

2728/93

2728

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

ALDÓZ-REDUKTÁZ GÁTLÓ AKTIVITÁSSAL RENDELKEZŐ PIRIDAZINON-
-ECETSAV-SZÁRMAZÉKOK A) CÉLLELT BEJELENTÉS SZÁMA: WO 92/17446
MOB. 11. SZÁMÚS SZÁMÚS SZÁMÚS SZÁMÚS
PFIZER INC., New York, NY,

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 03. 09.

Elsőbbsége: 1991. 03. 28. (676,919)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/01603

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/17446

67836

K I V O N A T

Az (I) általános képletű vegyületek - a képletben X
jelentése -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- vagy

-CH₂-C(=Y)-NH-; ahol

Y jelentése -O- vagy -S-;

R¹ jelentése adott esetben fluor-, klór-, brómatom-
mal, metil-, metil-tio-, metoxi-, hidroxil- vagy
trifluor-metil-csoporttal mono- vagy egymástól füg-
getlenül diszubsztituált fenil-, benzotiazol-2-il-,
benzoxazol-2-il-, benzofuran-2-il-, benzotiofen-2-
il-, tiazolo-piridin-2-il-, oxazolo-piridin-2-il-,
3-fenil--1,2,4-oxadiazol-5-il- vagy 5-fenil-1,2,4-
oxadiazol--3-il-csoport;

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, flu-
or-, klór-, brómatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos
alkoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport; vagy

R² és R³ a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt (a) vagy

(b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol
 p értéke 1 vagy 2 és
 U^1 és U^2 jelentése egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-O-$
 vagy $-S-$, azzal a megkötéssel, hogy U^1 és
 U^2 egyidejű $-O-$ vagy $-S-$ jelentése kizárt;
 R^4 jelentése hidrogénatom vagy egy prodrog-csoport -
 és gyógyászatilag elfogadható sóik aldóz-reduktáz gátló ha-
 tásuk következtében gyógyászati készítmények hatóanyagaként
 alkalmazhatók.

Buzásné Nagy Zsuzsa

2728/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT

NSZOG: CO7D 23 14 A
-11- 23 14
-11- 413/06
-11- 417/06
AG/K 31/50

67836

ALDÓZ-REDUKTÁZ GÁTLÓ AKTIVITÁSSAL RENDELKEZŐ PIRIDAZINON-
-ECETSAV-SZÁRMAZÉKOK, AMELYEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZER-
KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELŐÁRÁS ELŐHÍLTÁSI KÉRŐ

PFIZER INC.,

New York, NY,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

MYLARI Banavara L.,

Waterford, CT,

ZEMBROWSKI William J.,

Oakdale, CT,

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 03. 09.

Elsőbbsége:

1991. 03. 28. (676,919)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/01603

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/17446

~~77890-4185-SI~~

A találmány aldóz-reduktáz gátló aktivitással rendelkező új piridazinon-ecetsav-származékokra vonatkozik, amelyek cukorbetegségből eredő krónikus szövődmények, például diabeteszes hályog, retinopátia, nefropátia és neuropátia kezelésére alkalmazhatók. A fenti vegyületek hipourémiás szerként is alkalmazhatók, a vér húgysavtartalmának csökkentésére használhatók. A találmány a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és a fenti vegyületek gyógyászati alkalmazására szolgáló eljárásokra is vonatkozik.

Ezidáig számos próbálkozás történt orálisan adagolható, nagyobb hatású cukorbetegséget szerek előállítására. A 3,821,383 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett aldóz-reduktáz inhibitor aktivitással rendelkező 1,3--dioxo-1H-benz[d,e]izokinolin-2(3H)-ecetsav-származékok a cukorbeteg krónikus szövődményei kezelésére alkalmazhatók. A 4,226,875 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás spiro-oxazolidin-dionok mint aldóz-reduktáz gátlók alkalmazását ismerteti a cukorbeteg szövődményeinek kezelésére. Az ilyen aldóz-reduktáz inhibitorok hatása azon alapul, hogy gátolják az aldózok, például glukóz és galaktóz megfelelő poliolokká, például szorbittá és galaktittá történő redukálásának szabályozásáért elsősorban felelős aldóz-reduktáz enzimet, ezáltal csökkentik vagy megakadályozzák a galaktozémias betegek szemlencséjében a galaktit, illetve a cukorbeteg betegek szemlencséjében, perifériás idegeiben és veséjében a szorbit felszaporodását. Ennek megfelelően az ilyen vegyületek aldóz-reduktáz inhibitor hatásuk következtében a cukorbeteg bizonyos krónikus szövődményei, többek kö-

zött a szembetegségek kezelésére alkalmazhatók, mivel ismeretes, hogy a poliolok jelenléte a szemlencsében hályog képződéséhez, és ezáltal a lencse átlátszóságának csökkenéséhez vezet.

A 2647676 számú francia szabadalmi leírásból ismeretek szubsztituált benzil-oldallánccal és benztiazol-oldallánccal rendelkező piridazinon-származékok, amelyeknek aldőz-reduktáz inhibitor aktivitását is ismertették.

A 4,251,528 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban aldőz-reduktáz gátló aktivitású aromás karbociklusos oxo-ftalanizininil-ecetsav-származékokat ismeretnek. Azt is említik, hogy a {2-[2-(pirid-2-il)-etil]-3,4-dihidro-4-oxo-ftalazin-1-il}-ecetsav nem gátolja az aldőz-reduktázt. Ismertek továbbá véralvadási rendszerre ható heterociklusos oxo-ftalazinil-ecetsavak és etilésztereik is [Chemical Abstracts 73, 77173y (1970)].

A 4,939,140 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás heterociklusos oxo-ftalazinil-ecetsav-származékokat ismertet.

A 4,868,301 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban benztiazol vagy egyéb heterociklusos oldallánccal rendelkező oxo-ftalazinil-ecetsav-származékok előállítására szolgáló eljárásokat és köztitermékeket ismertetnek.

A 4,996,204 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás pirido-piridazinon-ecetsav-származékokat ismertet.

A 0,397,350 számon publikált európai szabadalmi le-

írás oxo-ftalazinilsavak és analógjaik előállítására szolgáló eljárásokat és köztitermékeket ismertet.

A PCT/US89/05637 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés szubsztituált oxo-ftalazinil-ecetsavakra és analógjaikra vonatkozik.

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre - a képletben

X jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Y})-\text{NH}-$; ahol

Y jelentése $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$;

R¹ jelentése adott esetben fluor-, klór-, brómmal, metil-, metil-tio-, metoxi-, hidroxil- vagy trifluor-metil-csoporttal mono- vagy egymástól függetlenül diszubsztituált fenil-, benzotiazol-2-il-, benzoxazol-2-il-, benzofuran-2-il-, benzotiofen-2-il-, tiazolo-piridin-2-il-, oxazolo-piridin-2-il-, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il- vagy 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il-csoport;

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, brómatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport; vagy

R² és R³ a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol

p értéke 1 vagy 2 és

U¹ és U² jelentése egymástól függetlenül $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$, azzal a megkötéssel, hogy U¹ és U² egyidejű $-\text{O}-$ vagy $-\text{S}-$ jelentése kizárt;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy egy prodrog-csoport - és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik.

A fenti gyógyászatilag elfogadható sók például nátrium-, kálium-, kalcium- és ammóniumsók, valamint rövid szénláncú alkil-aminokkal (például etil-aminnal), rövid szénláncú alkanol-aminokkal (például trietanol-aminnal) és megluminnal képzett sók lehetnek.

Különösen előnyösek az alábbi találmány szerinti vegyületek:

{3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-(2-fluor-4-bróm-benzil)-1-piridazinil]-ecetsav;

{3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-(2-fluor-4-bróm-benzil)-1-piridazinil]-ecetsav;

{3,4-dihidro-4-oxo-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-6-metil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklopentano-3-{[5-(trifluor-metil)-

-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5-bróm-2-benzoxazolil)-
 -metil]-1-piridazinil]-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[3-(2,3-difluor-fenil)-
 -1,2,4-oxadiazol-5-il]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-[(5,7-diklór-2-benzo-
 tiazolil)-metil]-1-piridazinil]-ecetsav; és
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-diklór-2-benzotiazol-
 il)-metil]-1-piridazinil]-ecetsav.

A találmány a fenti (I) általános képletű vegyületek előállításában köztiterméként alkalmazható (V) általános képletű vegyületekre is vonatkozik, az utóbbi képletben

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy -XR¹, ahol

X jelentése -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-,
 -CH₂-C(=O)-NH- vagy -CH₂-C(=S)-NH-; és

R¹ jelentése -CN, -CSNH₂ vagy adott esetben fluor-,
 klór-, brómatommal, metil- vagy trifluor-metil-
 -csoporttal mono- vagy egymástól függetlenül di-
 szubsztituált fenil-, benzotiazol-2-il-, benzoxa-
 zol-2-il-, benzofuran-2-il-, benzotiofen-2-il-,
 tiazolo-piridin-2-il-, oxazolo-piridin-2-il-, 3-
 -fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il- vagy 5-fenil-1,2,4-
 -oxadiazol-3-il-csoport;

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4
 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, brómatom,
 vagy trifluor-metil-csoport; vagy

R² és R³ a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt (a) vagy
 (b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol

p értéke 1 vagy 2 és

U¹ és U² jelentése egymástól függetlenül -CH₂-, -O- vagy -S-, azzal a megkötéssel, hogy U¹ és U² egyidejű -O- vagy -S- jelentése kizárt;

és

R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány gyógyászati készítményekre is vonatkozik aldóz-reduktáz aktivitás gátlására, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák aldóz-reduktáz aktivitást gátló mennyiségben, egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal elegyítve. Az előnyös gyógyászati készítmények hatóanyagként egy fent előnyösként megadott (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A találmány tárgya továbbá eljárás cukorbetegséggel járó szövődmények kezelésére cukorbeteg betegekben, például emberben vagy állatban, amelynek értelmében a betegnek egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk hatásos mennyiségben. A találmány egy előnyös kiviteli módja szerint egy fent előnyösként megadott (I) általános képletű vegyületet adagolunk a betegnek.

A találmány továbbá gyógyászati készítményekre vonatkozik a vér húgysavtartalmának csökkentésére emlősökben, például emberben, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák a vér húgysavtartalmát csökkentő mennyiségben, egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

A találmány tárgya továbbá eljárás a vér húgysavtartalmának csökkentésére emlősökben, például emberben, amelynek értelmében a betegnek egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk hatásos mennyiségben. A specifikus és előnyös eljárásokban egy fent megadott specifikus és előnyös (I) általános képletű vegyületet adagolunk a kezelendő betegnek.

A leírásban alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó szénláncú, vagy ciklusos csoportokat, valamint lineáris és ciklusos, illetve elágazó szénláncú és ciklusos részből álló csoportokat értünk.

Az R^4 definíciójában megadott prodrog csoport alatt olyan csoportokat értünk, amelyek in vivo átalakíthatók, és ennek eredményeként hidrogénatommal helyettesítődnek. A fenti csoportok szakemberek számára jól ismertek, ilyen csoportok például a prodrog észterek képező észterező csoportok, mint például a benzil-oxi-, di(1-4 szénatomos)alkil-amino-etil-oxi-, acetoxi-metil-, pivaloil-oxi-metil-, ftalidoil-, etoxi-karbonil-oxi-etil-, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil-csoport, és az adott esetben N-morfolino-csoporttal és amidképző csoportokkal, például di(1-4 szénatomos)alkil-amino-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

A találmány szerinti vegyület előállítását az 1. reakcióvázlattal szemléltetjük.

Az (1), (4) és (8) általános képletű anhidridek vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Azokat a (2) általános képletű vegyületeket,

amelyek képletében R^3 jelentése etil- vagy terc-butil-csoport, az (1) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, (terc-butoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszforánnal, illetve (etoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszforánnal való reagáltatással Wittig-reakcióban (Tetrahedron Letters, 1965, 2537).

Az (5) általános képletű vegyületek is előállíthatók ugyanezzel az eljárással.

A (9) általános képletű vegyületeket a Reformatsky-reakció körülményei között állíthatjuk elő cinkkel vagy cink-réz párral, vagy a Reformatsky-reakció valamely jól ismert módosított változata szerint (lásd például Tetrahedron Letters, 1984, 2569). A (8) általános képletű vegyületek (9) általános képletű vegyületekké való konverziójára oldószerként például aromás szénhidrogéneket (így például benzolt) és dialkil-étereket és ciklikus étereket (például tetrahidrofuránt) alkalmazhatunk. A reakció hőmérséklete előnyösen mintegy 35 °C és 100 °C közötti, még előnyösebben az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet.

A (6) általános képletű vegyületet szokásos alliles brómozással állíthatjuk elő, N-bróm-szukcinimid alkalmazásával, szén-tetrakloridban visszafolyatós hűtő alatti forralás közben.

A (3) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (2), (6) vagy (9) általános képletű vegyületet vízmentes vagy vizes hidrazinnal reagáltatunk alkohol típusú oldószerben (például etanolban), mintegy 20 °C és mintegy 80 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen mintegy 60 °C-on. A re-

akciót így mind szobahőmérsékleten, mind az oldószer forráspontjának hőmérsékletén lejátszathatjuk.

A (13) általános képletű vegyületek előállítására egy (3) általános képletű vegyületet egy $L-X-R^1$ általános képletű vegyülettel - a képletben L jelentése klór- vagy brómatom - reagáltatunk. A reakciót általában poláros oldószerben, így például 1-4 szénatomos alkoholban (mint például metanolban vagy etanolban), dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban játszhatjuk le, bázis jelenlétében. Bázisként például alkálifém-hidrideket vagy 1-4 szénatomos alkoxidokat, így például nátrium- vagy kálium-hidridet, -metoxidot vagy -etoxidot alkalmazhatunk. Abban az esetben, ha hidrideket alkalmazunk, nemvizes oldószer, például dimetil-formamid alkalmazása szükséges. A reakciót szobahőmérsékleten játszhatjuk le, vagy a reakció gyorsítására magasabb hőmérsékletet (például 100 °C) biztosítunk.

Azokat a (11) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 jelentése hidroxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, a megfelelő, metoxicssoporttal szubsztituált vegyületek demetilezésével állíthatjuk elő. A demetilezést úgy végezzük, hogy a kiindulási vegyületet diklór-metánban hidrogén-bromiddal vagy bór-tribromiddal refluxáljuk mintegy -70 °C és mintegy 0 °C közötti hőmérsékleten. A reakció hőmérséklete előnyösen mintegy -20 °C és mintegy 0 °C között van.

Azokat a (11) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH(CH_3)-$ és R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazolcso-

port, azintén a (13) általános képletű vegyületeken keresztül állíthatjuk elő. Azokat a (13) általános képletű vegyületeket, amelyek képletben X jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ és R^1 jelentése $-\text{CN}$, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (3) általános képletű vegyületet egy $\text{L}_1-\text{X}-\text{R}^1$ általános képletű vegyülettel - a képletben L_1 jelentése klór- vagy brómatom - reagáltatunk, bázis jelenlétében. Bázisként megfelelnek az alkálifém-hidridek vagy 1-4 szénatomos alkoksidok. A reakcióban oldószerként nemvizes oldószert, például dimetil-formamidot vagy dimetil-szulfoxidot alkalmazhatunk. Az R^1 helyén $-\text{CN}$ csoportot tartalmazó (13) általános képletű vegyületeket a 2-amino-benzol-tiolok vagy amino-piridin-tiolok savaddíciós sóival (például hidrogén-kloridjaival) 1-4 szénatomos alkanolban, mintegy 80°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatva kapjuk az R^1 helyén adott esetben szubsztituált benzotiazolt tartalmazó (11) általános képletű vegyületeket. A fenti eljárás az R^1 helyén tiazolo-piridint tartalmazó vegyületek előállítására is alkalmazható.

Azokat a (11) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 jelentése 5-ös vagy 7-es helyzetben monoszubsztituált vagy 5,7-es helyzetben diszubsztituált benzotiazol, és a szubsztituens fluor-, klór-, brómatom vagy trifluor-metil-csoport, olyan (13) általános képletű vegyületeken keresztül állíthatjuk elő, amelyek képletében R^1 jelentése $-\text{CN}$ vagy $-\text{CSNH}_2$. A (13) általános képletű vegyületeket - a képletben X jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ és R^1 jelentése $-\text{CN}$ vagy $-\text{CSNH}_2$ - egy (14) általános

nos képletű vegyülettel - a képletben A jelentése F, Cl, Br vagy I - reagáltatjuk hidrogén-szulfid jelenlétében. A reakciót általában poláros oldószerben játszadjuk ée. Oldószerként például szulfolánt, piridint vagy N-metil-pirrolidint alkalmazhatunk. Előnyös oldószer a dimetil-formamid. A reakció hőmérséklete általában mintegy 110 °C és mintegy 180 °C között lehet, előnyösen az oldószer forráspontjának hőmérsékletén dolgozunk. Az R¹ helyén -CN csoportot tartalmazó (13) általános képletű vegyületeket a (14) általános képletű vegyületekkel egy tercier amin jelenlétében reagáltatjuk. Tercier aminként például tri(2-6 szénatomos)alkil-aminokat, így például trietil-amint alkalmazhatunk. A fenti eljárás az R¹ helyén tiazolo-piridin-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására is alkalmazható. Azokat a (13) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése -CH₂-, -CH₂CH₂- vagy -CH(CH₃)- és R¹ jelentése -CSNH₂, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (13) általános képletű vegyületet - amelynek képletében X jelentése -CH₂-, -CH₂CH₂- vagy -CH(CH₃)- és R¹ jelentése -CN - hidrogén-szulfiddal reagáltatunk tercier amin, például egy tri(2-6 szénatomos)-alkil-amin, mint például trietil-amin jelenlétében, megfelelő oldószerben, például piridinben vagy dimetil-formamidban. A reakciót előnyösen dimetil-formamidban játszadjuk le. A reakció hőmérséklete általában szobahőmérséklet (mintegy 25 °C) és mintegy 100 °C között lehet. A reakciót előnyösen mintegy 40-60 °C-on játszadjuk le.

Azokat a (11) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése -CSNH- csoport, úgy állítjuk

elő, hogy egy, az X helyén -CONH- csoportot tartalmazó (11) általános képletű vegyületet foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk aromás szénhidrogén oldószerben, például benzolban, toluolban vagy xilolban. A reakciót szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 40-60 °C-on játszadjuk le.

A (11) általános képletű vegyületeket (12) általános képletű vegyületekké hidrolizálhatjuk. A hidrolízist R^4 terc-butil-csoport jelentése esetén tömény kénsav vagy trifluor-ecetsav jelenlétében végezhetjük, mintegy 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. Ha R^4 jelentése metil- vagy etilcsoport, a hidrolízist szokásos hőmérsékleten és sav vagy bázis, például egy ásványi sav, így például sósav vagy egy alkálifém-hidroxid, így például nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében játszathatjuk le.

A fenti reakciókban a nyomás - hacsak azt ettől eltérően nem jelezzük - nem kritikus. Általában a reakciókat mintegy $5 \cdot 10^4$ Pa és mintegy $2 \cdot 10^5$ Pa közötti nyomáson, előnyösen légköri (mintegy $1 \cdot 10^5$ Pa) nyomáson játszadjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit gyógyászatilag elfogadható kationokkal képezhetjük a szokásos módon. A fenti sókat egyszerűen előállíthatjuk oly módon, hogy az (I) általános képletű vegyületet a kívánt gyógyászatilag elfogadható kation vizes oldatával kezeljük, és a kapott oldatot - előnyösen vákuumban - szárazra pároljuk. Úgy is eljárhatunk, hogy az (I) általános képletű vegyület rövid szénláncú alkohollal készült oldatát elegyítjük a kívánt fém alkoxidjával, és a kapott oldatot

ezután szárazra pároljuk. A fenti célra megfelelő gyógyászati-
lag elfogadható kation például egy alkálifém-kation, mint
például akálium- és nátriumion; az ammóniumion és a vízold-
ható amin addiciós sók, mint például az N-metil-glukamin
(meglamin), a rövid szénláncú alkanol-ammónium-sók vagy az
egyéb gyógyászati-elfogadható szerves aminokkal alkotott
bázikus sók, és az alkáliföldfém-kationok, mint például a
kalcium- és magnéziumion.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati-
lag elfogadható sóik - amelyeket a továbbiakban hatóanyagnak
is nevezünk - az aldóz-reduktáz enzim inhibitoraként a cu-
korbaj krónikus szövődményei, például diabeteszes hályog,
retinopátia, nefropátia és neuropátia kezelésére alkalmaz-
hatók. A találmány szerinti hatóanyagokat a vér húgysav-kon-
centrációjának csökkentésére is alkalmazhatjuk emlősökben,
így emberben is. A húgysav-tartalmú lerakódások (amelyeket
trófiának is neveznek), amelyek a plazma fiziológiástól
eltérő, megnövekedett húgysav-koncentrációjából erednek, az
egész test különféle szöveteiben hajlamosak megjelenni, és a
köszvény és köszvényes arthritis nevű betegség kiala-
kulásához vezetnek. A húgysav-tartalmú lerakódások ebben az
állapotban megjelenhetnek a porcban, csontban, nyálkatömlők-
ben, inakban, a csontos kiemelkedéseket összekötő kötőszöve-
tekben, valamint a bőr alatt és a vese területén is. A vér
megnövekedett húgysav-koncentrációja számos egyéb betegség-
ben is megfigyelhető, például myeloid leukémia, myeloid
diszplázia, vészes vérszegénység, psoriasis, cukorbaj és
vesebaj esetén. A leírásban kezelés alatt a fenti betegségek

megelőzését és gyógyítását egyaránt értjük. A hatóanyagot a kezelésre szoruló betegnek különféle ismert módon adhatjuk, például orálisan, parenterálisan és helyileg. A találmány szerinti hatóanyagokat általában orálisan vagy parenterálisan mintegy 2-100 mg/testtömeg kg dózisban adjuk a kezelendő betegnek naponta, a napi dózis előnyösen 5-50 mg/kg. A dózis nagysága természetesen a kezelendő beteg állapotától függően változtatható. Az adott esetben szükséges dózis megállapítása azonban a kezelést végző orvos számára nem jelent problémát.

A találmány szerinti hatóanyagokat önmagukban, vagy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal együtt adagolhatjuk, egy vagy több dózisban. A gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag például inert, szilárd hígítóanyag vagy töltőanyag, steril, vizes oldat vagy egy szerves oldószer lehet. A gyógyászati készítmények előállítására a hatóanyagot gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal kombináljuk, majd különféle dózisformákká, például tablettává, porrá, gyógycukorrá, sziruppá, injekciós oldattá vagy egyéb hasonló készítménnyé formáljuk. A fenti gyógyászati készítmények kívánt esetben további komponenseket, például ízesítőszereket, kötőanyagokat, segédanyagokat, stb. is tartalmazhatnak. Orális adagolás céljára különféle segédanyagokat, például nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot vagy kalcium-foszfátot, valamint különféle dezintegrálószeret, például keményítőt, alginasavat és bizonyos komplex szilikátokat; kötőanyagokat, például poli(vinil-pirrolidon)-t, szacharózt, zselatint és akácmézgát tartalmazó tablettákat alkalmazha-

tunk. A tablettázás céljára ezenkívül gyakran célszerű a csúsztatószerkezetek, például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és talkum alkalmazása is. A fenti összetételű szilárd kompozíciók kemény vagy lágy zselatin kapszulákban töltetként is alkalmazhatók. Az utóbbi célra előnyös még a laktóz vagy tejcukor és a nagy molekulatömegű polietilén-glikolok alkalmazása. Abban az esetben, ha orális adagolásra vizes szuszpenziókat vagy elixíreket kívánunk alkalmazni, a hatóanyagot ezekben különféle édesítőszerkezetekkel vagy ízesítőszerkezetekkel, színezőanyagokkal vagy festékekkel, és kívánt esetben emulgeálószerkezetekkel, szuszpendálószerkezetekkel, valamint hígítóanyagokkal, így például vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel vagy ezek elegyeivel kombinálhatjuk.

Parenterális adagolás céljára a hatóanyag szezámolajjal, földimogyoró-olajjal, vizes propilén-glikollal, vagy steril vízzel készült oldatait alkalmazhatjuk. A fenti vizes oldatokat kívánt esetben pufferolhatjuk, és a cseppfolyós hígítóanyagot először megfelelő mennyiségű sóval vagy glükózzal izotóniássá tehetjük. A fenti vizes oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris, szubkután és intraperitoneális adagolásra. A fenti célokra alkalmazott steril vizes közeg szokásos standard eljárásokkal állítható elő.

A találmány szerinti hatóanyagokat a parenterálisan adagolható fenti vizes gyógyászati készítmények előállításán kívül előnyösen a szem kezelésére alkalmas oldatok előállítására is alkalmazhatjuk. A fenti oldatok elsősorban a diabeteses hályog kezelésére alkalmazhatók helyi adagolással, és a találmány egy előnyös megvalósítási módját a fenti ál-

lapotok ilyen kezelése jelenti. A diabeteszes hályog kezelésére ennek megfelelően a találmány szerinti hatóanyagot a szembe adagoljuk, szokásos módon előállított szemészeti készítmény formájában (lásd például "Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. kiadás, 1488-1501. oldal, Mack Publishing Co., Easton, PA). A szemészeti készítményben a hatóanyag koncentrációja mintegy 0,01-1 tömeg%, előnyösen mintegy 0,05-0,5 tömeg% egy gyógyászatilag elfogadható oldatban, szuszpenzióban vagy kenőcsben. A fenti koncentráció az adott hatóanyagtól, a kezelendő beteg állapotától és hasonló faktoroktól függően változhat, és a legmegfelelőbb koncentrációt a kezelést végző orvos határozza meg. A szemészeti készítmény formája előnyösen steril vizes oldat, amely kívánt esetben egyéb komponenseket, például konzerválószerkeket, puffereket, tonizáló szereket, antioxidánsokat és stabilizátorokat, nemionos nedvesítőszerkeket vagy derítőszerkeket, viszkozitást növelő szereket, stb. tartalmazhat. Konzerválószerként például benzalkónium-kloridot, benzotonium-kloridot, klór-butanolt, timerozalt, stb. alkalmazunk. Pufferként például bórsavat, nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium- vagy kálium-borátot, nátrium- vagy kálium-karbonátot, nátrium-acetátot, nátrium-hidrogén-foszfátot, stb. alkalmazhatunk, olyan mennyiségben, amellyel a pH-t mintegy 6-8, előnyösen mintegy 7-7,5 értéken tarthatjuk. A tonizáló szer például dextrán 40, dextrán 70, dextróz, glicerin, kálium-klorid, propilénglikol, nátrium-klorid, vagy hasonló lehet, mimellett a szemészeti oldat nátrium-klorid ekvivalense mintegy $0,9 \pm 0,2$ %. Antioxidánsként és stabilizátor-

ként például nátrium-hidrogén-szulfidot, nátrium-metabiszulfidot, nátrium-tioszulfidot, tiokarbamidot vagy hasonlót alkalmazhatunk. A nedvesítőszer és derítőszer például poliszorbát 80, poliszorbát 20, poloxamer 282 és tyloxapol lehet. A viszkozitást növelő szer például dextrán 40, dextrán 70, zselatin, glicerin, hidroxietil-cellulóz, hidroximetilpropil-cellulóz, lanolin, metil-cellulóz, vazelin, polietilén-glikol, poli(vinil-alkohol), poli(vinil-pirrolidon), karboximetil-cellulóz, stb. lehet. A szemészeti készítményeket az ilyen kezelésre szoruló beteg szemébe helyileg szokásos módon adagolhatjuk, például szemcsepp formájában, vagy úgy, hogy a szemet a szemészeti oldattal mossuk.

A találmány szerinti vegyületek aktivitását a cukorbeteg krónikus szövődményei kezelésére különféle ismert biológiai vagy farmakológiai tesztekkel határozhatjuk meg, például (1) izolált aldóz-reduktáz enzim aktivitását gátló képességük mérésével; (2) szorbit felhalmozódását gátló képességük mérésével akut streptozotocinizált, azaz cukorbeteg patkányok üldőidegében és szemlencséjében; (3) a már megemelkedett szorbit-koncentrációt csökkentő képességük mérésével streptozotocin-indukált krónikus cukorbeteg patkányok üldőidegében és szemlencséjében; (4) galaktit képződését gátló vagy megakadályozó képességük mérésével akut galaktozémias patkányok szemlencséjében; (5) hályogképződést késleltető és a lencse zavarosságának mértékét csökkentő képességük mérésével krónikus galaktozémias patkányok szemlencséjében; (6) szorbit felhalmozódását gátló képességük mérésével glükózzal inkubált izolált patkány-szemlencséiben; és (7) a már

megnövekedett szorbit-koncentrációt csökkentő képességük mérésével glukózzal inkubált izolált patkány-szemlencséiben.

A találmányt közelebbről - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni. A példákban közölt olvadáspontokat nem korrigáltuk.

1. példa

terc-Butil-[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazin-1-il]-acetát

(A) [(3-Oxo-4,5-dimetil-furan-1-il)-ilidén]-ecetsav-terc-butyl-észter

6,3 g (50 mmol) 2,3-dimetil-maleinsavanhidrid és 20,7 g (55 mmol) (terc-butoxi-karbonil-metilén)-trifenil-foszfórán 200 ml diklór-metánnal készült oldatát 16 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 9:1 térfogarányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végezzük. 6,5 g (60 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

(B) terc-Butil-(5,6-dimetil-4-oxo-piridazin-1-il)-acetát

1,3 g (4 mmol) 1. példa (A) lépése szerint előállított vegyület, 5 ml etanol és 3,9 ml (8 mmol) hidrazin-hidrát elegyét szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 2 ml vízzel hígítjuk és 4 ml ecetsavval meg-savanyítjuk. A kicsapódott szilárd anyagot összegyűjtjük, vízzel mossuk, majd levegőn szárítjuk. 1,3 g (92 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

(C) **terc-Butil-[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazin-1-il]-acetát**

476 mg (2 mmol) 1. példa (B) lépése szerint előállított vegyület 4 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 236 mg (2,1 mmol) kálium-terc-butoxidot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 554 mg (2,2 mmol) 2-(klór-metil)-5-(trifluor-metil)-benzotiazolt adunk, és további 3 órán keresztül keverjük. Az elegyhez 20 ml vizet adunk, híg sósavoldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist összegyűjtjük, szárazra pároljuk és a maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 9:1 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végezzük. 490 mg (54 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 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).

2. példa

terc-Butil-[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(4-bróm-2-fluor-benzil)-1-piridazin-1-il]-acetát

Az 1. példa (C) lépésben leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet 87 % hozammal.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 7,2 (m, 3H).

3. példa

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav

450 mg (1 mmol) 1. példa szerint előállított vegyülethez 2 ml tömény kénsavoldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet 20 ml jeges vízzel hígítjuk és a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, majd benzolból kristályosítjuk. 270 mg (68 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 174 °C.

4. példa

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-(4-bróm-2-fluor-benzil)-1-piridazinil]-ecetsav

740 mg (1,74 mmol) 2. példa szerint előállított vegyületet adunk 2 ml trifluor-ecetsavhoz, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet 15 ml jeges vízzel hígítjuk, és a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, levegőn szárítjuk, majd benzolból kristályosítjuk. 115 mg (33 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 162 °C.

5. példa

terc-Butil-(3-oxo-4,5-dihidro-furan-1-il)-acetát

Az 1. példa (A) lépésében leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel hogy 2,3-dimetil-maleinsavanhidrid helyett 1,98 g (20 mmol) borostyánkőszavanhidridet alkalmazunk. Cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,5 (s, 9H), 2,72 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 5,62 (m, 1H).

6. példa

terc-Butil-(5-bróm-3-oxo-4,5-dihidro-furan-1-il)- -acetát

Az 5. példa szerint előállított vegyület, 1,96 g (11 mmol) N-bróm-szukcinimid és 25 ml szén-tetraklorid elegyét UV-lámpa alatt 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a szén-tetraklorid feleslegét elpárologtatjuk és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást 1:1 térfogatarányú diklór-metán/n-hexán eleggyel végezzük. 2,1 g (76 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,5 (s, 9H), 3,1 (m, 1H); 3,4 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 5,8 (m, 1H).

7. példa

terc-Butil-(4-oxo-3H-piridazin-1-ilidén)-acetát

2,77 g (10 mmol) 6. példa szerint előállított vegyület 10 ml etanollal készült oldatához 1 ml (20 mmol) hidrazin-hidrárt adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Az etanol feleslegét elpárologtatjuk és a koncentrátumot 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, egyesítjük, és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Az eluálást 1:1 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végezzük. 1,03 g (49 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 135 °C.

8. példa

terc-Butil-(1,3-dihidro-1-hidroxi-3-oxo-5-metil-1- -izofuranil)-acetát

11,2 g (0,1 mol) citrakonsavanhidrid 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 15,5 g (0,15 mol) cink-réz párt adunk. Ezután lassan hozzáadunk 23,4 g (0,12 mol) terc-butil-bróm-acetátot, és a reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet hűtjük, szűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A maradékot 20 ml 6 n sósavoldat és 250 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves extraktumot összegyűjtjük, és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Az eluálást 1:1 térfogatrányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végezzük. 6,2 g (27 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 5,85 (s, 1H).

9. példa

terc-Butil-(5-metil-4-oxo-piridazin-1-il)-acetát

A 8. példa szerint előállított vegyületet 20 ml etanolban oldjuk és az oldathoz 0,6 g (12 mmol) hidrazin-hidráatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük, majd az etanol feleslegének eltávolításával az oldatot koncentrálnak, és a koncentrátumot 10 ml 1 n sósavoldattal eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, levegőn szárítjuk, és etanolból kristályosítjuk. 0,58 g (24 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 114-116 °C.

10. példa

(E)- és (Z)-(3-Oxo-4,5-ciklohexano-furan-1-ilidén)-ecetsav-terc-butil-észter

Az 1. példa (A) lépésében leírtak szerint járunk el,

azzal az eltéréssel hogy 2,3-dimetil-maleinsavanhidrid helyett 15,2 g (0,1 mol) 3,4,5,6-tetrahidro-ftálsavanhidridet alkalmazunk. 11,1 g (46 %) cím szerinti vegyületet kapunk. Az (E) és (Z) izomerek kapott elegyét szlikagélen kromatografáljuk, az eluálást 9:1 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végezzük. Először a kevésbé poláros (E) izomer eluálódik. A polárosabb (Z) izomert a később eluálódó frakciókból kapjuk.

11. példa

terc-Butil-(3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-piridazin-1-il)-acetát

5,0 g (20 mmol) (3-oxo-4,5-ciklohexano-furan-1-ili-dén)-ecetsav-terc-butyl-észter (E) és (Z) izomerelegyet (a 10. példa szerint előállított vegyületet) 20 ml etanolban oldunk, és az oldathoz 2,5 g (50 mmol) hidrazin-hidrátot adunk. Az elegyet 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd bepároljuk. A kapott gumyszerű maradékot 10 ml 1 n sósavoldattal eldörzsöljük. 2,18 g (44 %) cím szerinti vegyületet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 179-181 °C.

12. példa

terc-Butil-[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-(ciano-metil)-1-ftalazinil]-acetát

7,05 g (29,6 mmol) 1. példa (B) lépése szerint előállított vegyület 65 ml dimetil-formamiddal készült oldathoz 3,65 g (32,5 mmol) kálium-terc-butoxidot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. Az elegyhez 4,26 g (35,5 mmol) bróm-acetonitrilt adunk,

és további 1,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 200 ml vízzel hígítjuk, híg sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, a kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, levegőn szárítjuk, és 3:1 térfogatarányú ciklohexán/diklór-metán elegyből kristályosítjuk. 6,26 g (76 %) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 120-123 °C.

13. példa

Etil-[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-(ciano-metil)-1-ftalazinil]-acetát

A cím szerinti (folyékony) vegyületet a 12. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, az eltéréssel hogy kiindulási anyagként etil-(5,6-ciklohexano-1-ftalanizil)-acetátot alkalmazunk. A hozam 58 %.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,25 (t, J=8 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).

A találmány szerinti eljárással előállított további vegyületeket az 1-3. táblázatban ismertetjük. A táblázatok tartalmazzák az előállított vegyületek olvadáspontját vagy NMR-spektrumát is.

1. táblázat: (2) általános képletű vegyületek szerkezete és fizikai állandói

R ²	R ³	R ⁴	Vegyület fizikai állandója	
CH ₃	CH ₃	terc-butil	olvadáspont: 73-74 °C	
-(CH ₂) ₃ -		etil	olvadáspont: 64-65 °C	
-(CH ₂) ₄ -		terc-butil	E izomer ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1,48 (s, 9H), 1,73 (m, 4H), 2,3 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 5,8 (s, 1H). Z izomer ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1,53 (s, 9H), 1,75 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 5,25 (s, 1H).	

2. táblázat: (3) általános képletű vegyületek szerkezete és fizikai állandói

R ²	R ³	R ⁴	Vegyület fizikai állandója
H	H	terc-butil	lásd 7. példa
H	CH ₃	terc-butil	lásd 9. példa
CH ₃	CH ₃	terc-butil	lásd 1. példa B lépés
-(CH ₂) ₃ -		etil	¹ H-NMR-spektrum (CDCl ₃ , 250 MHz) δ: 1,3 (t, J=8 MHz, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,2 (q, J=8 MHz, 2H).
-(CH ₂) ₄ -		terc-butil	lásd 11. példa
(b)		etil	olvadáspont: 240-242 °C

3. táblázat: (I-1) általános képletű vegyületek szerkezete és fizikai állandói

R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Vegyület fizikai állandója
H	H	terc-butil	5,7-difluor-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 119 °C
H	H	terc-butil	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 134 °C
H	CH ₃	terc-butil	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	¹ H-NMR-spektrum (CDCl ₃ , 250 MHz) δ: 1,45 (s, 9H), 2,17 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 6,72 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (m, 1H)
CH ₃	CH ₃	terc-butil	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	lásd 1. példa C lépés
CH ₃	CH ₃	terc-butil	5,7-difluor-benzotiazol-2-il	¹ H-NMR-spektrum (CDCl ₃ , 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)
CH ₃	CH ₃	terc-butil	4-bróm-2-fluor-fenil	lásd 2. példa
-(CH ₂) ₃ -		etil	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	¹ H-NMR-spektrum (CDCl ₃ , 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)
-(CH ₂) ₄ -		H	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 201 °C
-(CH ₂) ₄ -		terc-butil	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 136 °C
-(CH ₂) ₄ -		terc-butil	5,7-difluor-benzotiazol-2-il	¹ H-NMR-spektrum (CDCl ₃ , 250 MHz) δ: 1,45 (s, 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)

3. táblázat folytatása

R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Vegyület fizikai állandója
- (CH ₂) ₄ -		terc-butil	4-brom-2-fluor-fenil	¹ H-NMR-spektrum (CDCl ₃ , 250 MHz) δ: 1,45 (s, 9H) 1,72 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,2 (m, 3H) olvadáspont: 169 °C
H	H	H	5,7-difluor-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 172-173 °C
H	H	H	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 172 °C
H	CH ₃	H	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 174 °C
CH ₃	CH ₃	H	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 183 °C
CH ₃	CH ₃	H	5-brom-benzoxazol-2-il	olvadáspont: 206-207 °C
CH ₃	CH ₃	H	3-(2,3-difluor-fenil)-1,2,4-oxa-diazol-5-il	olvadáspont: 185-186 °C
CH ₃	CH ₃	H	4-brom-2-fluor-fenil	olvadáspont: 162 °C
- (CH ₂) ₃ -	CH ₃	H	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 184 °C
- (CH ₂) ₄ -		H	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 201 °C
- (CH ₂) ₄ -		H	5,7-difluor-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 157 °C
- (CH ₂) ₄ -		H	4-brom-2-fluor-fenil	olvadáspont: 164 °C
(b)		H	4-brom-2-fluor-fenil	olvadáspont: 202-204 °C
(b)		H	benzotiazol-2-il	olvadáspont: 207-208 °C
(b)		H	5-(trifluor-metil)-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 224-225 °C
CH ₃	CH ₃	terc-butil	5,7-diklór-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 113-116 °C
- (CH ₂) ₄ -	CH ₃	etil	5,7-diklór-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 136-139 °C
CH ₃	CH ₃	H	5,7-diklór-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 200-201,5 °C
- (CH ₂) ₄ -	CH ₃	H	5,7-diklór-benzotiazol-2-il	olvadáspont: 193-195 °C

S z a b a d a l m i i g é n y p o n t o k

1. (I) általános képletű vegyületek - a képletben
X jelentése -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- vagy
 -CH₂-C(=Y)-NH-; ahol
Y jelentése -O- vagy -S-;
R¹ jelentése adott esetben fluor-, klór-, brómatommal,
 metil-, metil-tio-, metoxi-, hidroxil- vagy trifluor-
 metil-csoporttal mono- vagy egymástól függetlenül
 diszubsztituált fenil-, benzotiazol-2-il-, benzoxa-
 zol-2-il-, benzofuran-2-il-, benzotiofen-2-il-, tia-
 zolo-piridin-2-il-, oxazolo-piridin-2-il-, 3-fenil-
 -1,2,4-oxadiazol-5-il- vagy 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-
 -3-il-csoport;
R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, flu-
 or-, klór-, brómatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos
 alkoxics csoport vagy trifluor-metil-csoport; vagy
R² és R³ a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt (a) vagy
 (b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol
p értéke 1 vagy 2 és
U¹ és U² jelentése egymástól függetlenül -CH₂-, -O-
 vagy -S-, azzal a megkötéssel, hogy U¹ és
 U² egyidejű -O- vagy -S- jelentése kizárt;
R⁴ jelentése hidrogénatom vagy egy prodrog-csoport -
és gyógyászatilag elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek kép-

letében R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il-, benzoxazol-2-il- vagy 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése $-CH_2-$, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il-csoport, R^4 jelentése hidrogénatom és R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése metilcsoport, vagy R^2 és R^3 együtt ciklohexil- vagy ciklopentilcsoportot képeznek.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése $-CH_2-$, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom és R^2 és R^3 jelentése metilcsoport, vagy R^2 és R^3 együtt ciklohexilcsoportot képeznek.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése $-CH_2-$, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzoxazol-2-il- vagy 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il-csoport, R^2 és R^3 jelentése metilcsoport, és R^4 jelentése hidrogénatom.

6. Az alábbi csoportból választott vegyület:

{3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;

[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-(2-fluor-4-bróm-benzil)-1-piridazinil]-ecetsav;

{3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-[(5,7-difluor-2-benzo-

tiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-{[5-(trifluor-metil)-2-
 -benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-(2-fluor-4-bróm-
 benzil)-1-piridazinil]-ecetsav;
 {3,4-dihidro-4-oxo-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-
 -1-piridazinil}-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-
 -metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo--6-metil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzo-
 tiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklopentano-3-{[5-(trifluor-metil)-
 -2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5-bróm-2-benzoxazolil)-
 -metil]-1-piridazinil}-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[3-(2,3-difluor-fenil)-
 -1,2,4-oxadiazol-5-il]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-[(5,7-diklór-2-benzo-
 tiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav; és
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-diklór-2-benzotiazol-
 lil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav.

7. (V) általános képletű vegyületek, amelyek képle-
 tében

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy -XR¹, ahol

X jelentése -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-,
 -CH₂-C(=O)-NH- vagy -CH₂-C(=S)-NH-; és

R¹ jelentése -CN, -CSNH₂ vagy adott esetben fluor-,
 klór-, brómatommal, metil- vagy trifluor-metil-

-csoporttal mono- vagy egymástól függetlenül diszubsztituált fenil-, benzotiazol-2-il-, benzoxazol-2-il-, benzofuran-2-il-, benzotiofen-2-il-, tiazolo-piridin-2-il-, oxazolo-piridin-2-il-, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il- vagy 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il-csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, brómatom, vagy trifluor-metil-csoport; vagy

R^2 és R^3 a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol

p értéke 1 vagy 2 és

U^1 és U^2 jelentése egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$, azzal a megkötéssel, hogy U^1 és U^2 egyidejű $-O-$ vagy $-S-$ jelentése kizárt;

és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R^2 és R^3 jelentése metilcsoport, R^4 jelentése terc-butil-csoport és R^5 jelentése hidrogénatom.

9. A 7. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R^2 és R^3 együtt ciklohexilcsoportot képeznek, R^4 jelentése etilcsoport és R^5 jelentése hidrogénatom.

10. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése metilcsoport, R^5 jelentése $-XR^1$, ahol X jelentése $-CH_2-$ és R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il- vagy fenilcsoport és R^4 jelentése terc-butil-csoport.

11. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^2 és R^3 együtt ciklohexilcsoportot képeznek, R^5 jelentése $-XR^1$, ahol X jelentése $-CH_2-$, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il- vagy fenilcsoport és R^4 jelentése etilcsoport.

12. Gyógyászati készítmények aldóz-reduktáz aktivitás gátlására, amelyek egy 1. igénypont szerinti vegyület aldóz-reduktáz aktivitást gátló mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak.

13. Eljárás aldóz-reduktáz aktivitás gátlására, **azzal jellemezve**, hogy egy cukorbetegnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

14. Gyógyászati készítmények a vér húgysav-koncentrációjának csökkentésére, amelyek egy 1. igénypont szerinti vegyület vér húgysav-koncentrációját csökkentő mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak.

15. Eljárás a vér húgysav-koncentrációjának csökkentésére, **azzal jellemezve**, hogy egy fenti kezelésre szoruló emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

16. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a képletben

X jelentése $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ vagy
 $-CH_2-C(=Y)-NH-$; ahol

Y jelentése $-O-$ vagy $-S-$;

R^1 jelentése adott esetben fluor-, klór-, brómatommal,
metil-, metil-tio-, metoxi-, hidroxil- vagy triflu-

or-metil-csoporttal mono- vagy egymástól függetlenül diszubsztituált fenil-, benzotiazol-2-il-, benzoxazol-2-il-, benzofuran-2-il-, benzotiofen-2-il-, tiazolo-piridin-2-il-, oxazolo-piridin-2-il-, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il- vagy 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il-csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, brómatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy trifluor-metil-csoport; vagy

R^2 és R^3 a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol

p értéke 1 vagy 2 és

U^1 és U^2 jelentése egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$, azzal a megkötéssel, hogy U^1 és U^2 egyidejű $-O-$ vagy $-S-$ jelentése kizárt;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy egy prodrog-csoport - előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott, és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -

egy $L-X-R^1$ általános képletű alkilezőszerrel - a képletben

L jelentése távozó csoport, mint klór- vagy brómatom és

X és R^1 jelentése a tárgyi körben megadott -

bázis jelenlétében (III) általános képletű vegyületté - a képletben

R^1 jelentése -CN vagy adott esetben szubsztituált benzotiazolcsoport,

R^2 és R^3 jelentése a fent megadott,

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és

X jelentése $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH(CH_3)-$ alkilezünk; és

- (b) a kapott (III) általános képletű vegyületet erős savval vagy vizes bázissal R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk; vagy

- (c) egy fenti (III) általános képletű vegyületet - a képletben

R^1 jelentése -CN,

R^2 és R^3 jelentése a fent megadott,

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és

X jelentése $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH(CH_3)-$ -

egy szubsztituált 2-amino-benzotiazollal és savaddíciós sóival poláros oldószer jelenlétében ciklokondenzálunk; és

- (d) a (c) lépésben kapott vegyületet R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá vagy prodrogá alakítjuk; vagy

- (e) egy fenti (III) általános képletű vegyületet - a képletben

R^1 jelentése -CN vagy $-CSNH_2$,

R^2 és R^3 jelentése a fent megadott,

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és

X jelentése $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH(CH_3)-$ -

egy (IV) általános képletű vegyülettel - a képletben

A jelentése fluor-, klór- bróm- vagy jódatom -

poláros oldószerben, hidrogén-szulfid jelenlétében ciklokonkondenzálunk; és

- (f) a kapott vegyületet a (b) lépésben megadott módon R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá vagy prodrogá alakítjuk.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il-, benzoxazol-2-il vagy 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il-csoport, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

18. A 16. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése $-CH_2-$, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il-csoport, R^4 jelentése hidrogénatom és R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy R^2 és R^3 együtt ciklohexil- vagy ciklopentilcsoportot alkotnak, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

19. A 16. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X

jelentése $-\text{CH}_2-$, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom és R^2 és R^3 jelentése metilcsoport, vagy R^2 és R^3 együtt ciklohexilcsoportot alkotnak, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

20. A 16. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése $-\text{CH}_2-$, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzoxazol-2-il-csoport vagy 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il-csoport, R^2 és R^3 jelentése metilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom **azzal jellemezve**, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

21. A 16-20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás
{3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;
[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-(2-fluor-4-bróm-benzil)-1-piridazinil]-ecetsav;
{3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;
[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
[3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-(2-fluor-4-bróm-benzil)-1-piridazinil]-ecetsav;
{3,4-dihidro-4-oxo-3-[(5,7-difluor-2-benzotiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav;
[3,4-dihidro-4-oxo-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzotiazolil]-

-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-6-metil-3-{[5-(trifluor-metil)-2-benzo-
 tiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklopentano-3-{[5-(trifluor-metil)-
 2-benzotiazolil]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5-bróm-2-benzoxazolil)-
 -metil]-1-piridazinil}-ecetsav;
 [3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-{[3-(2,3-difluor-fenil)-
 -1,2,4-oxadiazol-5-il]-metil}-1-piridazinil]-ecetsav;
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-ciklohexano-3-[(5,7-diklór-2-benzo-
 tiazolil)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav; vagy
 {3,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetil-3-[(5,7-diklór-2-benzotiazol-
 il)-metil]-1-piridazinil}-ecetsav

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

22. Eljárás az (V) általános képletű vegyületek - a képletben

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy -XR¹, ahol
 X jelentése -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-,
 -CH₂-C(=O)-NH- vagy -CH₂-C(=S)-NH-; és
 R¹ jelentése -CN, -CSNH₂ vagy adott esetben fluor-,
 klór-, brómatommal, metil- vagy trifluor-metil-
 -csoporttal mono- vagy egymástól függetlenül di-
 szubsztituált fenil-, benzotiazol-2-il-, benzoxa-
 zol-2-il-, benzofuran-2-il-, benzotiofen-2-il-,
 tiazolo-piridin-2-il-, oxazolo-piridin-2-il-, 3-
 -fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il- vagy 5-fenil-1,2,4-
 -oxadiazol-3-il-csoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór-, brómatom, vagy trifluor-metil-csoport; vagy

R^2 és R^3 a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkotnak, ahol

p értéke 1 vagy 2 és

U^1 és U^2 jelentése egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$, azzal a megkötéssel, hogy U^1 és U^2 egyidejű $-O-$ vagy $-S-$ jelentése kizárt;

és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (III) általános képletű vegyületet - a képletben

X jelentése $-CONH-$ -

foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk, aromás szénhidrogén oldószer jelenlétében.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás olyan (V) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése metilcsoport, R^4 jelentése $-C(CH_3)_3$ és R^5 jelentése hidrogénatom, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

24. A 22. igénypont szerinti eljárás olyan (V) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 és R^3 együtt ciklohexilcsoportot képeznek, R^4 jelentése etilcsoport és R^5 jelentése hidrogénatom, **azzal jellemezve**, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

25. A 22. igénypont szerinti eljárás olyan (V) álta-

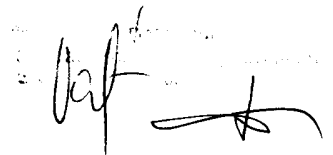
lános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése metilcsoport, R^5 jelentése $-XR^1$, ahol X jelentése $-CH_2-$ és R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il- vagy fenilcsoport, és R^4 jelentése $-C(CH_3)_3$, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

26. A 22. igénypont szerinti eljárás olyan (V) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 és R^3 együtt ciklohexilcsoportot képeznek, R^5 jelentése $-XR^1$, ahol X jelentése $-CH_2-$ és R^1 jelentése adott esetben szubsztituált benzotiazol-2-il- vagy fenilcsoport, és R^4 jelentése etilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

Budaörsi Nagy Eszter

+2 lap rajz

A meghatalmazott:



Aktaszámunk: 77890-4185

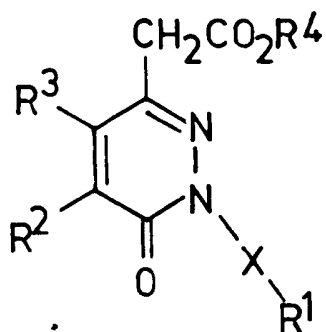
Ügyintézőnk: dr. Kiss Ildikó

2728/93

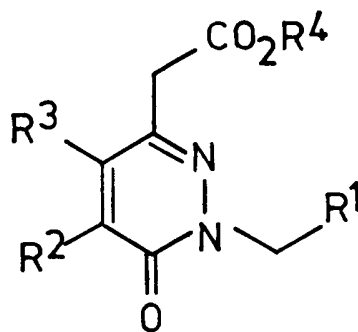
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

2238

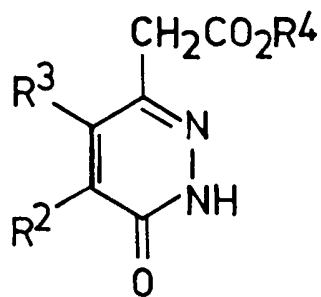
67836 ^{2/1}



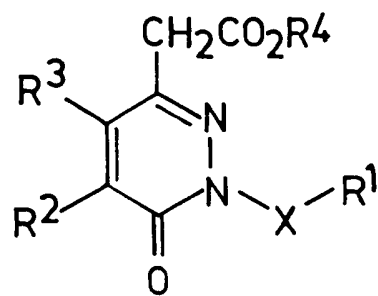
(I)



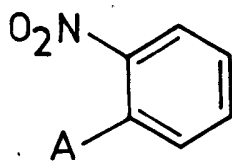
(I-1)



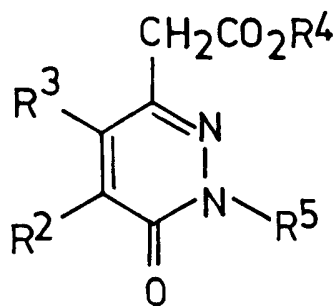
(II)



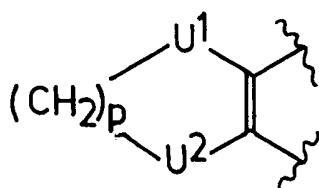
(III)



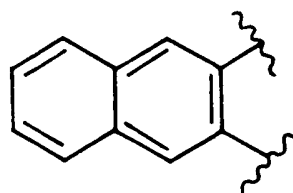
(IV)



(V)



(a)



(b)

Vol. 2

Valfr

1. reakcióvázlat

