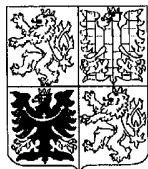


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 29.06.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 23.07.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/19731571

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.05.2000
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP98/03957

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/05132

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 102

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 285/14
C 07 D 271/12
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/433
A 61 K 31/4245
A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt,
DE;

(72) Původce:

Dorsch Dieter, Ober-Ramstadt, DE;
Osswald Mathias, Zwingenberg, DE;
Mederski Werner, Erzhausen, DE;
Wilm Claudia, Mühlthal, DE;
Christadler Maria, Rödermark, DE;
Schmitges Claus Jochen, Gross-Umstadt, DE;

(74) Zástupce:

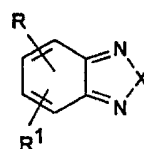
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

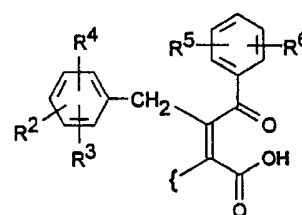
**Derivát benzothia(oxa)diazolu a jeho použití
jako endothelinových receptorových
antagonistů**

(57) Anotace:

Derivát benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I, kde znamená R skupinu obecného vzorce (a), X O nebo S, R¹ H, Hal, OA nebo A, R², R³, R⁵, R⁶ na sobě nezávisle H, Hal, A, AO nebo R⁴, R⁴-O-(CH₂)_n-Cy, Cy C₃₋₈cykloalkyl, A C₁₋₆alkyl, ve kterém 1 nebo 3 CH₂ mohou být nahrazeny atomem O nebo S-CR⁵=CR⁷ a/nebo 1 až 7 atomů H může být nahrazeno atomy F, R⁵ a R⁷ na sobě nezávisle H, F nebo A, Hal F, Cl, Br nebo J, n 0, 1 nebo 2, nebo tautomerní kruhově uzavřené formy a (E) izoméry a soli všech izomérů, jsou pro endothelinreceptové antagonistické vlastnosti vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro prevenci a léčení nemocí spojených s endothelinovými aktivitami především vysokého krevního tlaku a nedostatečnosti srdce.



(I)



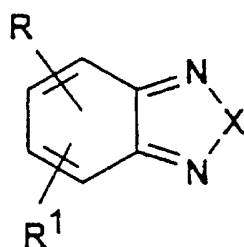
(a)

01-3067-99-Ho

Derivát benzothia(oxa)diazolu a jeho použití jako endothelino-
vých receptorových antagonistů

Oblast techniky

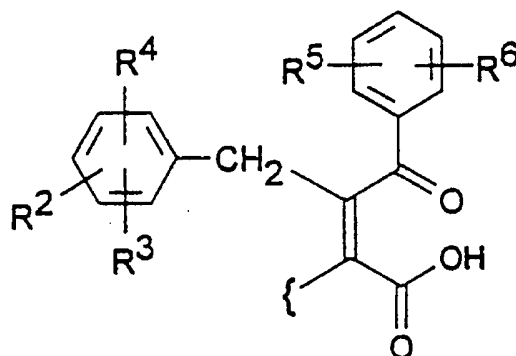
Vynález se týká derivátů benzothia(oxa)diazolu obecného
vzorce I



(I)

kde znamená

R skupinu obecného vzorce



X O nebo S,

R¹ H, Hal, OA nebo A,

R², R³, R⁵, R⁶ na sobě nezávisle H, Hal, A, OA nebo R⁴,

R⁴ -O-(CH₂)_n-Cy,

Cy cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,

A alkylovou skupinu se 1 až 6 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě skupiny CH_2 mohou být nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinami $-\text{CR}^5=\text{CR}^{5'}$ a/nebo 1 až 7 atomů vodíku může být nahrazeno atomy fluoru,

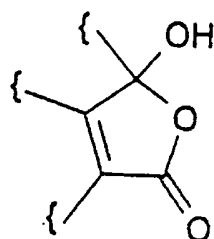
R^5 a $\text{R}^{5'}$ na sobě nezávisle H, F nebo A,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

n 0, 1 nebo 2,

nebo tautomerní kruhově uzavřené formy a (E) izomérů a soli všech izomérů.

Tautomerní kruhově uzavřená hydroxylaktonová forma



je obsažena, jestliže se sloučeniny obecného vzorce I izolují jako karboxylové kyseliny. Jestliže se sloučeniny obecného vzorce I získají jako soli (karboxyláty), získá se tautomer s otevřeným řetězcem.

Podobné sloučeniny jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 95/05376.

Vynález je založen na nalezení nových sloučenin které mají hodnotné vlastnosti, zvláště sloučenin, kterých se může používat pro výrobu léčiv.

S překvapením se totiž zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají velmi hodnotné farmakologické vlastnosti spojené s dobrým snášením pro organismus. Obzvláště mají endothelin receptorové antagonistické charakteristiky a lze jich proto používat při ošetřování nemocí, jako jsou například vysoký krevní tlak, nedostatečnost srdce, koronární onemocnění srdce, ledvinová, mozková a myokardiální ischemie, ledvinová nedostatečnost, mozkový infarkt, subarachnoidní haemorrhagie, arterioskleróza, pulmonární vysoký krevní tlak, záněty, astma, hyperplasie prostaty, endotoxický šok a komplikace po podání látek, jako jsou například cyklosporin, které mohou navozovat ledvinovou vakokonstrikci, jakož také nemoci spojených s endothelinovými aktivitami.

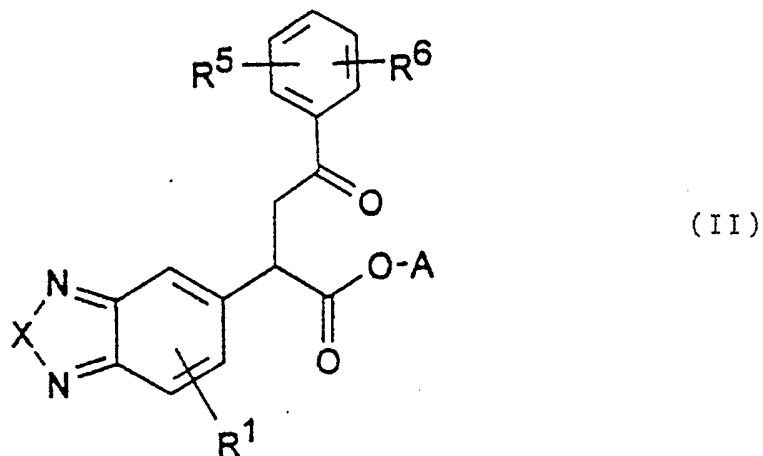
Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mají například vysokou afinitu pro endothelinové subreceptory ET_A a ET_B. Tyto aktivity se mohou stanovit obvyklými způsoby in vitro nebo in vivo, které popsal například P.D. Stein a kol. (J. Med. Chem. 37, str. 329 až 331, 1994) a E. Ohlstein a kol. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, str. 8052 až 8056, 1994).

Vhodné způsoby pro stanovení vysokého krevního tlaku popsal například M.K. Bazil a kol., J. Cardiovasc. Pharmacol. 22, str. 897 až 905, 1993 a J. Lange a kol., Lab Animal 20, 1991, Appl. Note 1016.

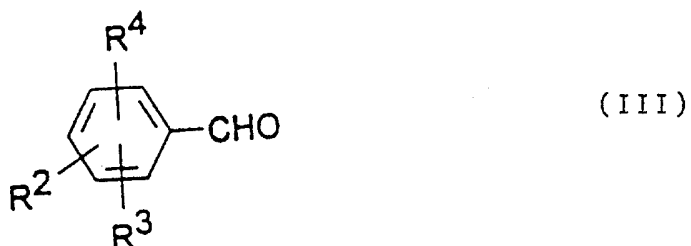
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jako farmaceuticky účinné látky v lidské a ve veterinární medicíně, zvláště pro profylaxi a/nebo pro léčení onemocnění srdce, krevního oběhu a cév, především pro profylaxi a/nebo léčení vysokého krevního tlaku a nedostatečnosti srdce.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam a jejich solí podle vynálezu spočívá v tom, že se nechává reagovat sloučenina obec-

ného vzorce II



kde R^1 , R^5 , R^6 a X mají shora uvedený význam a A znamená alkylovou skupinu se 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, načež se ester štěpí

a/nebo se převádí zásada nebo kyselina obecného vzorce I na jednu ze svých solí.

Všechny symboly, které se ve vzorcích vyskytují dvakrát nebo několikrát, jako například R^3 , R^4 nebo R^5 mají na sobě nezávislý význam.

V celém popise mají symboly nebo indexy R , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A a n význam uvedený u obecných vzorců I až III, pokud není výslovně uvedeno jinak.

V obecném vzorci I znamená symbol A alkylovou skupinu s 1 až 6, s výhodou s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. S výhodou znamená A methylovou skupinu, dále skupinu ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, sek.-butylovou nebo terc.-butylovou, dále také skupinu pentylovou, 1-, 2- nebo 3-methylbutylovou, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylovou, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2- 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylovou, 1- nebo 2-ethylbutylovou, 1-ethyl-1-methylpropylovou, 1-ethyl-2-methylpropylovou, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylovou, dále skupinu trifluormethylovou, pentafluorethylovou, allylovou nebo krotylovou.

Cykloalkyl znamená s výhodou skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou nebo cyklooktylovou skupinu.

Hal znamená s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu, avšak také atom jodu.

Symbol R^1 znamená s výhodou atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, methoxymethylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, formamidorskupinu, acetamidorskupinu, sulfonamidorskupinu, methylsulfonamidorskupinu, N-methylsulfonamidorskupinu, kyanoskupinu a dále také formylovou skupinu.

Symbole R^2 , R^3 , R^5 , R^6 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, hydroxylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu, pentyloxyskupinu, hexyloxyskupinu, alkylovou skupinu, jako je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, dále nitroskupinu, aminoskupinu, N-methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, benzyloxyskupinu, fenethyloxyskupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, skupinu methylsulfinylovou,

ethylsulfinylovou, methylsulfonylovou, ethylsulfonylovou, fenylsulfinylovou, fenylsulfonylovou, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, formamidoskupinu, acetamidoskupinu, N-methylacetamidoskupinu, N-ethylacetamidoskupinu, N-propylacetamidoskupinu, N-butylacetamidoskupinu, propionylaminoskupinu, butyrylaminoskupinu, methylsulfonamidoskupinu, ethylsulfonamidoskupinu, propylsulfonamidoskupinu, butylsulfonamidoskupinu, N-methylmethylsulfonamidoskupinu, N-methylethylsulfonamidoskupinu, N-ethylmethylsulfonamidoskupinu, N-ethylethylsulfonamidoskupinu, N-propylmethylsulfonamidoskupinu, N-propylethylsulfonamidoskupinu, N-butylmethylsulfonamidoskupinu, N-butylethylsulfonamidoskupinu, fenylsulfonamidoskupinu, (4-methylfenylsulfonamidoskupinu, ureidoskupinu, methylureidoskupinu, fenylureidoskupinu, methoxykarbonylaminoskupinu, ethoxykarbonylaminoskupinu, skupinu formylovou, hydroxymethylovou, methoxymethylovou, ethoxymethylovou, anilinoskupinu, fenoxycarbonylaminoskupinu, benzyloxykarbonylaminoskupinu, benzylsulfonamidoskupinu, N,N-dimethylureidoskupinu, 1-piperidinyl-CONH-skupinu, 1-pyrrolidinyl-CONH-skupinu, hydroxyethoxykarbonylaminoskupinu, methoxyethoxykarbonylaminoskupinu, karboxymethoxyskupinu, karboxyethoxyskupinu, methoxykarbonylmethoxyskupinu, methoxykarbonylethoxyskupinu, hydroxyethoxyskupinu, methoxyethoxyskupinu, skupinu karboxylovou, methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, karboxymethylovou, methoxykarbonylmethylovou nebo ethoxykarbonylmethylovou.

Sloučeniny obecného vzorce I mají jedno nebo několik chirálních vcenter a mohou být proto v různých stereoisomerních formách. Obecný vzorec I zahrnuje všechny tyto formy.

Izoméry Z obecného vzorce I jsou obzvláště výhodné, to znamená sloučeniny, ve kterých dvojná vazba C=C ve skupině symbolu R je v Z konfiguraci.

Vynález se zvláště týká sloučenin obecného vzorce I, kde

má alespoň jeden symbol shora uváděný výhodný význam. Některé výhodné sloučeniny mohou být vyjádřeny následujícími podvzorci Ia a Ib, které spadají pod obecný vzorec I, přičemž jednotlivé symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, pokud nejsou pro podvzorci Ia a Ib jednotlivě specifikovány.

Ia	R ¹	H,
	X	S,
	R ² , R ³ , R ⁵ , R ⁶	na sobě nezávisle H, Hal, A nebo OA,
	A	alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a
	R ⁴	cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,
Ib	R ¹	H,
	X	O,
	R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵	na sobě nezávisle H, Hal, A nebo OA,
	A	alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a
	R ⁴	cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se popřípadě mohou také vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat reakcí sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III a štěpením esteru.

Reakce se zpravidla provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou v přítomnosti zásady. Jakožto vhodné zásady se příkladně uvádějí alkoxid sodný nebo draselný, jako methoxid, ethoxid nebo terc.-butoxid sodný nebo draselný, výhodnými rozpouštědly jsou zvláště odpovídající alkoholy. V závislosti na reakčních podmínkách je reakční doba několik minut až 14 dní a reakční teplota je přibližně 0 až 150 °C, zpravidla 20 až 130 °C.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petroether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc.-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou zpravidla nové, zatímco výchozí látky obecného vzorce III jsou zpravidla známé.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat o sobě známými způsoby. Například ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-butanoát se může získat reakcí ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)acetátu s 2'-brom-4-methoxyacetofenonem v inertním rozpouštědle za přidání činidla vazujícího kyselinu, s výhodou hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny s alkalickým kovem nebo s kovem alka-

lické zeminym s výhodou draselné, sodné, vápenaté nebo cesné soli. Přísada organické zásady, jako triethylaminu, dimethylanilinu, pyridinu nebo chinolinu může být také příznivá. Reakce se s výhodou provádí za teploty 0 až 150 °C. Vhodnými inertními rozpouštědla jsou shora uvedená rozpouštědla.

Methyl-2-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)acetát se může připravit například ze 4,6-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazolu následujícím způsobem:

1. regioselektivní deprotonací za použití lithiumdiisopropylamidu a 1,3-dimetyltetrahydropyrimidin-2-onu v tetrahydrofuranu;
2. reakcí s oxidem uhličitým;
3. esterifikací za použití methyljodidu a uhličitanu draselného v dimethylformamidu.

Estery se mohou hydrolyzovat například za použití kyseliny octové nebo za použití hydroxidu sodného nebo draselného ve vodě, v systému voda/tetrahydrofuran nebo voda/dioxan při teplotě 0 až 100 °C.

Získaná zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí s ekvivalentním množstvím zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol, a následným odpařením. Pro takové reakce jsou výhodné kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou například kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, malei-

nová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikráty, se mohou používat pro izolaci a/nebo pro čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I mohou převádět za použití zásad (například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného) na odpovídající kovové soli, zvláště na soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin nebo na odpovídající amoniové soli.

Vynález se dále týká použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným, tekutým nebo polotekutým nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Vynález se proto také týká prostředků, zvláště farmaceutických prostředků, které obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glyceryltriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktosa nebo škroby, stea-

rát hořečnatý, mastek a vaselina. Pro enterální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsle, prášky, granule, sirupy, šťávy nebo kapky pro orální podávání, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků.

Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo vůni upravující činidla. Popřípadě mohou obsahovat alespoň ještě jednu další účinnou látku, jako jsou například vitaminy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat k terapeutickému ošetřování lidského a zvířecího těla a k léčení nemocí, zvláště vysokého krevního tlaku a nedostatečnosti srdce.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se používá zpravidla v dávkách přibližně 1 až 500 mg, zvláště 5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,02 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění, pro které jsou určeny. Výhodné je orální podávání.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Všechny teploty se udávají ve

stupnicíh C. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě se hodnota pH nastává na 2 až 10 podle konstituce konečného produktu, extrahuje se ethylacetátem nebo dichlormethanem, organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se a čistí se chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Hodnoty R_f jsou získány chromatografií v tenké vrstvě na silikagelu za použití jako elučního činidla systému ethylacetát/methanol 9:1.

Hmotová spektrometrie (MS): EI (ionizace dopadem elektronů) M^+

FAB (bombardování rychlými atomy) $(M+H)^+$

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Přidá se 0,368 g 4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzaldehydu ("A") a 0,52 g ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyfenyl-4-oxobutanoátu o teplotě tání 89 °C (získatelného reakcí 5,5 g ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)acetátu s 5,5 g 2'-brom-4-methoxyacetofenonu a 4 g uhličitanu draselného ve 200 ml acetonu za varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin; přičemž se ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)acetát o teplotě tání 40 až 41 °C získá reakcí 24,3 g ethyl-3,4-diaminofenylacetátu a 26,9 ml thionylanilinu v 80 ml toluenu za varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin) do roztoku 34 mg sodíku v 10 ml ethanolu a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Přidá se 1,4 ml kyseliny octové a reakční směs se zahřívá po dobu dalších 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyfenyl-5H-furan-2-on, FAB 575.

Následující sloučeniny se získají obdobným způsobem reakcí sloučeniny "A"

s ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-fluor-4-methoxy-fenyl-4-oxobutanoátem

3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimet-hoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,

s ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,5-dimethoxyfenyl-4-oxobutanoátem

3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimet-hoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyfenyl)-5H-furan-2-on,

s ethyl-2-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl-4-oxobutanoátem

3-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on, teplotě tání 159 až 160 °C.

Následující sloučeniny se získají obdobně reakcí 3-cyklopentyloxy-4,5-dimethoxybenzaldehydu

s ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyfenyl-4-oxobutanoátem

3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyklopentyloxy-4,5-dimet-hoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,
FAB 575.

Následující sloučeniny se získají obdobně reakcí 4-cyklopropylmethyloxy-4,5-dimethoxybenzaldehydu

s ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxy-fenyl-4-oxobutanoátem

3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyklopropylmethyloxy-4,5-

dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,

s ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-fluor-4-methoxy-fenyl-4-oxobutanoátem

3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopropylmethyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,

s ethyl-2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,5-dimethoxyfenyl-4-oxobutanoátem

3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopropylmethyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyfenyl)-5H-furan-2-on,

s ethyl-2-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl-4-oxobutanoátem

3-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopropylmethyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on, teplota tání 156 až 158 °C.

Obdobně se získá 3-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklohexyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on, teplota tání 163 až 164 °C.

Příklad 2

Ekvimolární množství 0,1N hydroxidu sodného se přidá do suspenze 30 mg 3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyl-oxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-onu v 1 ml methanolu a směs se míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozdělí mezi vodu a diethylether a vodná fáze se lyofilizuje. Získá se 2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopentyl-oxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2-oxobutenoát.

Zpracováním derivátu furanu, uvedeného v příkladu 1, hydroxidem sodným se získá sodná sůl odpovídajícího derivátu 4-oxo-2-butenové kyseliny s otevřeným řetězcem:

2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný,

2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(2,5-dimethoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný,

2-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný,

2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-cyklopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný,

2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-cyklopropylmethyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný,

2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopropylmethyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný,

2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopropylmethyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(2,5-dimethoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný,

2-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopropylmethyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenóat sodný.

Následující příklady blíže objasňují, nijak však neome-
zují, farmaceutické prostředky podle vynálezu:

Příklad A

Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinat-
riumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody
upraví 2 n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, ste-
rilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za steril-
ních podmínek se lyofilizuje a asepticky se uzavře. Každá am-
pule obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B

Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se
100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do
forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné
látky.

Příklad C

Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a
9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatrium-
hydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchlo-
ridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví
na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. To-
hoto roztoku se může používat například jako očních kapek.

Příklad D

Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I a 99,5 g
vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad E

Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad F

Dražé

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G

Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad H

Ampule

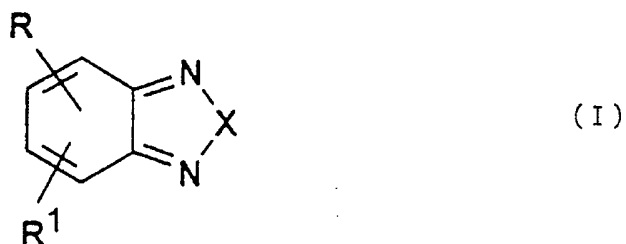
Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a asepticky se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Průmyslová využitelnost

Derivát benzothia(oxa)diazolu, který je pro pro endothelin receptorové antagonistické vlastnosti vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků zvláště pro profylaxi a/nebo pro léčení onemocnění srdce, krevního oběhu a cév, především pro profylaxi a/nebo léčení vysokého krevního tlaku a nedostatečnosti srdce.

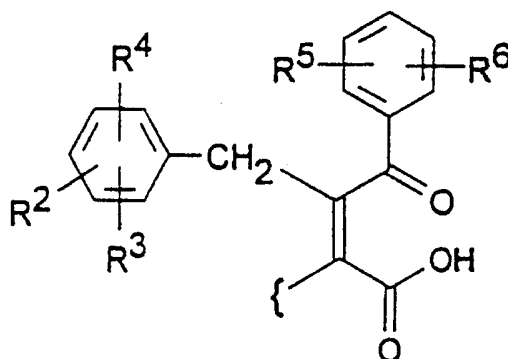
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I



kde znamená

R skupinu obecného vzorce



X O nebo S,

R¹ H, Hal, OA nebo A,

R², R³, R⁵, R⁶ na sobě nezávisle H, Hal, A, OA nebo R⁴,

R⁴ -O-(CH₂)_n-Cy,

Cy cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,

A alkylovou skupinu se 1 až 6 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě skupiny CH₂ mohou být nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinami -CR⁵=CR^{5'} a/nebo 1 až 7 atomů vodíku může být nahrazeno atomy fluoru,

R^5 a $R^{5'}$ na sobě nezávisle H, F nebo A,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

n 0, 1 nebo 2,

nebo tautomerní kruhově uzavřené formy a (E) izoméry a soli všech izomérů.

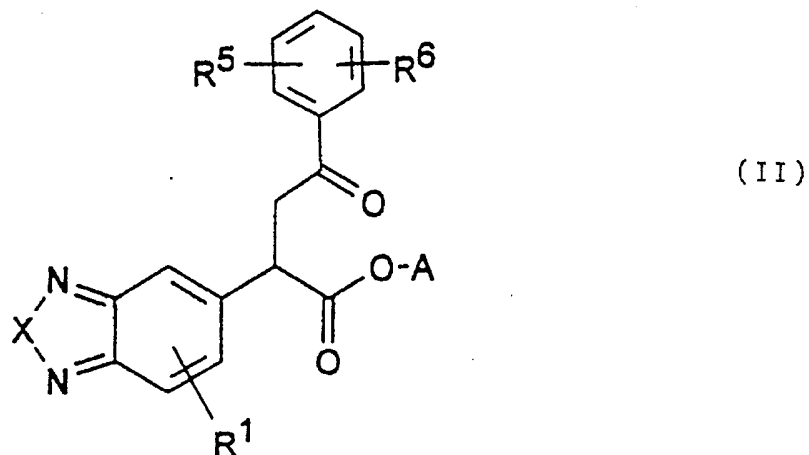
2. Derivát benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I podle nároku 1 ze souboru zahrnujícího

- a) 2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenovou kyselinu,
- b) 2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-oxo-2-butenovou kyselinu,
- c) 3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,
- d) 3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,
- e) 3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyklopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,
- f) 3-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyklopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-5H-furan-2-on,

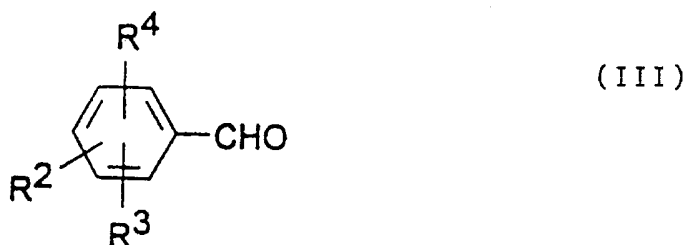
a jejich soli.

3. Způsob přípravy derivátů benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený vý-

znam a jejich solí, v y z n a ž u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^5 , R^6 a X mají shora uvedený význam a A znamená alkylovou skupinu se 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, načež se ester štěpí

a/nebo se převádí zásada nebo kyselina obecného vzorce I na jednu ze svých solí.

4. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a ž u j í c í s e t í m, že se derivát benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli podle nároku 1 převádějí na vhodnou dávkovací formu spolu s alespoň jedním pevným, kapalným nebo polopevným excipientem nebo pomocným činidlem.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jeden derivát benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I a/nebo jeho fysiologicky přijatelnou sůl podle nároku 1.

6. Derivát benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I a jeho fysiologicky vhodné soli podle nároku 1 jako účinné látky při ošetřování vysokého krevního tlaku, nedostatečnosti srdce, nedostatečnosti ledvin, mozkového infarktu, koronárního onemocnění srdce, ledvinové, mozkové a myokardiální ischemie, subarachnoidní haemorrhagie, zánětů, astma a endotoxického šoku.

7. Léčivo obecného vzorce I a jeho fysiologicky přijatelné soli podle nároku 1 jako endothelinové receptorové antagonisty.

8. Použití derivátu benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I a jeho fysiologicky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutických prostředků.

9. Použití derivátu benzothia(oxa)diazolu obecného vzorce I a jeho fysiologicky přijatelných solí podle nároku 1 pro ošetřování vysokého krevního tlaku, nedostatečnosti srdce, nedostatečnosti ledvin, mozkového infarktu, koronárního onemocnění srdce, ledvinové, mozkové a myokardiální ischemie, subarachnoidní haemorrhagie, zánětů, astma a endotoxického šoku.