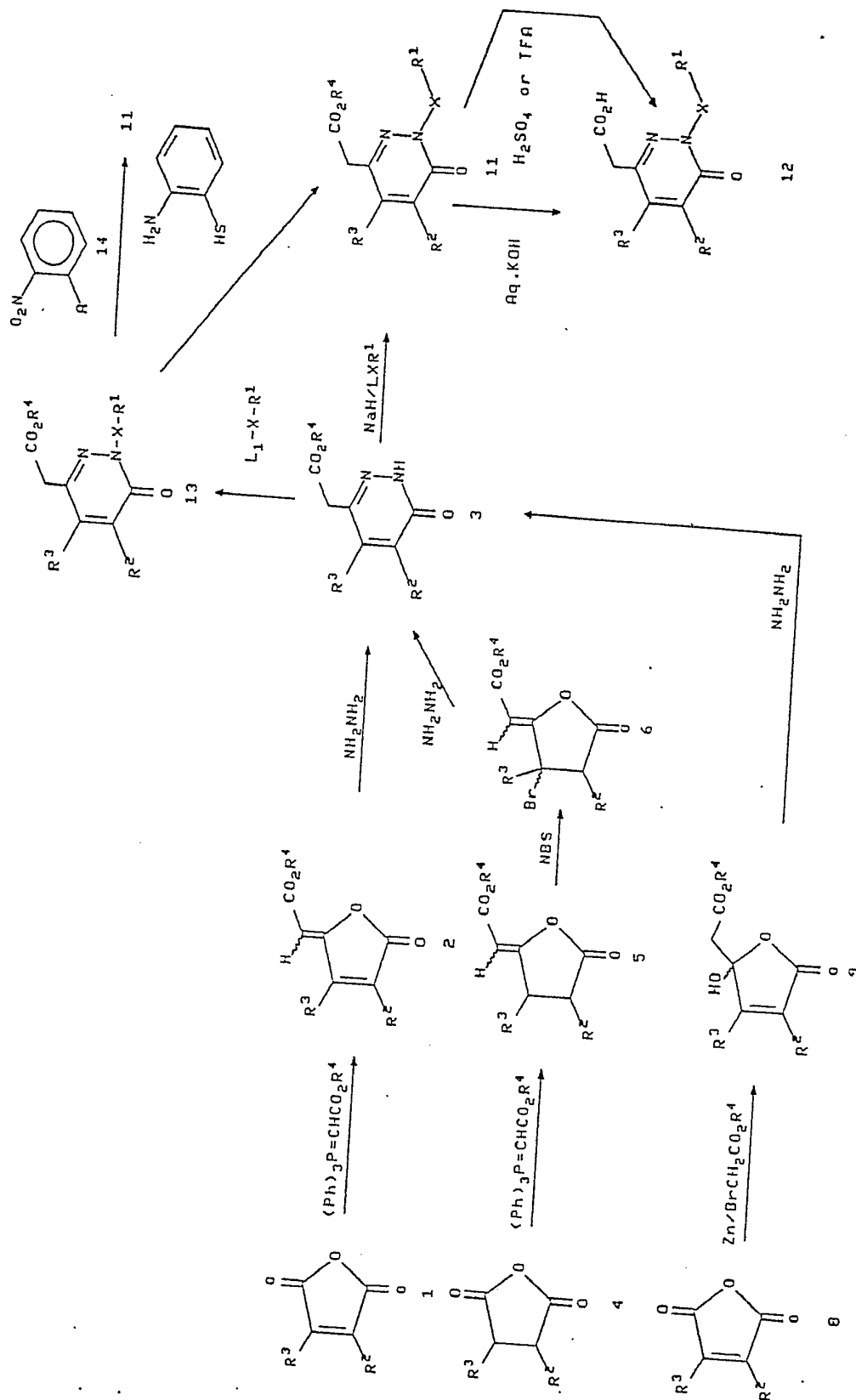
Descrição Pormenorizada do Invento

Salvo indicação em contrário, o termo "alquilo", na acepção em que é aqui utilizado, inclui grupos lineares, ramificados e cíclicos, bem como grupos possuindo porções tanto lineares e cíclicas como ramificadas e cíclicas.

O termo "pró-droga", na acepção em que é usado na definição de R^4 denota um grupo que é convertido in vivo resultando na substituição por hidrogénio. Tais grupos são, de um modo geral, conhecidos na técnica e incluem grupos de formação de ésteres, para formação de um pró-droga éster, tais como benziloxi, di(C_1 - C_4)alquil amino etiloxi, acetoximetilo,

pivaloiloximetilo, ftalidoílo, etoxi carboniloxietilo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il metilo, e (C₁-C₄)alcoxi facultativamente substituído com N-morfolino e grupos de formação de amida tais como di(C₁-C₄)alquilamino.

Os compostos do presente invento são preparados tal como se indica no esquema reaccional que se segue.



Anidridos de fórmula 1, 4 e 8 ou existem à venda no mercado ou podem ser preparados de acordo com procedimentos convencionais. Os compostos de fórmula 2 em que R_3 representa etilo ou t-butilo são preparados fazendo reagir os compostos 1 com (t-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano ou (carbotoximetileno)trifenilfosforano, respectivamente, na reacção de Wittig descrita em Tetrahedron Letters, 1965, 2537.

Os compostos de fórmula 5 podem também ser preparados pelo mesmo procedimento.

Os compostos de fórmula 9 são obtidos usando condições da reacção Reformatsky convencionais com zinco ou par zinco-cobre ou usando uma diversidade de modificações bem conhecidas da reacção de Reformatsky (ver, por exemplo, Tetrahedron Letters, 1984, 2569). Os solventes adequados para a conversão de 8 em 9 incluem hidrocarbonetos aromáticos (por ex., benzeno) e éteres dialquílicos e éteres cíclicos (por ex., tetrahidrofurano). A temperatura é, de preferência, mantida a um valor entre cerca de 35°C e cerca de 100°C, com maior preferência à temperatura de refluxo.

Um composto de fórmula 6 é preparado mediante brominação alílica convencional usando N-bromossuccínico em tetracloreto de carbono sob refluxo.

Os compostos de fórmula 3 são preparados fazendo reagir os compostos de fórmula 2, 6 ou 9 com hidrazina anidra ou em solução aquosa num solvente alcoólico (por ex., etanol) a uma temperatura entre cerca de 20°C e cerca de 80°C, de preferência a cerca de 60°C. Por conseguinte, a temperatura pode ter o valor da temperatura ambiente ou da temperatura de refluxo do solvente.

Os compostos de fórmula 13 são obtidos fazendo reagir compostos de fórmula 3 com $L-X-R^1$ em que L representa cloro ou bromo. O processo é, de um modo geral, levado a cabo num solvente polar tal como um álcool possuindo um a quatro átomos de carbono (por ex., metanol ou etanol), dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, na presença de uma base. São bases adequadas hidretos ou alcóxidos de metais alcalinos com um a quatro átomos de carbono, tais como hidreto, metóxido ou etóxido de sódio ou potássio. Quando é usado um hidreto, é necessário um solvente não-aquoso tal como dimetilformamida. A reação é realizada à temperatura ambiente, ou a temperaturas mais elevadas (cerca de 100°C) a fim de acelerar o processo.

Os compostos de fórmula 11 em que R^1 representa fenilo com grupos hidroxí são preparados por desmetilação dos grupos metoxi correspondentes. A desmetilação é levada a cabo submetendo a refluxo ácido bromídrico ou tribrometo de boro em cloreto de metileno a uma temperatura entre cerca de -70°C e cerca de 0°C . A temperatura preferida situa-se entre cerca de -20°C e cerca de 0°C .

Os compostos de fórmula 11 em que X representa CH_2 , CH_2CH_2 ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ e R^1 representa benzotiazole facultativamente substituído são também preparados por intermédio dos compostos de fórmula 13. Os compostos de fórmula 13 em que X representa CH_2 , CH_2CH_2 ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ e R^1 representa CN são preparados fazendo reagir compostos de fórmula 3 com L_1-X-R^1 (em que L_1 representa Cl ou Br) na presença de uma base. São bases adequadas hidretos ou alcóxidos de metais alcalinos com um a quatro átomos de carbono. Os solventes adequados para a reação incluem solventes não-aquosos tais como dimetilformamida e dimetilsulfóxido. Os compostos de fórmula 13 em que R^1 representa CN são feitos reagir com sais de adição de ácido de 2-aminobenzenotióis ou

aminopiridinatióis (por ex., hidrocloreto) em C₁ a C₄ alcanóis a uma temperatura entre cerca de 80°C e a temperatura de refluxo do solvente a fim de serem obtidos compostos de fórmula 11 em que R¹ representa benzotiazole facultativamente substituído. Estes procedimentos podem também ser aplicados à preparação de compostos em que R¹ representa tiazolopiridina.

Os compostos de fórmula 11 em que R¹ representa benzotiazole 5 ou 7 monossubstituído ou 5,7-dissubstituído com substituintes seleccionados entre flúor, cloro, bromo e trifluorometilo são também preparados por intermédio de compostos

de fórmula 13 em que R¹ representa CN ou C $\begin{matrix} S \\ // \\ \backslash \end{matrix}$. Os compostos de

fórmula 13 (em que X representa CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), R¹ $\begin{matrix} NH_2 \\ S \end{matrix}$

representa CN ou C $\begin{matrix} // \\ \backslash \\ NH_2 \end{matrix}$) são feitos reagir com um composto de

fórmula 14 em que A representa F, Cl, Br ou I na presença de sulfureto de hidrogénio. De um modo geral, a reacção é levada a cabo num solvente polar. Os solventes adequados incluem sulfolano, piridina e N-metil-pirrolidona. O solvente preferido é dimetilformamida. A temperatura preferida situa-se, de um modo geral, entre cerca de 110°C e cerca de 180°C, sendo de preferência a temperatura de refluxo do solvente. O composto de fórmula 13 em que R¹ representa CN é feito reagir com o composto de fórmula 14 na presença de uma amina terciária. São aminas terciárias adequadas tri-(C₂-C₆)alquilaminas, por ex. trietilamina. Estes procedimentos podem também ser aplicados na preparação de compostos em que R¹ representa tiazolopiridina. O composto de fórmula 13 em que X representa CH₂, CH₂CH₂ ou CH(CH₃)

e R¹ representa -C $\begin{array}{c} \text{S} \\ // \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$ pode ser preparado fazendo reagir um

composto de fórmula 13 em que X representa CH₂, CH₂CH₂ ou CH(CH₃) e R¹ representa CN com sulfureto de hidrogênio na presença de aminas terciárias tais como tri(C₂-C₆)alquilaminas, por ex. trietilamina, na presença de um solvente tal como piridina ou dimetilformamida. A reacção é, de preferência, levada a cabo em dimetilformamida. De um modo geral, a reacção é levada a cabo a temperaturas entre valores próximos da temperatura ambiente (de um modo geral, cerca de 25°C) e cerca de 100°C. A temperatura da reacção situa-se, de preferência, entre cerca de 40°C e cerca de 60°C.

Os compostos de fórmula 11 em que X representa $\begin{array}{c} \text{S} \\ // \\ \text{O} \end{array}$ -C-NH- são preparados fazendo reagir compostos de fórmula 11 em que X

representa $\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{O} \end{array}$ -C-NH com pentassulfureto fosforoso em solventes hidrocarboneto aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xilenos. A reacção é realizada a uma temperatura entre o valor da temperatura ambiente e 100°C, de preferência a um valor entre 40-60°C.

Os compostos de fórmula 11 podem ser hidrolisados a fim de serem obtidos compostos de fórmula 12. A hidrólise é levada a cabo na presença de ácido trifluoroacético ou ácido sulfúrico concentrado quando R⁴ representa t-butilo a uma valor de temperatura situado entre cerca de 0°C e o valor da temperatura ambiente. Quando R⁴ representa metilo ou etilo, a hidrólise tem lugar a temperaturas convencionais e na presença de um ácido ou base tal como um ácido mineral, por exemplo ácido clorídrico, ou de um

hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio ou potássio.

Salvo indicação em contrário, as pressões das reacções atrás referidas não são críticas. De um modo geral, as pressões das reacções situar-se-ão numa gama de valores entre cerca de 0,5 e 2 atmosferas, sendo o valor preferido o da pressão ambiente (cerca de uma atmosfera).

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I podem ser formados com catiões farmacêuticamente aceitáveis por métodos convencionais. Assim, estes sais podem ser prontamente preparados tratando o composto de fórmula I com uma solução aquosa do catião farmacêuticamente aceitável desejado e evaporando a solução resultante até à secura, de preferência sob pressão reduzida. Alternativamente, uma solução de álcool alquílico inferior do composto de fórmula I pode ser misturada com um alcóxido do metal desejado e a solução pode ser subsequentemente evaporada até à secura. Os catiões farmacêuticamente aceitáveis adequados para este fim incluem os seguintes, embora não se limitem a eles: catiões de metais alcalinos tais como sódio e potássio, sais de adição de amónio ou amina solúveis em água tais como N-metilglucamina(meglumina), alcanol(inferior)amónio e outros sais de base com aminas orgânicas que sejam farmacêuticamente aceitáveis, e catiões de metais alcalino-terrosos tais como cálcio e magnésio.

Os compostos de fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis (no que se segue, designados também como compostos activos) são úteis como agentes inibidores da enzima redutase de aldose no tratamento de problemas crónicos associados a diabetes, tais como cataratas diabéticas, retinopatias, nefropatias e neuropatias. Os compostos activos podem também ser usados

para reduzir os níveis de ácido úrico no sangue em mamíferos, por ex. em seres humanos. Os depósitos contendo ácido úrico (também conhecidos como trophs) resultantes de níveis de ácido úrico não-fisiologicamente elevados no plasma têm tendência a aparecer em diversos tecidos no corpo, dando origem às condições patológicas conhecidas como gota e artrite gotosa. Os depósitos contendo ácido úrico que estão nessas condições podem ocorrer nas cartilagens, ossos, bursae, tendões, tecido conectivo cobrindo proeminências ósseas, bem como em regiões subcutâneas e na região dos rins. Os níveis elevados de ácido úrico no sangue podem também ocorrer numa série de outras situações de doença incluindo leucemia mielóide, displasia mielóide, anemia perniciosa, psoríase, diabetes melito e doenças renais. Na aceção em que é utilizado nas reivindicações e nesta memória descritiva, a designação tratamento deve ser entendida como incluindo tanto a prevenção como o alívio dessas situações. Os compostos activos podem ser administrados a um sujeito necessitando de tratamento por uma série de vias de administração convencionais, incluindo por via oral, parentérica e tópica. De um modo geral, estes compostos serão administrados por via oral ou parentérica em doses situadas entre cerca de 2 e 100 mg/kg de peso corporal do sujeito a ser tratado por dia, de preferência entre 5 e 50 mg/kg por dia. Todavia, existirão necessariamente variações nas dosagens em função do estado do indivíduo a ser tratado. A pessoa responsável pela administração determinará, em cada caso, a dose apropriada para o indivíduo específico.

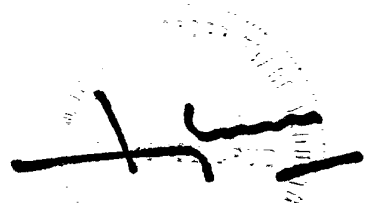
Os compostos activos podem ser administrados isoladamente ou em combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis, em doses, quer únicas, quer múltiplas. Os veículos farmacêuticos adequados incluem diluentes ou agentes de enchimento sólidos inerts, soluções aquosas estéreis e diversos solventes orgânicos. As composições farmacêuticas formadas por combinação dos

compostos activos e dos veículos farmacêuticamente aceitáveis são depois facilmente administradas numa diversidade de formas de dosagem tais como comprimidos, pós, drageias, xaropes, soluções injectáveis e outras análogas. Estas composições farmacêuticas podem, caso seja desejado, conter ingredientes adicionais tais como agentes aromatizantes, agentes ligantes, excipientes e outros análogos. Assim, para efeitos de administração oral, podem ser usados comprimidos contendo diversos excipientes tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio a par de diversos agentes de desintegração tais como amido, ácido algínico e certos silicatos complexos, em conjunto com agentes ligantes tais como polivinilpirrolidona, sucrose, gelatina e goma arábica. Além disso, os agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, sulfato de laurilo e sódio e talco são frequentemente úteis para a fabricação de comprimidos. Podem também ser usadas composições sólidas de tipo análogo como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina moles e duras que são enchidas. Os materiais preferidos para este fim incluem lactose ou açúcar de leite e glicóis de polietileno de elevada massa molecular. Quando são desejados elixires ou suspensões aquosas para efeitos de administração oral, o ingrediente activo essencial nessas composições pode ser combinado com diversos agentes edulcorantes ou aromatizantes, materiais de coloração ou corantes e, caso seja desejado, agentes de emulsão ou suspensão, em conjunto com diluentes tais como água, etanol, propileno glicol, glicerina e suas combinações.

Para efeitos de administração parentérica, podem ser usadas soluções de um composto activo em óleo de sésamo ou de amendoim, solução aquosa de propileno glicol, ou numa solução aquosa estéril. Estas soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas caso seja necessário, e o diluente líquido tornado primeiro isotónico com solução salina ou glucose em quantidade

suficiente. Estas soluções aquosas são especialmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Relativamente a estas, os meios aquosos estéreis podem todos ser facilmente obtidos por técnicas convencionais conhecidas dos especialistas na técnica.

Os compostos activos podem ser usados com vantagem não apenas na preparação de composições farmacêuticas aquosas para administração parentérica, tal como atrás se descreveu, mas também na preparação de composições farmacêuticas adequadas para utilização como soluções oftálmicas. Estas soluções oftálmicas têm um interesse especial para o tratamento de cataratas diabéticas por meio de administração tópica e o tratamento dessas situações deste modo constitui uma forma de execução preferida do presente invento. Assim, para o tratamento de cataratas diabéticas, os compostos activos deste invento são administrados ao olho numa preparação oftálmica preparada de acordo com as práticas farmacêuticas correntes, ver por exemplo "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15ª edição, páginas 1488 a 1501 (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). A preparação oftálmica conterá um composto activo numa concentração situada entre cerca de 0,01 e cerca de 1% em peso, de preferência entre cerca de 0,05 e cerca de 0,5%, numa solução, suspensão ou unguento farmacêuticamente aceitáveis. Existirão necessariamente variações na concentração, em função do composto específico utilizado, o estado do doente a ser tratado e outros factores análogos, e a pessoa responsável pelo tratamento determinará a concentração mais adequada para o indivíduo em questão. A preparação oftálmica apresentar-se-á, de preferência, sob a forma de uma solução aquosa estéril contendo, caso seja desejado, ingredientes adicionais, por exemplo conservantes, tampões, agentes de tonicidade, agentes antioxidantes e agentes estabilizantes, agentes clarificantes ou molhantes não-iónicos, agentes para aumentar a viscosidade, etc. Os conservantes



adequados incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de benzotônio, clorobutanol, timerosal, etc. Os tampões adequados incluem ácido bórico, bicarbonato de sódio e de potássio, borato de sódio e de potássio, carbonato de sódio e de potássio, acetato de sódio, bifosfato de sódio, etc., em quantidades suficientes para manter o pH a um valor entre 6 e 8, de preferência entre 7 e 7,5. São agentes de tonicidade adequados dextrano 40, dextrano 70, dextrose, glicerina, cloreto de potássio, glicol de propileno, cloreto de sódio, etc., de tal modo que o equivalente de cloreto de sódio da solução oftálmica se situe na gama 0,9 mais ou menos 0,2%. Os agentes antioxidantes e estabilizantes adequados incluem bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, tiossulfito de sódio, tioureia, etc. Os agentes molhantes e clarificantes adequados incluem polisorbato 80, polisorbato 20, poloxamero 282 e tiloxapol. Os agentes para aumentar a viscosidade adequados incluem dextrano 40, dextrano 70, gelatina, glicerina, hidroximetilcelulose, hidroximetilpropilcelulose, lanolina, metilcelulose, petrolatum, glicol de polietileno, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose, etc. A preparação oftálmica será administrada topicamente ao olho do indivíduo necessitando de tratamento por métodos convencionais, por exemplo sob a forma de gotas ou banhando o olho na solução oftálmica.

A actividade dos compostos do presente invento enquanto agentes para o controlo de problemas crónicos associados a diabetes pode ser determinada por uma série de testes biológicos ou farmacológicos convencionais. Os testes adequados incluem (1) medição da sua capacidade para inibir a actividade enzimática de redutase de aldose isolada; (2) medição da sua capacidade para reduzir ou inibir a acumulação de sorbitol no nervo ciático e no cristalino de ratos fortemente estreptozotocinizados, isto é, diabéticos; (3) medição da sua capacidade para inverter níveis já elevados de sorbitol no nervo ciático e no cristalino de ratos

diabéticos estreptozotocina-induzidos crônicos; (4) medição da sua capacidade para evitar ou inibir a formação de galactitol no cristalino de ratos fortemente galactosêmicos; (5) medição da sua capacidade para atrasar a formação de cataratas e para reduzir a gravidade da opacidade do cristalino em ratos galactosêmicos crônicos; (6) medição da sua capacidade para evitar a acumulação de sorbitol e a formação da cataratas em cristalino de ratos isolado incubado com glucose; e (7) medição da sua capacidade para reduzir níveis já elevados de sorbitol em cristalino de ratos isolado incubado com glucose.

O presente invento é ilustrado pelos seguintes exemplos. Deve ter-se em conta, todavia, que o invento não está limitado aos pormenores específicos destes exemplos. Nos exemplos, os pontos de fusão não apresentam correcções.

Exemplo 1

3,4-Di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-piridazin-1-ilacetato de t-butilo

A. Éster t-butílico de ácido 3-oxo-4,5-dimetilfuran-1-ilideno acético

Uma solução de anidrido 2,3-dimetilmaleico (6,3 g, 50 mmol) e (t-butoxicarbonilmetileno) trifenilfosforano (20,7 g, 55 mmol) em cloreto de metileno (200 ml) foi submetida a refluxo durante 16 horas. A solução foi evaporada até à secura e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia "flash" sobre gel de sílica usando uma mistura 9:1 de cloreto de metileno e acetato de etilo a fim de se obter éster t-butílico de ácido 3-oxo-4,4-dimetilfuran-1-ilideno acético (rendimento: 6,5 g; 60%).

B. 5,6-Dimetil-4-oxo-piradizin-1-ilacetato de t-butilo

Uma mistura do composto em epígrafe do exemplo 1A (1,3 g, 4 mmol), etanol (5 ml) e hidrato de hidrazina (3,9 ml, 8 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reacção foi diluída com água (2 ml) e acidificada com ácido acético (4 ml). O sólido que precipitou foi recolhido, lavado com água e depois seco ao ar a fim de se obter o composto em epígrafe (rendimento: 1,3 g; 92%).

C. 3,4-Di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-piradizin-1-ilacetato de t-butilo

A uma solução do composto em epígrafe do Exemplo 1B (476 mg, 2 mmol) em dimetilformamida (4 ml) adicionou-se t-butóxido de potássio (236 mg, 2,1 mmol) e agitou-se durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se 2-clorometil-5-trifluorometilbenzotiazole (554 mg, 2,2 mmol) à mistura de reacção e a agitação foi prosseguida durante mais 3 horas. A reacção foi bruscamente interrompida com água (20 ml), acidificada para o valor de pH mediante a adição de uma quantidade suficiente de ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo foi recolhida, evaporada até à secura e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com uma mistura 9:1 de cloreto de metileno e acetato de etilo proporcionou o composto em epígrafe (rendimento: 490 mg; 54%). ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 5,7 (s, 2H), 7,5 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 2

3,4-Di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(4-bromo-2-fluoro)benzil-1-piridazin-1-ilacetato de t-butilo

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 1C (rendimento: 87%). ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 7,2 (m, 3H).

Exemplo 3

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-piridazina acético

O composto em epígrafe do Exemplo 1 (450 mg, 1 mmol) foi adicionado a ácido sulfúrico concentrado (2 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi interrompida bruscamente com gelo-água (20 ml) e o sólido resultante foi recolhido. O sólido foi cristalizado a partir de benzeno a fim de proporcionar o composto em epígrafe (rendimento: 270 mg; 68%), p.f. 174°C.

Exemplo 4Ácido

3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(4-bromo-2-fluoro)benzil)-1-piridazina acético

O composto em epígrafe do Exemplo 2 (740 mg, 1,74 mmol) foi adicionado a ácido trifluoroacético (2 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi interrompida bruscamente com gelo-água (15 ml) e o sólido que precipitou

foi recolhido, seco ao ar e cristalizado a partir de benzeno a fim de se obter o composto em epígrafe (rendimento: 115 mg; 33%), p.f. 162°C.

Exemplo 5

Éster t-butílico de ácido 3-oxo-4,5-di-hidrofuran-1-ilacético

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o Exemplo 1A a partir de anidrido succínico em lugar de anidrido 2,3-dimetilmaleico (1,89 g, 20 mmol); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,5 (s, 9H), 2,72 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 5,62 (m, 1H).

Exemplo 6

Éster t-butílico de ácido 5-bromo-3-oxo-4,5-di-hidrofuran-1-il-acético

Uma mistura do composto em epígrafe do Exemplo 5 N-bromosuccinimida (1,96 g, 11 mmol) e tetracloreto de carbono (25 ml) foi submetida a refluxo sob uma lâmpada de UV durante 4 horas. A reacção foi arrefecida, o excesso de tetracloreto de carbono foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com uma mistura 1:1 de cloreto de metileno e n-hexano proporcionou o composto em epígrafe (rendimento: 2,1 g; 76%), ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,5 (s, 9H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 5,8 (m, 1H).

Exemplo 7

Éster t-butílico de ácido 4-oxo-3-H-piridazina-1-ilideno acético

A uma solução do composto em epígrafe do Exemplo 6 (2,77 g, 10 mmol) em etanol (10 ml) adicionou-se hidrato de hidrazina (1 ml, 20 mmol) e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. O excesso de etanol foi evaporado e o concentrado foi extraído com acetato de etilo (15 ml). O extracto orgânico foi lavado com água, recolhido e evaporado até à secura. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com uma mistura 1:1 de cloreto de metileno e acetato de etilo proporcionou o composto em epígrafe (rendimento: 1,03 g; 49%), p.f. 135°C.

Exemplo 8

1,3-Di-hidro-1-hidroxi-3-oxo-5-metil-1-isofuranacetato de t-butilo

A uma solução de anidrido citracónico (11,2 g, 0,1 mol) em tetrahidrofurano (50 ml) adicionou-se par zinco-cobre (15,0 g, 0,15 mol). Depois adicionou-se lentamente bromoacetato de t-butilo (23,4 g, 0,12 mol) e submeteu-se depois a refluxo durante 3 horas. A reacção foi arrefecida, filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi dividido entre ácido clorídrico 6N (20 ml) e acetato de etilo (250 ml). O extracto orgânico foi recolhido e evaporado até à secura. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com uma mistura 1:1 de cloreto de metileno e acetato de etilo proporcionou o composto em epígrafe (rendimento: 6,2 g; 27%), ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 5,85 (s, 1H).

Exemplo 95-Metil-4-oxo-piridazin-1-ilacetato de t-butilo

O composto em epígrafe do Exemplo 8 foi dissolvido em metanol (20 ml) e hidrato de hidrazina (0,6 g, 12 mmol) foi adicionado à solução. Após agitação durante 4 horas à temperatura ambiente, a solução foi concentrada mediante remoção do excesso de etanol e o concentrado foi triturado com ácido clorídrico 1N (10 ml). O sólido resultante foi recolhido, seco ao ar e cristalizado a partir de etanol a fim de se obter o composto em epígrafe (rendimento: 0,58 g; 24%), p.f. 114-116°C.

Exemplo 10Éster t-butílico de ácido (E) e (Z) 3-oxo-4,5-ciclohexanofuran-1-ilidenoacético

O composto em epígrafe foi preparado com um rendimento de 46% (11,1 g) de acordo com o Exemplo 1A, a partir de anidrido 3,4,5,6-tetrahidroftálico em lugar de anidrido 2,3-dimetilmaleico (15,2 g, 0,1 mmol). Esta mistura de isômeros E e Z foi cromatografada sobre gel de sílica e eluída com uma mistura 9:1 de cloreto de metileno e acetato de etilo. O isômero E, menos polar, eluiu primeiro. O isômero Z, mais polar, foi obtido de fracções posteriores.

Exemplo 113,4-Di-hidro-4-oxo-5,6-ciclohexanopiridazin-1-ilacetato de t-butilo

Uma mistura de éster t-butílico de ácido (E) e (Z) 3-oxo-4,5-ciclohexanofuran-1-ilidenoacético (o composto em epígrafe do Exemplo 10) foi dissolvido em etanol (20 ml) e adicionou-se à solução hidrato de hidrazina (2,5 g, 50 mmol). Esta foi submetida a refluxo durante 4 horas e depois evaporada a fim de proporcionar um resíduo borrachoso. Este resíduo foi triturado com ácido clorídrico 1N (10 ml) a fim de se obter o composto em epígrafe sob a forma de um sólido branco (rendimento: 2,18 g; 44%), p.f. 179-181°C.

Exemplo 123,4-Di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-cianometil-1-ftalazinacetato de t-butilo

A uma solução do composto em epígrafe do Exemplo 1B (7,05 g, 29,6 mmol) em DMF (65 ml) adicionou-se terc-butóxido de potássio (3,65 g, 32,5 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se a isto bromoacetonitrilo (4,26 g, 35,5 mmol) e prosseguiu-se com a agitação durante mais 1,5 hora. A reacção foi bruscamente interrompida com água (200 ml), acidificada para o valor de pH 2 mediante a adição de uma quantidade suficiente de ácido clorídrico diluído e o sólido resultante foi recolhido. O sólido foi seco ao ar e depois cristalizado a partir de uma mistura 3:1 de ciclohexano e cloreto de metileno (6,26 g, 76%), p.f. 120-123°C.

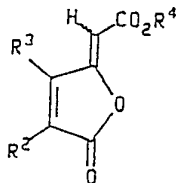
Exemplo 13

3,4-Di-hidro-4-oxo-5,6-ciclohexano-3-cianometil-1-ftalazinacetato de etilo

O composto em epígrafe (líquido) foi preparado de acordo com o Exemplo 12, mas partindo de 5,6-ciclohexano-1-ftalazinacetato de etilo (rendimento: 58%); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25 (t, J = Hz, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 4,1 (q, J = 8 Hz, 2H), 5,0 (s, 2H).

Nos Quadros 1-3 são apresentados compostos adicionais preparados de acordo com o presente invento. Os Quadros 1-3 incluem o ponto de fusão ou espectro de RMN dos compostos descritos.

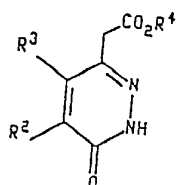
Quadro 1



<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Produto</u>
CH ₃	CH ₃	t-Bu	p.f. 73-74°C
(CH ₂) ₃		Et	p.f. 64-65°C
(CH ₂) ₄		t-Bu	isômero E, ^1H RMN (CDCl_3 ,

250 MHz) δ 1,48 (s, 9H),
1,73 (m, 4H), 2,3 (m,
2H), 2,75 (m, 2H), 5,8
(s, 1H), isômero Z, ^1H
RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ
1,53 (s, 9H), 1,75 (m,
4H), 2,35 (m, 4H), 5,25
(2, 1H)

Quadro 2



<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Produto</u>
H	H	t-Bu	ver Exemplo 7
H	CH ₃	t-Bu	ver Exemplo 9
CH ₃	CH ₃	t-Bu	ver Exemplo 1B
(CH ₃) ₂		Et	^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,2 (t, J = 8 MHz, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,2 (q, J = 8 MHz, 2H)

(CH₂)₄

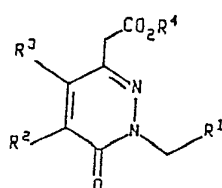
t-Bu

ver Exemplo 11

Et

p.f. 240-242°C

Quadro 3



<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>	<u>Produto</u>
H	H	t-Bu	5,7-difluorobenzo-	p.f. 119°C
			tiazol-2-ilo	
H	H	t-Bu	5-trifluorometil-	p.f. 134°C
			benzotiazol-2-ilo	
H	CH ₃	t-Bu	5-trifluorometil-	¹ H RMN (CDCl ₃ , 250 MHz) δ
			benzotiazol-2-ilo	1,45 (s, 9H), 2,17 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 5,7 (s, 2H), 6,72 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (m, 1H)
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5-trifluorometil-	Exemplo 1C
			benzotiazol-2-ilo	

CH₃ CH₃ t-Bu 5,7-difluorobenzotiazol-2-ilo ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ
1,45 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 5,7 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,53 (m, 1H)

CH₃ CH₃ t-Bu 4-bromo-2-fluorofenilo Exemplo 2

(CH₃)₂ Et 5-trifluorometilbenzotiazol-2-ilo ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ
1,2 (t, J = 8 Hz, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,15 (q, J = 8 Hz, 2H), 5,8 (s, 2H), 7,5 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,2 (s, 1H)

(CH₂)₄ t-Bu 5-trifluorometilbenzotiazol-2-ilo p.f. 136°C

(CH₂)₄ t-Bu 5,7-difluorobenzotiazol-2-ilo ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ
1,45 (2, 9H), 1,73 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H)

(CH₂)₄ t-Bu 4-bromo-2-fluorofenilo ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ
1,45 (s, 9H), 1,72 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,2 (m, 3H)

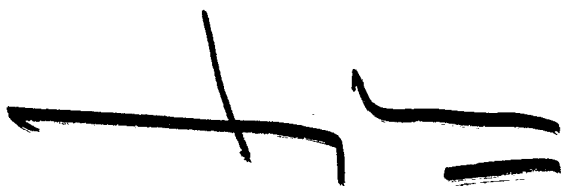


H	H	H	5,7-difluorobenzo- tiazol-2-ilo	p.f. 169°C
H	H	H	5-trifluorometil- benzotiazol-2-ilo	p.f. 172-173°C
H	CH ₃	H	5-trifluorometil- benzotiazol-2-ilo	p.f. 172°C
CH ₃	CH ₃	H	5-trifluorometil- benzotiazol-2-ilo	p.f. 174°C
CH ₃	CH ₃	H	5,7-difluorobenzo- tiazol-2-ilo	p.f. 183°C
CH ₃	CH ₃	H	5-bromobenzoxazol- -2-ilo	p.f. 206-207°C
CH ₃	CH ₃	H	[3-(2,3-difluorofe- nil)-1,2,4-oxadia- zol-5-ilo]	p.f. 185-186°C
CH ₃	CH ₃	H	4-bromo-2-fluoro- fenilo	p.f. 162°C
(CH ₂) ₃		H	5-trifluorometil- benzotiazol-2-ilo	p.f. 184°C
(CH ₂) ₄		H	5-trifluorometil- benzotiazol-2-ilo	p.f. 201°C
(CH ₂) ₄		H	5,7-difluorobenzo- tiazol-2-ilo	p.f. 157°C



$(\text{CH}_2)_4$	H	4-bromo-2-fluoro- fenilo	p.f. 164°C
	H	4-bromo-2-fluoro- fenilo	p.f. 202-204°C
	H	benzotiazol-2-ilo	p.f. 207-208°C
	H	5-trifluorometil- benzotiazol-2-ilo	p.f. 224-225°C
CH_3	CH_3	t-Bu 5,7-diclorobenzo- tiazol-2-ilo	p.f. 113-116°C
$(\text{CH}_2)_4$	Et	5,7-diclorobenzo- tiazol-2-ilo	p.f. 136-139°C
CH_3	CH_3	H 5,7-diclorobenzo- tiazol-2-ilo	p.f. 200-201,5°C
$(\text{CH}_2)_4$	H	5,7-diclorobenzo- tiazol-2-ilo	p.f. 193-195°C

Lisboa, 26 de Março de 1992



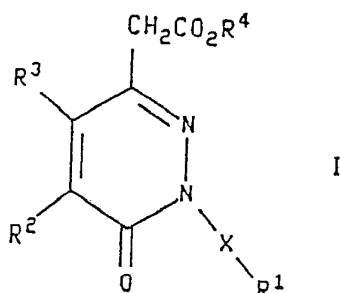
J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

100 304



REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula



em que

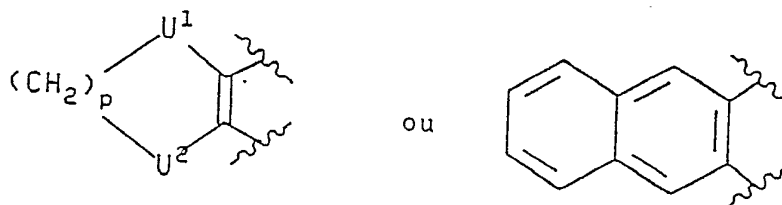
X representa CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, ou $-\text{CH}_2-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{''}}{\text{C}}}-\text{NH}$;

Y = O ou S;

R^1 representa um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, tiazolopiridin-2-ilo, oxazolopiridin-2-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, e 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo em que os referidos grupos substituídos estão substituídos com um ou dois substituintes que são seleccionados independentemente um do outro entre flúor, cloro, bromo, metilo e trifluorometilo;

R^2 e R^3 são seleccionados independentemente um do outro entre hidrogénio, (C_1-C_4) alquilo, flúor, cloro, bromo e

trifluorometilo ou R^2 e R^3 em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados formam um grupo W, em que W representa



em que

p é 1 ou 2 e U^1 e U^2 representam independentemente um do outro CH_2 , O ou S na condição de U^1 e U^2 não representarem ambos O ou S;

R^4 representa hidrogénio ou um grupo pró-droga;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por R^1 representar benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo ou 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo facultativamente substituídos.

3ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X representar CH_2 , R^1 representar benzotiazol-2-ilo facultativamente substituído, R^4 representar hidrogénio e R^2 e R^3 representarem cada qual hidrogénio ou metilo ou R^2 representar hidrogénio e R^3 representar metilo ou R^2 e R^3 em conjunto formarem um anel ciclo-hexilo ou um anel ciclopentilo.

4ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X representar CH_2 , R^1 representar fenilo facultativamente substituído, R^4 representar hidrogénio e R^2 e R^3

representarem cada qual metilo ou R^2 e R^3 em conjunto formarem um anel ciclo-hexilo.

5ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por X representar CH_2 , R^1 representar benzoxazol-2-ilo facultativamente substituído, ou 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R^2 e R^3 representarem cada qual metilo, e R^4 representar hidrogênio.

6ª. - Composto, caracterizado por ser seleccionado do grupo constituído por:

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-difluoro-2-benzotiazolil)metil]-1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5-trifluorometil)-2-benzotiazolil)metil]-1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(2-fluoro-4-bromo)benzil]-1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclo-hexano-3-[(5,7-difluoro-2-benzotiazolil)metil]-1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclo-hexano-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclo-hexano-3-[(2-fluoro-4-bromo)benzil]-1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-3-[(5,7-difluoro-2-benzotiazolil)metil]-1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-6-metil-3-[[5-trifluorometil]-2-benzotiazolil]metil]1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclopentano-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]1-piridazinoacético;

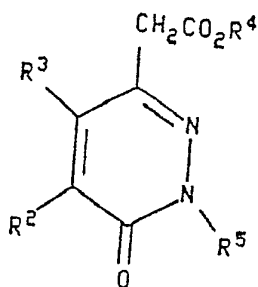
Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5-bromo-2-benzoxazolil)metil]1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[[3-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-ciclo-hexano-3-[(5,7-dicloro-2-benzotiazolil)metil]1-piridazinoacético;

Ácido 3,4-di-hidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-dicloro-2-benzotiazolil)metil]1-piridazinoacético.

7^a. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula



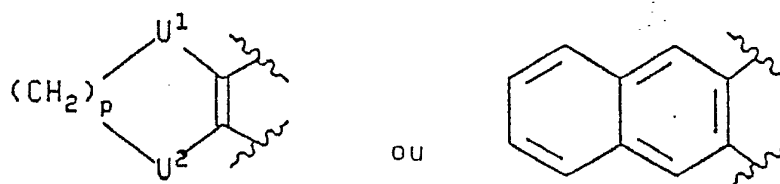
em que

R^5 representa hidrogénio ou XR^1 em que

X representa CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$ ou $-CH_2-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH$; e

R^1 representa CN , $\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH_2$ ou um grupo facultativamente substituído seleccionado entre fenilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, tiazolopiridin-2-ilo, oxazolopiridin-2-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, e 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo em que os grupos substituídos referidos estão substituídos com um ou dois substituintes que são seleccionados independentemente um do outro entre flúor, cloro, bromo, metilo e trifluorometilo;

R^2 e R^3 são seleccionados independentemente um do outro entre hidrogénio, (C_1-C_4) alquilo, flúor, cloro, bromo e trifluorometilo ou R^2 e R^3 em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados foram um grupo W, em que W representa



em que p é 1 ou 2 e U^1 e U^2 representam independentemente um do outro CH_2 , O ou S na condição de U^1 e U^2 não representarem ambos O ou S; e R^4 representa (C_1-C_4) alquilo.

8ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por R^2 e R^3 representarem cada qual metilo, R^4 representar $-C(CH_3)_3$ e R^5 representar hidrogénio.

9ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por R^2 e R^3 em conjunto formarem um anel ciclo-hexilo, R^4 representar etilo e R^5 representar hidrogénio.

10ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por R^2 e R^3 representarem cada qual metilo, R^5 representar XR^1 em que X representa CH_2 , R^1 representar benzotiazol-2-ilo ou fenilo facultativamente substituídos e R^4 representar $-C(CH_3)_3$.

11ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por R^2 e R^3 em conjunto formarem um anel ciclo-hexilo, R^5 representar XR^1 em que X representa CH_2 , R^1 representar benzotiazol-2-ilo ou fenilo facultativamente substituídos e R^4 representar etilo.

12ª. - Composição farmacêutica para inibição da actividade de redutase de aldose, caracterizada por compreender um composto de acordo com a Reivindicação 1 numa quantidade eficaz para a inibição da actividade de redutase de aldose numa mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável.

13ª. - Método de inibição da actividade de redutase de aldose, caracterizado por compreender a administração a um doente diabético de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a Reivindicação 1.

14ª. - Composição farmacêutica para reduzir níveis de ácido úrico no sangue, caracterizada por compreender um composto de acordo com a Reivindicação 1 numa quantidade eficaz para a redução dos níveis de ácido úrico no sangue numa mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável.



15ª. - Método para reduzir os níveis de ácido úrico no sangue num mamífero, caracterizado por compreender a administração a um mamífero necessitando de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a Reivindicação 1.

Lisboa, 26 de Março de 1992

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª

1200 LISBOA