

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 09.03.92
(32) 09.03.92, 28.03.91
(31) 92US/9201603, 91/676919
(33) WO, US
(40) 16.02.94

(21) 3870-92

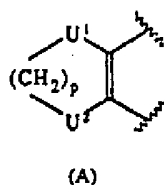
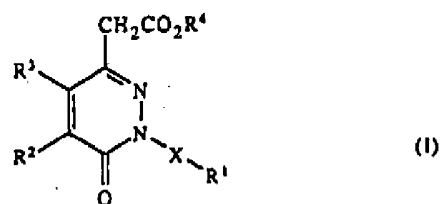
(13) A3

5(51)

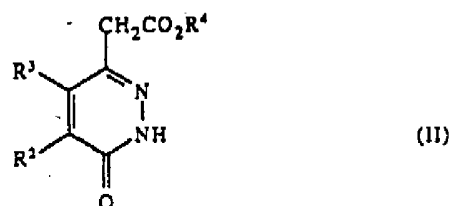
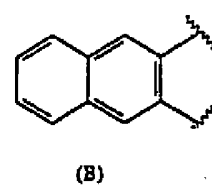
C 07 D 237/14
C 07 D 237/26
C 07 D 237/36
C 07 D 405/06
C 07 D 413/06
C 07 D 417/06
A 61 K 31/50

- (71) PFIZER INC., New York, New York, US;
(72) Mylari Banavara L., Waterford, Connecticut, US;
Zembrowski William J., Oakdale, Connecticut, US;
(54) Pyridazinonoctové kyseliny, jejich deriváty,
způsob přípravy a použití těchto sloučenin.

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená: X skupinu CH_2 , CH_2CH , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{NH}$, R^1 znamená případně substituovanou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího fenyl, benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-2-yl, thiazolopyridin-2-yl, oxazolopyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl a 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené substituované skupiny jsou substituovány jedním nebo více a výhodně dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího flór, chlór, bróm, methyl a trifluormethyl, R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, flór, chlór, bróm, methylalkylthioskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu, nebo R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu (A) nebo (B), ve kterých p znamená 1 nebo 2 a U^1 a U^2 představují nezávisle CH_2 , kyslík nebo síru, s tou podmínkou, že oba U^1 a U^2 neznamenaí kyslík nebo síru, R^4 je vodík nebo skupina prekursoru léčiva. Tyto sloučeniny představují inhibitory aldoseduktázy. Při přípravě těchto sloučenin se vychází ze sloučenin obecného vzorce II. Do rozsahu vynálezu rovněž náleží meziprodukty této přípravy.



nebo



Pyridazinonoctové kyseliny, jejich deriváty, způsob přípravy a použití těchto sloučenin.

Oblast techniky

Vynález se týká nových pyridazinonoctových kyselin a derivátů těchto sloučenin, které představují inhibitory aldosoreduktázy a které jsou vhodné pro léčení určitých chronických komplikací souvisejících s diabetes mellitus, jako například diabetická katarakta (šedý oční zákal), retinopatie, nefropatie a neuropatie. Tyto sloučeniny je možno rovněž použít jako hypourikemická činidla, která jsou vhodná pro snižování hladiny močové kyseliny v krvi. Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží postup přípravy uvedených sloučenin, meziproducty používané při tomto postupu, farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a použití uvedených sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Pokud se týče dosavadního stavu techniky, byly již učiněny mnohé pokusy připravit účinná perorální antidiabetická činidla. V patentu Spojených států amerických č. 3 821 383 jsou popisovány inhibitory aldosoreduktázy, jako například 1,3-dioxo-1H-benz-[d,e]-isochinolin-2-(3H)-octová kyselina a deriváty odvozené od této sloučeniny, které jsou vhodné pro léčení chronických komplikací souvisejících s diabetes. V patentu Spojených států amerických č. 4 226 875 se popisuje použití spiro-oxazolidindionů pro léčení komplikací souvisejících s diabetes, přičemž tyto látky představují inhibitory aldosoreduktázy. Tyto inhibitory aldosoreduktázy fungují tak, že inhibují účinek enzymu aldosoreduktázy, který hlavně

účinkuje jako regulátor redukce aldosa, jako je například glukosa a galaktosa, na odpovídající polyoly, jako je například sorbitol a galaktitol, jak u lidí tak i u zvířat. Tímto způsobem se zabrání nebo zpomalí nežádoucí akumulace galaktitolu v čočkách osob trpících galaktosemií a sorbitolu v čočkách, periferních nervech a ledvinách subjektů trpících diabetes. Z výše uvedeného je patrné, že takovéto sloučeniny jsou z terapeutického hlediska cenné v tom, že představují inhibitory aldosoreduktázy a tím umožňují kontrolování určitých chronických komplikací vyskytujících se u diabetes, včetně komplikací oční povahy, neboť je všeobecně známo z dosavadního stavu techniky, že přítomnost polyolů v čočce oka vede ke tvorbě kataraktu (zákalu) a s tím související ztrátě jasnosti čočky.

Ve francouzské zveřejněné patentové přihlášce č. 2647676 se popisují pyridazinonové deriváty, které mají substituované benzylové boční řetězce a benzothiazolové boční řetězce, přičemž se zde uvádí, že tyto sloučeniny představují inhibitory aldosoreduktázy.

V patentu Spojených států amerických č. 4 251 528 se popisují aromatické karbocyklické oxoftalazinyloctové kyseliny, které mají vlastnosti inhibitorů aldosoreduktázy. V tomto patentu se rovněž uvádí, že 2-(2-pyrid-2-ylethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina nepředstavuje inhibitor aldosoreduktázy. V Chemical Abstracts, 1970, 73, 77173y se popisují heterocyklické oxoftalazinyloctové kyseliny a jejich ethylestery, přičemž se zde uvádí, že tyto sloučeniny mají účinek na systém srážení krve.

V patentu Spojených států amerických č. 4 939 140 jsou chráněny heterocyklické oxoftalazinyloctové kyseliny.

V patentu Spojených států amerických č. 4 868 301 se chrání postup přípravy oxoftalazinyloctových kyselin, které mají benzothiazolový nebo jiný heterocyklický boční řetězec a meziprodukty tohoto postupu.

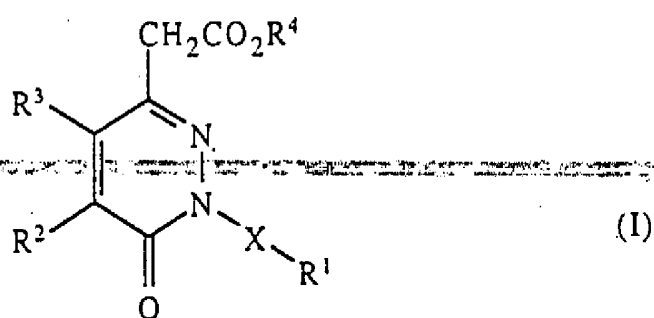
V patentu Spojených států amerických č. 4 996 204 se chrání pyridopyridazinonoctové kyseliny.

Ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 0 397 350 se chrání způsob přípravy oxoftalazinylových kyselin a analogů těchto sloučenin a rovněž meziprodukty tohoto postupu přípravy.

Mezinárodní patentová přihláška PCT č. PCT/US89/05637 se týká substituovaných oxoftalazinyloctových kyselin a analogů těchto sloučenin.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I :



ve kterém znamená :

X skupinu CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ nebo $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}$,

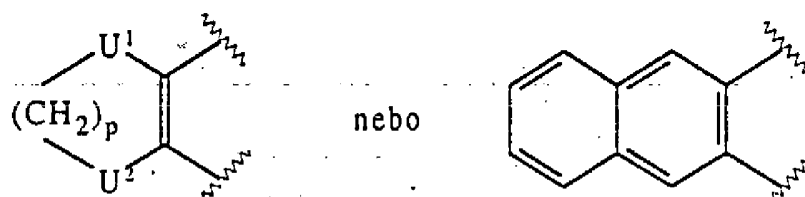


Y znamená kyslík nebo síru,

R^1 znamená případně substituovanou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu, benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-2-yl, thiazolopyridin-2-yl, oxazolopyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl a 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené substituované skupiny jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího fluór, chlór, bróm, methylovou skupinu, methylthioskupinu, methoxyskupinu, hydroxyskupinu a trifluormethylovou skupinu,

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluóru, chlóru, brómu, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu, nebo

R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu V představující



ve kterých p znamená 1 nebo 2 a U^1 a U^2 představují nezávisle CH_2 , kyslík nebo síru, s tou podmínkou, že oba U^1 a U^2 neznamenaají kyslík nebo síru,

R^4 představuje atom vodíku nebo skupinu prekursoru léčiva,

a farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto

sloučenin.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceuticky přijatelné soli sloučenin uvedeného obecného vzorce I. Mezi tyto farmaceuticky přijatelné soli patří sodná sůl, draselná sůl, vápenatá sůl a amonná sůl a soli odvozené od nižších alkylaminů (jako například ethylaminová sůl), od nižších alkanolaminů (jako například triethanolaminová sůl) a megluminu.

Jako konkrétní příklad výhodných sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno uvést následující sloučeniny :

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5-trifluormethyl-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(2-fluoro-4-brom)benzyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(2-fluor-4-brom)benzyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-6-methyl-3-[[5-trifluormethyl]-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklopentán-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

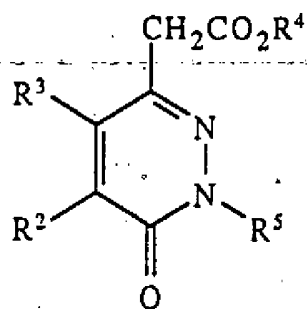
3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5-brom-2-benzoxazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[[3-(2,3-difluor-fenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(5,7-dichlor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina, a

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5,7-dichlor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží sloučeniny, které jsou použitelné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I, přičemž tyto meziprodukty mají obecný vzorec IV :



(IV) .

ve kterém znamená :

R^5 atom vodíku nebo skupinu XR^1 , ve které

X znamená skupiny CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}$



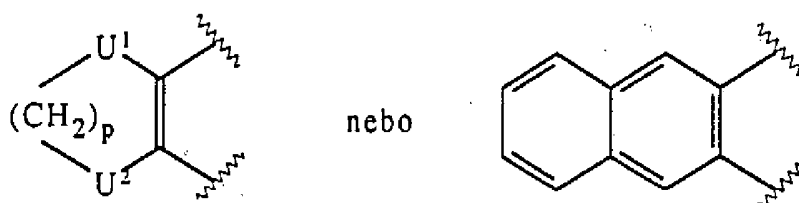
nebo $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}$, a

R znamená skupinu CN, $\text{C} \begin{array}{l} \text{=S} \\ \text{NH}_2 \end{array}$, nebo případně

substituovanou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu, benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-2-yl, thiazolopyridin-2-yl, oxazolopyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl a 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené substituované skupiny jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího fluór, chlór, bróm, methylovou skupinu, a trifluormethylovou skupinu,

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku fluóru, chlóru, brómu a trifluormethylovou skupinu, nebo

R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu V představující



ve kterých p znamená 1 nebo 2 a U^1 a U^2 představují nezávisle CH_2 , kyslík nebo síru, s tou podmínkou, že oba U^1 a U^2 neznamenají kyslík nebo síru, a

R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku pro inhibování účinku aldoseduktázy, který obsahuje sloučeninu

obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny v množství účinném pro inhibování účinku aldoseduktázy ve směsi s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou. Jako konkrétní příklad farmaceutických prostředků podle uvedeného vynálezu a příklad výhodných farmaceutických prostředků podle vynálezu je možno uvést farmaceutické prostředky obsahující výše uvedenou konkrétní sloučeninu obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu a výhodnou výše uvedenou sloučeninu.

Uvedený vynález se rovněž týká způsobu léčení subjektů trpících diabetes, jako jsou například zvířata nebo lidé, a komplikací spojených s diabetes, přičemž se při tomto postupu podává danému subjektu účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny. Jako konkrétní a výhodný příklad tohoto postupu je možno uvést postup, při kterém se danému subjektu podává výše uvedená konkrétní sloučenina obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu a výhodná výše uvedená sloučenina.

Uvedený vynález se dále týká farmaceutického prostředku, který je možno použít pro snižování hladiny kyseliny močové v krvi u savců, jako například u lidí, přičemž tento prostředek obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny v množství účinném pro snížení hladiny kyseliny močové v krvi ve směsi s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou.

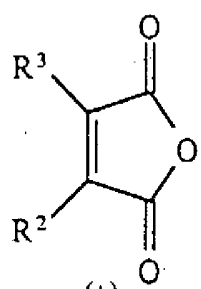
Vynález se rovněž týká způsobu snižování hladiny kyseliny močové v krvi u savců, při kterém se těmto savcům, potřebujícím toto léčení, podává účinné množství sloučeniny

obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny. Jako konkrétní a výhodný příklad tohoto postupu je možno uvést postup, při kterém se danému subjektu podává výše uvedená konkrétní sloučenina obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu a výhodná výše uvedená sloučenina.

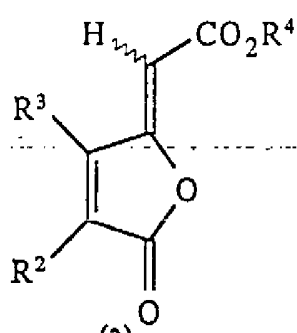
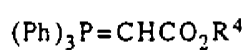
Pokud nebude v dále uvedeném textu výslovně uvedeno jinak, potom se termínem "alkyl", který byl použit v tomto textu, míní skupiny s přímým řetězcem, rozvětvené skupiny nebo cyklické skupiny, a rovněž se tímto termínem míní skupiny, které mají jak část s přímým řetězcem tak i cyklickou část nebo skupiny, které mají rozvětvenou část a cyklickou část.

Výše uvedeným termínem "skupina prekurzoru léčiva", který byl použit u definování substituentu R^4 se míní skupina, která se konvertuje in vivo, přičemž dojde k nahrazení vodíkem. Tyto skupiny jsou z dosavadního stavu techniky všeobecně známé, přičemž jako příklad těchto skupin je možno například uvést skupiny tvořící ester, jako je například benzyloxyskupina, dialkylaminoethyloxy skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, acetoxymethylová skupina pivaloylmethylová skupina, ftalidoylová skupina, ethoxykarbonyloxyethylová skupina, ~~5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methylová skupina~~ a alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku případně substituované N-morfolinovou skupinou a skupinami tvořícími amid, jako je například dialkylaminová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

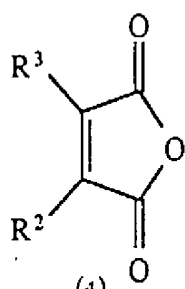
Sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno připravit postupem podle následujícího reakčního schématu.



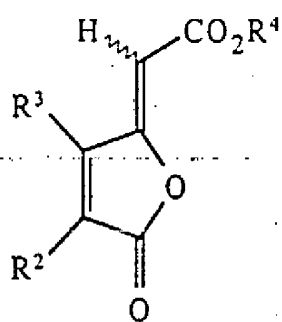
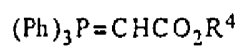
(1)



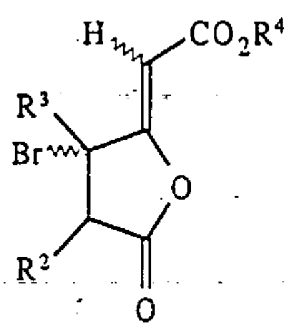
(2)



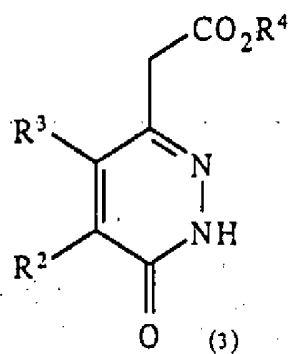
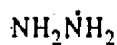
(4)



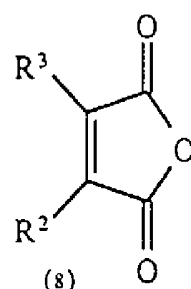
(5)



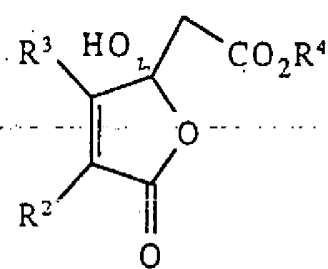
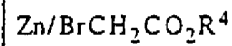
(6)



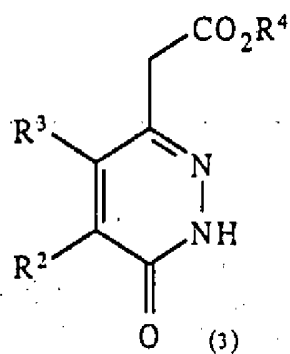
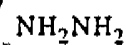
(3)



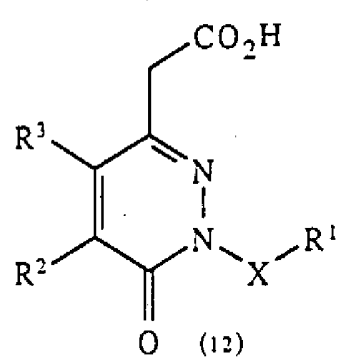
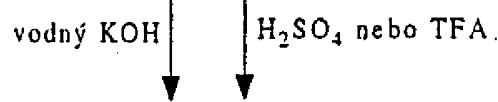
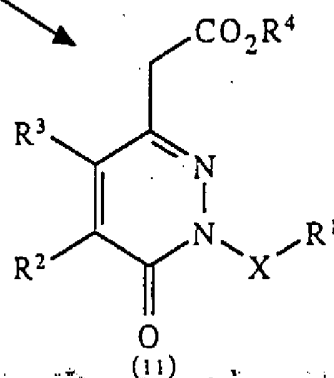
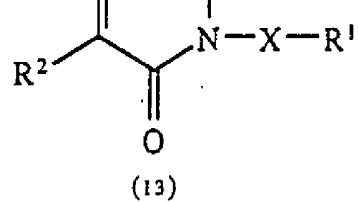
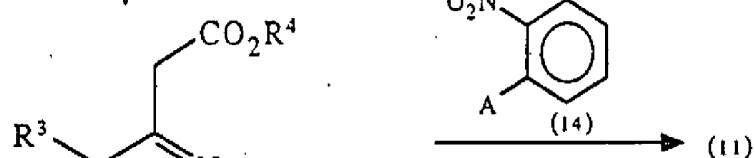
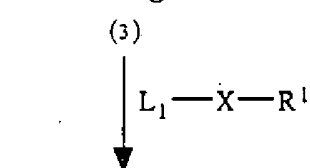
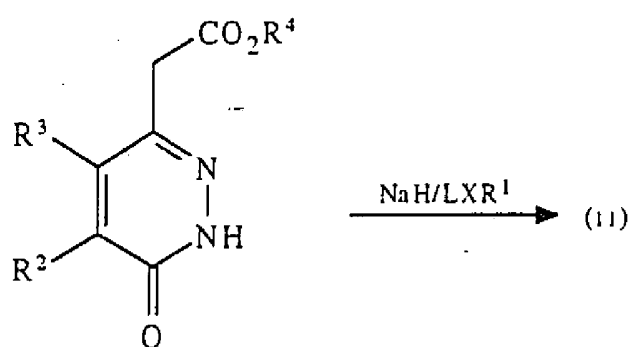
(8)



(9)



(3)



Výchozí anhydridy obecného vzorce 1, 4 a 8 jsou buďto běžně obchodně dostupné látky nebo je možno je připravit standardními postupy známými z dosavadního stavu techniky. Sloučeniny obecného vzorce 2, ve kterých je substituentem R^3 ethylová skupina nebo t-butylová skupina je možno připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1 s (t-butoxykarbonylmethylen)trifenylfosforanem nebo s (karboethoxymethylen)trifenylfosforanem, přičemž se postupuje podle Wittigovy reakce, která je popisována v Tetrahedron Letters, 1965, 2537.

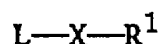
Sloučeniny obecného vzorce 5 je možno rovněž připravit stejným způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce 9 se připraví metodou Reformatskyho reakce za standardních podmínek, přičemž tato reakce se provádí v přítomnosti zinku nebo směsi zinku a mědi nebo za použití různých běžně dobře známých modifikací této Reformatskyho reakce (viz. například Tetrahedron Letters, 1984, 2569). Vhodnými rozpouštědly pro tuto konverzi sloučenin obecného vzorce 8 na sloučeniny obecného vzorce 9 jsou aromatické uhlovodíky (jako je například benzen) a dialkylethery a cyklické ethery (jako je například tetrahydrofuran). Teplota reakční směsi se ve výhodném provedení udržuje v rozmezí od asi 35 °C do asi 100 °C, přičemž ještě výhodnější je použít teploty varu pod zpětným chladičem.

Sloučeninu obecného vzorce 6 je možno připravit pomocí standardní allylové bromace, při které se používá N-bromsukcinátu ve chloridu uhličitém za teploty varu pod zpětným chladičem.

Sloučenina obecného vzorce 3 se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 2, 6 nebo 9 s bezvodým hydrazinem nebo vodným roztokem hydrazinu v alkoholickém rozpouštědle (jako je například ethanol) při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 80 °C, ve výhodném provedení při teplotě asi 60 °C. Při praktickém provádění tohoto postupu může být použitou teplotou teplota místnosti nebo teplota varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Sloučeninu obecného vzorce 13 je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce 3 se sloučeninou obecného vzorce :



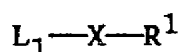
ve kterém znamená L chlór nebo bróm.

Tento postup se obvykle provádí v polárním rozpouštědle, jako je například alkanol obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku (jako je například methanol nebo ethanol), dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid, v přítomnosti bazické látky. Vhodnými bazickými látkami jsou hydridy alkalických kovů nebo alkoxidy alkalických kovů obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, jako je například hydrid sodný nebo hydrid draselný, methoxid sodný nebo draselný nebo ethoxid sodný nebo draselný. V případě, že se použije hydridu, potom je nutno použít nevodného rozpouštědla, jako je například dimethylformamid. Tato reakce se provádí při teplotě okolí nebo při teplotě vyšší (jako například při teplotě asi 100 °C) za účelem urychlení celého procesu.

Sloučenina obecného vzorce 11, ve které substituentem R^1 je fenylová skupina s hydroxyskupinami, se připraví demethylací odpovídajících methoxyskupin. Tato demethylace

se provádí zahříváním pod zpětným chladičem při teplotě varu v přítomnosti bromovodíkové kyseliny nebo bortribromidu v methylenchloridu při teplotě v rozmezí od asi -70 °C do asi 0 °C. Ve výhodném provedení se tato teplota pohybuje v rozmezí od -20 °C do asi 0 °C.

Sloučenina obecného vzorce 11, ve které je substituentem X skupina CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ a substituentem R^1 je případně substituovaný benzothiazol se rovněž připraví z odpovídající sloučeniny obecného vzorce 13. Sloučenina obecného vzorce 13, ve které X znamená skupinu CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ a substituentem R^1 je skupina CN se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 3 se sloučeninou obecného vzorce :



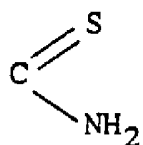
ve kterém L_1 znamená chlór nebo bróm, v přítomnosti bazické látky. Vhodnými bazickými látkami jsou pro tuto reakci hydridy alkalických kovů nebo alkoxidy alkalických kovů obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku. Mezi vhodná rozpouštědla pro tuto reakci je možno zařadit nevodná rozpouštědla, jako je například dimethylformamid a dimethylsulfoxid. Sloučenina obecného vzorce 13, ve které je substituentem R^1 skupina CN se uvede do reakce s adiční solí 2-aminobenzenthíolu nebo aminopyridinthíol s kyselinou (jako je například hydrochlorid) v přítomnosti alkanolu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku a při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 80 °C do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce 11, ve které substituent R^1 je případně substituovaný benzothiazol. Tento postup je možno rovněž aplikovat na postup přípravy sloučenin, ve kterých je substituentem R^1

thiazolpyridin.

Sloučeniny obecného vzorce 11, ve kterých substituentem R^1 je monosubstituovaná benzothiazolová skupina v poloze 5 nebo 7 nebo 5,7-disubstituovaná benzothiazolová skupina, přičemž uvedené substituenty se zvolí ze souboru zahrnujícího fluór, chlór, bróm a trifluormethylovou skupinu, je možno rovněž připravit prostřednictvím sloučenin obecného vzorce 13, ve kterých

substituentem R^1 je skupina CN nebo $C \begin{array}{l} \text{=S} \\ \text{NH}_2 \end{array}$.

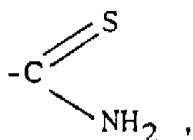
Sloučenina obecného vzorce 13 (ve kterých substituentem X je CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-CH(CH_3)$ a R^1 je skupina CN nebo skupina



se potom uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce 14, ve které substituentem A je fluór, chlór, bróm nebo jód v přítomnosti sirovodíku. Obvykle se tato reakce provádí v polárním rozpouštědle. Mezi vhodná rozpouštědla je možno zařadit sulfolan, pyridin a N-methylpyrrolidon. Ve výhodném provedení tohoto postupu se jako rozpouštědla používá dimethylformamid. Reakční teplota se obvykle pohybuje

v rozmezí od asi -110°C do asi -180°C ; ve výhodném provedení se používá teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Sloučenina obecného vzorce 13, ve kterém substituentem R^1 je skupina CN se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce 14 v přítomnosti terciárního aminu. Mezi vhodné terciární aminy je možno zařadit trialkylaminy obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, jako je například triethylamin. Tyto postupy je možno rovněž

aplikovat na postup přípravy sloučenin, ve kterých substituentem R^1 je thiazolpyridin. Sloučeninu obecného vzorce 13, ve kterém X znamená skupinu CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-CH(CH_3)$ a substituentem R^1 je skupina



je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce 13, ve které X představuje skupinu CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-CH(CH_3)$ a substituentem R^1 je skupina CN, se sirovodíkem v přítomnosti terciárního aminu, jako je například trialkylamin obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, například triethylamin, a v přítomnosti rozpouštědla jako je například pyridin nebo dimethylformamid. Ve výhodném provedení se tato reakce provádí v přítomnosti dimethylformamidu. V obvyklém provedení se tato reakce provádí při teplotách pohybujících se v rozmezí od asi teploty okolí (to znamená obecně asi 25 °C) do asi 100 °C. Ve výhodném provedení se teplota pro tuto reakci pohybuje v rozmezí od asi 40 °C do asi 60 °C.

Sloučenina obecného vzorce 11, ve které X znamená

skupinu $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$, se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce 11,

ve kterém X znamená skupinu $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$, se sírníkem fosforečným v přítomnosti aromatického uhlovodíkového rozpouštědla, jako je například benzen, toluen nebo xyleny. Tato reakce se provádí při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C, přičemž ve výhodném provedení se používá teploty v rozmezí od 40 do 60 °C.

Sloučeninu obecného vzorce 11 je možno hydrolyzovat,

příčemž se připraví sloučenina obecného vzorce 12. Tato hydrolýza se provádí v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové nebo kyseliny trifluoroctové, a v případě, kdy je substituentem R^4 t-butylová skupina, se tato reakce provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do teploty místnosti. V případě, kdy je substituentem R^4 methylová skupina nebo ethylová skupina, potom se tato hydrolýza provádí při obvyklých teplotách používaných při těchto postupech, a kromě toho je třeba uvést, že se tato hydrolýza provádí v přítomnosti kyseliny nebo bazické látky, jako je například minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková, nebo hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, potom je možno obecně uvést, že tlak nepředstavuje pro výše uváděné procesy kritickou veličinu. V obvyklém provedení se hodnoty reakčních tlaků pohybují v rozmezí od asi 0,05 MPa do asi 0,2 MPa, přičemž ve výhodném provedení se používá tlaku okolí (to znamená asi 0,1 MPa).

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I je možno připravit reakcí s farmaceuticky přijatelnými kationty obvyklými metodami známými z dosavadního stavu techniky. Například je možno uvést, že je možno tyto soli snadno připravit zpracováním sloučenin obecného vzorce I s vodným roztokem obsahujícím požadovaný farmaceuticky přijatelný kation, přičemž potom následuje odpaření takto získaného roztoku do sucha, ve výhodném provedení za sníženého tlaku. V alternativním provedení je možno sloučeninu obecného vzorce I v roztoku nižšího alkoholu smíchat s alkoxidem požadovaného kovu a takto získaný roztok odpařit do sucha. Vhodnými farmaceuticky

přijatelnými kationty pro tento účel jsou kationty alkalických kovů, jako je například draslík a sodík, amonný kation nebo adiční soli ve vodě rozpustných aminů, jako je například N-methylglukamin (meglumin), dále nižší alkanolamonné soli a jiné bazické soli s organickými aminy, které jsou farmaceuticky přijatelné, a kationty kovů alkalických zemin, jako je například vápník a hořčík, přičemž ovšem rozsah vynálezu není uvedenými látkami nijak omezen.

Sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin (v uvedeném textu někdy označované jako aktivní látky) je možno vhodně využít jako inhibitorů enzymu aldoseduktázy při léčení chronických komplikací v souvislosti s diabetes, jako například diabetická katarakta, retinopatie, nefropatie a neuropatie. Aktivních látek podle uvedeného vynálezu je možno rovněž použít pro snížení hladiny kyseliny močové v krvi u savců, jako například u lidí. Deposita obsahující kyselinu močovou (rovněž známá pod označením "trophi") vznikající jako důsledek nefyziologicky zvýšené hladiny kyseliny močové v krevním plasmatu projevují tendenci se vyskytovat v různých tkáních v těle, což vede k onemocnění, které je známo pod označením dna nebo dnová artritida. Depozita obsahující kyselinu močovou se při tomto onemocnění mohou vyskytovat v chrupávkách, kostech, burzách, šlachách, spojovacích tkáních překrývajících kostní výčnělky a rovněž tak i v subkutánních místech a v oblasti ledvin. Zvýšené hladiny kyseliny močové v krvi se mohou rovněž vyskytovat při jiných četných onemocněních, včetně myeloidní leukémie, myeloidní dysplazie, perniciózní anémie, psoriázy, diabetes mellitus a renálních onemocnění. V patentových nárocích a v popisu uvedeného vynálezu se termínem léčení míní jak

prevence tak i zmírnění uvedených stavů. Výše uvedené aktivní látky je možno podávat danému subjektu běžnými aplikačními metodami, včetně perorálního podávání, parenterálního podávání a místní aplikace. Obvykle se tyto sloučeniny podávají perorálně nebo parenterálně v dávkách pohybujících se v rozmezí od asi 2 miligramů/kilogram do 100 miligramů/kilogram tělesné hmotnosti daného subjektu, který je léčen, za den, přičemž ve výhodném provedení se používá dávky v rozmezí od 5 miligramů/kilogram do 50 miligramů/kilogram za den. Ovšem je samozřejmé, že v případech kdy je to nutné je možno upravit uvedené dávkování, což závisí na stavu daného subjektu, který je léčen. Pro každý individuální případ ovšem musí osoba odpovědná za léčení v každém případě rozhodnout o vhodném dávkování.

Aktivní látky podle uvedeného vynálezu je možno podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosičovými látkami, přičemž aplikování může být prováděno buďto ve formě jednotlivých dávek nebo ve formě několikanásobných dávek. Mezi vhodné farmaceuticky přijatelné nosičové látky je možno zařadit inertní pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Takto připravené farmaceutické prostředky, které se získají kombinováním aktivní látky s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou, je potom možno formulovat a podávat ve formě různých dávkových forem, jako jsou například tablety, prášky, pastilky, sirupy, roztoky pro injekce a podobné další aplikační formy. Tyto farmaceutické prostředky mohou v případě potřeby obsahovat kromě výše uvedených složek rovněž aromatizační přísady, pojivové látky, vehikula a pod. Například pro účely perorálního podávání je možno použít tablet obsahujících

různá vehikula, jako je například citrát sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý, přičemž tyto látky je možno použít společně s různými dezintegračními prostředky, jako je například škrob, kyselina alginová a určité komplexní křemičitany, a s pojivovými látkami, jako je například polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a akácie. Kromě toho jsou při přípravě tablet používány často i různé kluzné látky, jako je například stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevné směsi podobného typu je možno rovněž použít jako náplně do měkkých a tvrdých želatinových kapslí. Pro výrobu těchto kapslí jsou výhodnými materiály laktóza nebo mléčný cukr a vysokomolekulární polyethylenglykoly. V případech, kdy je nutno pro perorální aplikaci použít vodných suspenzí nebo elixírů, potom je možno základní aktivní látku kombinovat s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvivy nebo zbarvovacími činidly, a dále rovněž v případě potřeby s emulgačními nebo suspendačními přísadami, které se používají současně s ředidly, jako je například voda, ethanol, propylenglykol, glycerol, a rovněž je možno připravovat různé kombinace uvedených látek.

V případě parenterálního podávání je možno použít roztoků aktivní látky v sezamovém oleji nebo v podzemnicovém oleji, ve vodném roztoku propylenglykolu nebo ve sterilním vodném roztoku. Tyto vodné roztoky výhodně obsahují v případě potřeby tlumicí látky (pufry) a vodné ředidlo je nejdříve upraveno na isotonický roztok za pomoci dostatečného množství solného roztoku nebo glukózy. Tyto vodné roztoky jsou zejména vhodné pro intravenózní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální podávání. V této souvislosti je nutno uvést, že uvedená sterilní vodná média jsou všechna snadno na trhu dostupná a rovněž je možno

tyto látky připravit standardními metodami běžně známými z dosavadního stavu techniky.

Aktivní sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno nejenom výhodně použít pro přípravu vodných farmaceutických prostředků pro parenterální použití, jak bylo uvedeno výše, ale rovněž i pro přípravu farmaceutických prostředků vhodných pro použití jako oftalmické roztoky. Tyto oftalmické roztoky mají hlavní význam při léčení šedého očního zákalu (diabetická katarakta), přičemž se při tomto léčení tyto oftalmické roztoky aplikují místně a léčení tohoto onemocnění tímto uvedeným způsobem patří mezi základní výhodná provedení uvedeného vynálezu. Při léčení diabetických katarakt se tedy tyto aktivní sloučeniny podle vynálezu aplikují na oko ve formě oftalmického prostředku připraveného běžným způsobem známým z dosavadního stavu techniky z běžné farmaceutické praxe, viz například "Remington's Pharmaceutical Sciences", 15. vydání, str. 1488 až 1501 (Mack Publishing Co., Easton, Pa). Tyto oftalmické prostředky obsahují aktivní sloučeninu v koncentraci v rozmezí od asi 0,01 % hmotnostního do asi 1 % hmotnostního, ve výhodném provedení podle vynálezu v koncentraci v rozmezí od 0,05 % hmotnostního do asi 0,5 % hmotnostního ve farmaceuticky přijatelném roztoku, suspenzi nebo masti. Ovšem pokud se týče výše uváděných koncentrací je samozřejmě možné použít i koncentrací ležících mimo uvedené rozmezí, což závisí na konkrétní použité sloučenině, na stavu léčeného subjektu a podobně, přičemž pro každý individuální případ musí stanovit nejvhodnější koncentraci odpovědný ošetřující lékař. Tyto oftalmické roztoky jsou ve výhodném provedení ve formě sterilních vodných roztoků obsahujících v případě potřeby další složky, jako jsou například konzervační přísady, tlumící látky, činidla pro

úpravu tonicity, antioxidační přísady a stabilizační přísady, dále neiontová smáčecí činidla nebo čisticí prostředky, látky zvyšující viskozitu a podobné další látky. Mezi vhodné konzervační přísady patří benzalkoniumchlorid, benzothoniumchlorid, chlorbutanol, thimerosal a podobné další látky. Mezi vhodné tlumící látky patří kyselina orthoboritá, hydrogenuhličitan sodný nebo draselný, borát sodný nebo draselný, uhličitan sodný nebo draselný, acetrát sodný, hydrogenfosforečnan sodný podobné další látky, přičemž tyto látky se používají v množství dostatečném k udržení hodnoty pH v rozmezí od asi 6 do 8, ve výhodném provedení podle vynálezu v rozmezí od asi 7 do asi 7,5. Vhodnými látkami pro úpravu tonicity jsou dextran 40, dextran 70, dextrósa, glycerin, chlorid draselný, propylenglykol, chlorid sodný a podobné další látky, přičemž tyto látky se používají v takovém množství, aby ekvivalent chloridu sodného v tomto oftalmickém roztoku byl v rozsahu asi 0,9 plus minus 0,2 %. Mezi vhodné antioxidační látky a stabilizátory je možno zařadit hydrogensířičitan sodný, disiřičitan sodný, thiosiřičitan sodný, thiomocovinu a podobné další látky. Mezi vhodné smáčecí a čisticí látky patří polysorbát 80, polysorbát 20, poloxamer 282 a tyloxapol. Vhodnými látkami pro zvyšování viskozity jsou například dextran 40, dextran 70, želatina, glycerol, hydroxyethylcelulóza, hydromethylpropylcelulóza, lanolin, methylcelulóza, petrolatum, polyethylenglykol, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, karboxymethylcelulóza a podobné další látky. Tyto oftalmické prostředky se aplikují místním způsobem na oko léčeného subjektu, u kterého je potřeba provést toto léčení, což se provádí běžnými metodami běžně známými z dosavadního stavu techniky, jako je například aplikace pomocí očních kapek nebo aplikace oftalmických roztoků ve formě promývacích roztoků

používaných k promytí oka.

Účinnost sloučenin podle uvedeného vynálezu jako činidel pro kontrolování komplikací spojených s diabetes je možno stanovit pomocí celé řady standardních biologických a farmakologických testů. Mezi tyto vhodné testy je možno zařadit například :

- (1) měření schopnosti těchto látek podle vynálezu inhibovat účinek izolované aldoseduktázy;
- (2) měření schopnosti těchto sloučenin podle vynálezu snižovat nebo inhibovat akumulování sorbitolu v ischiatických nervech a v čočkách akutně streptozotocinovaných krys, to znamená diabetických krys (u krys s akutním diabetem vyvolaným streptozotocinem);
- (3) měření schopnosti těchto sloučenin změnit již zvýšenou hladinu sorbitolu v ischiatických nervech a čočkách u krys s chronickým diabetem vyvolaným streptozotocinem;
- (4) měření schopnosti těchto sloučenin zabránit tvorbě nebo inhibovat tvorbu galaktitolu v čočkách u krys s akutní galaktosemií;
- (5) měření schopnosti těchto sloučenin zpomalovat tvorbu šedého očního zákalu (katarakta) a zmenšovat intenzitu zákalu v čočkách u krys s akutní galaktosemií;
- (6) měření schopnosti těchto sloučenin zabraňovat akumulování sorbitolu a tvorbě šedého očního zákalu (katarakta) v izolovaných čočkách krys inkubovaných glukosou; a
- (7) měření schopnosti těchto sloučenin podle vynálezu snižovat již zvýšenou hladinu sorbitolu v izolovaných čočkách krys inkubovaných glukosou.

Příklady provedení vynálezu

Pyridazinonooctové kyseliny a jejich deriváty podle uvedeného vynálezu, postup přípravy a meziprodukty používané při tomto postupu budou v dalším ilustrovány pomocí konkrétních příkladů provedení. Tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu pokud se týče zde uváděných detailů. Hodnoty teploty tání v těchto příkladech jsou nekorigovány.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]-methyl]-1-pyridazin-1-yloctové.

A. Příprava t-butylesteru kyseliny 3-oxo-4,5-dimethylfuran-1-ylidenooctové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující anhydrid kyseliny 2,3-dimethylmaleinové (v množství 6,3 gramu, což představuje 50 mmolů) a (t-butoxykarbonylmethylen)-trifenylfosforan (v množství 20,7 gramu, což představuje 55 mmolů) v methylenchloridu (200 mililitrů) zahříván pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 16 hodin. Takto získaný roztok byl potom odpařen do sucha a získaný zbytek byl přečištěn mřížkovým chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž bylo použito směsi methylenchloridu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 9 : 1 a tímto způsobem byl získán t-butylester kyseliny 3-oxo-4,5-dimethylfuran-1-ylidenooctové.

Výtěžek : 6,5 gramu (60 %).

B. Příprava t-butylesteru kyseliny 5,6-dimethyl-4-oxo-pyridazin-1-yloctové.

Podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení A (v množství 1,3 gramu, což odpovídá 4 mmolům), ethanol (v množství 5 mililitrů) a hydrát hydrazinu (v množství 3,9 mililitru, což je 8 mmolů) promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs byla potom zředěna vodou (2 mililitry) a okyselena kyselinou octovou (4 mililitry). Tímto způsobem se vysrážel pevný podíl, který byl oddělen, promyt vodou a potom usušen na vzduchu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení. Výtěžek : 1,3 gramu (92 %).

C. Příprava t-butylesteru kyseliny 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]-methyl]-1-pyridazin-1-yloctové.

Podle tohoto provedení byl k roztoku obsahujícímu sloučeninu připravenou postupem podle shora uvedeného provedení B (v množství 476 miligramů, což jsou 2 mmoly) v dimethylformamidu (4 mililitry) přidán t-butoxid draselný (v množství 236 miligramů, což odpovídá 2,1 mmolu) a tato směs byla promíchávána po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K takto získané reakční směsi byl potom přidán 2-chlormethyl-5-trifluormethylbenzothiazol (v množství 554 miligramů, což představuje 2,2 mmolu) a tato směs byla potom dále promíchávána po dobu další 3 hodiny. Potom byla reakční směs ochlazena vodou (20 mililitrů), okyselena na vhodné pH přidávkem dostatečného množství zředěné kyseliny chlorovodíkové a potom byl tento podíl extrahován ethylesterem kyseliny octové. Ethylacetátová vrstva byla

potom oddělena, odpařena do sucha a získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu. Jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 9 : 1, přičemž po eluování byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví.

Výtěžek : 490 miligramů (54 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 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, $J=8\text{Hz}$, 1H),
7,9 (m, 1H), 8,25 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

P ř í k l a d 2

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(4-brom-2-fluor)benzyl]-1-pyridazin-1-yloctové.

Sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla připravena stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1C.

Výtěžek : 87 %

^1H NMR (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).

P ř í k l a d 3

Postup přípravy 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-pyridazin-octové kyseliny.

Podle tohoto příkladu byla sloučenina získaná postupem podle příkladu 1 (v množství 450 miligramů, což představuje 1 mmol) přidána do koncentrované kyseliny sírové (2 mililitry) a tato směs byla promíchávána při teplotě

místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs byla potom ochlazená ledovou vodou (20 mililitrů), čímž vznikl pevný podíl, který byl potom oddělen. Tato pevná látka byla potom krystalována z benzenu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu.

Výtěžek : 270 miligramů (68 %).

Teplota tání : 174 °C.

P ř í k l a d 4

Postup přípravy kyseliny 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(4-brom-2-fluor)benzyl]-1-pyridazin-1-yloctové.

Podle tohoto provedení byla sloučenina připravená postupem podle příkladu 2 (v množství 740 miligramů, což představuje 1,74 mmolu) přidána ke kyselině trifluoroctové (2 mililitry) a tato směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs byla potom zpracována přidavkem ledové vody (15 mililitrů), čímž se vysrážel pevný podíl, který byl oddělen, usušen na vzduchu a krystalován z benzenu, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu.

Výtěžek : 115 miligramů (33 %).

Teplota tání : 162 °C.

P ř í k l a d 5

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 3-oxo-4,5-dihydro-furan-1-octové.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1A, přičemž podle tohoto provedení se vycházelo z anhydridu kyseliny jantarové (1,98 gramu, což je 20 mmolů), který byl použit místo anhydridu kyseliny 2,3-dimethylmaleinové.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ :

1,5 (s, 9H), 2,72 (s, 2H), 3,35 (m, 2H),
5,62 (m, 1H).

P ř í k l a d 6

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 5-brom-3-oxo-4,5-dihydrofuran-1-yloctové.

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující sloučeninu připravenou postupem podle příkladu 5, N-bromsukcinimid (v množství 1,96 gramu, což představuje 11 mmolů) a chlorid uhličitý (25 mililitrů) zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu reakční směsi po dobu 4 hodin, přičemž k tomuto zahřívání bylo použito UV-ozařování. Získaná reakční směs byla potom ochlazená, přebytek chloridu uhličitého byl odpařen a získaný zbytek byl zpracován chromatografickým postupem na silikagelu. Požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla získána eluováním, při kterém bylo použito směsi methylenchloridu a n-hexanu v poměru 1 : 1.

Výtěžek : 2,1 gramu (76 %).

^1H NMR (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).

P ř í k l a d 7

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 4-oxo-3-H-pyridazin-1-ylidenoctové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k roztoku obsahujícímu sloučeninu získanou postupem podle příkladu 6 (v množství 2,77 gramu, což představuje 10 mmolů) v ethanolu (10 mililitrů) přidán hydrát hydrazinu

(v množství 1 mililitr, což je 20 mmolů) a potom byl tento roztok promícháván při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Přebytkový ethanol byl potom odpařen a získaný koncentrát byl extrahován ethylesterem kyseliny octové (15 mililitrů). Organický extrakt byl promyt vodou, oddělen a odpařen do sucha. Takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým postupem na silikagelu. Požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví byla získána eluováním směsí methylenchloridu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 1.

Výtěžek : 1,03 gramu (49 %).

Teplota tání : 135 °C.

P ř í k l a d 8

Postup přípravy τ -butyl-1,3-dihydro-1-hydroxy--3-oxo-5-methyl-1-isofuranacetátu.

Podle tohoto provedení byla k roztoku obsahujícímu anhydrid kyseliny citrkonové (v množství 11,2 gramu, což je 0,1 molu) v tetrahydrofuranu (50 mililitrů) přidána směs zinku a mědi (v množství 15,0 gramů, což je 0,15 molu). Potom byl k této směsi pomalu přidán τ -butylester kyseliny bromoctové (v množství 23,4 gramu, což představuje 0,12 molu) a takto vzniklá reakční směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 3 hodin. Takto získaná reakční směs byla ochlazená, zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za použití vakua. Zbytek byl rozdělen mezi 6 N kyselinu chlorovodíkovou (20 mililitrů) a ethylester kyseliny octové (250 mililitrů). Organický extrakt byl oddělen a odpařen do sucha. Získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu. Požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla získána eluováním směsí methylenchloridu a ethylesteru

kyseliny octové v poměru 1 : 1.

Výtěžek : 6,2 gramu (27 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ :

1,45 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 5,85 (s, 1H).

P ř í k l a d 9

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 5-methyl-4-oxo-pyridazin-1-yl-octové.

Podle tohoto provedení byla sloučenina získaná postupem podle příkladu 8 rozpuštěna v ethanolu (20 mililitrů) a k tomuto roztoku byl potom přidán hydrát hydrazinu (v množství 0,6 gramu, což představuje 12 mmolů). Tato reakční směs byla promíchávána po dobu 4 hodin při teplotě místnosti, přičemž získaný roztok byl zkoncentrován odstraněním přebytkového ethanolu a zkoncentrovaný podíl byl triturován 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (10 mililitrů). Získaná pevná látka byla oddělena, usušena na vzduchu a vykrytalována z ethanolu, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví.

Výtěžek : 0,58 gramu (24 %).

Teplota tání : 114 - 116 °C.

P ř í k l a d 10

Postup přípravy (E) a (Z) isomeru t-butylesteru kyseliny 3-oxo-4,5-cyklohexanofuran-1-yliden-octové.

Tato sloučenina uvedená v záhlaví byla připravena ve výtěžku 46 % (11,1 gramu), přičemž se postupovalo stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1A s tím rozdílem, že místo anhydridu kyseliny 2,3-dimethylmaleinové bylo použito anhydridu kyseliny 3,4,5,6-tetrahydroftalové (v množství 15,2 gramu, což představuje 0,1 molu). Takto získaná směs

E-isomeru a Z-isomeru byla zpracována chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 9 : 1. Méně polární E-isomer byl eluován jako první. Polárnější Z-isomer byl získán z posledních frakcí.

P ř í k l a d . 11

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexanpyridazin-1-yloctové.

Podle tohoto provedení byla směs (E) a (Z)-isomerů t-butylesteru kyseliny 3-oxo-4,5-cyklohexanfuran-1-ylidenoctové (t. zn. sloučeniny získané postupem podle příkladu 10) rozpuštěna v ethanolu (20 mililitrů), přičemž do takto získaného roztoku byl potom přidán hydrát hydrazinu (v množství 2,5 gramu, což představuje 50 mmolů). Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 4 hodin a potom byla odpařena, čímž vznikl gumovitý zbytek. Tento zbytek byl potom triturován 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (10 mililitrů), čímž byla získána požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 2,18 gramu (44 %).

Teplota tání : 179 - 181 °C.

P ř í k l a d . 12

Postup přípravy t-butylesteru kyseliny 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-kyanomethyl-1-ftalazinoctové.

Podle tohoto příkladu byl k roztoku obsahujícímu sloučeninu připravenou postupem podle příkladu 1B (v množství 7,05 gramu, což představuje 29,6 mmolu) v dimethylformamidu DME (65 mililitrů) přidán terc.-butoxid draselný (v množství 3,65 gramu, což je 32,5 mmolu) a takto

získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu 30 minut. K této reakční směsi byl potom přidán bromacetonitril (v množství 4,26 gramu, což představuje 35,5 mmolu) a tato směs byla potom dále promíchávána po dobu další 1,5 hodiny. Potom byla tato reakční směs zchlazena vodou (200 mililitrů), okyselena na hodnotu pH 2 přidavkem dostatečného množství zředěné kyseliny chlorovodíkové, čímž vznikl pevný podíl, který byl oddělen. Tato pevná látka byla potom sušena na vzduchu a potom byla vykrytalována ze směsi cyklohexanu a methylenchloridu v poměru 3 : 1.

Výtěžek : 6,26 gramu (76 %).

Teplota tání : 120 - 123 °C.

P ř í k l a d 13

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-kyanomethyl-1-ftalazinocetové.

Podle tohoto příkladu byla uvedená požadovaná sloučenina (v kapalně formě) připravena postupem stejným jako je uvedeno v příkladu 12 s tím rozdílem, že podle tohoto provedení se vycházelo z ethylesteru kyseliny 5,6-cyklohexan-1-ftalazinocetové.

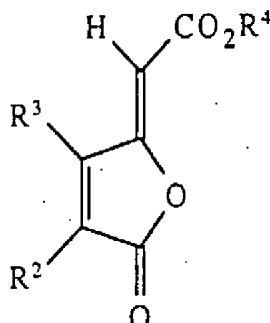
Výtěžek : 58 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ :

1,25 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,4 (m, 2H),
2,6 (m, 2H), 4,1 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H),
5,0 (s, 2H).

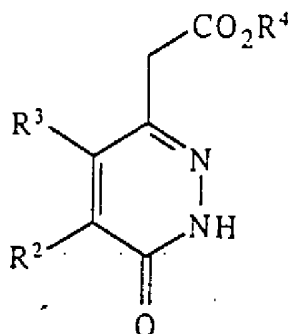
Postupem podle uvedeného vynálezu byly připraveny i další sloučeniny, které jsou uvedeny v následujících tabulkách č. 1-3, kde jsou rovněž uvedeny hodnoty teploty tání a NMR spektra pro tyto připravené sloučeniny.

Tabulka č. 1

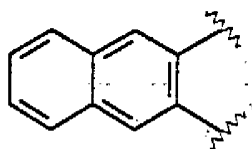


R^2	R^3	R^4	Produkt
CH_3	CH_3	τ -butyl	Teplota tání : 73 - 74 °C
	$(\text{CH}_2)_3$	Et	Teplota tání : 64 - 65 °C
	$(\text{CH}_2)_4$	τ -butyl	E-isomer ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1,48 (s, 9H), 1,73 (m, 4H), 2,3 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 5,8 (s, 1H).
			Z-isomer ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1,53 (s, 9H), 1,75 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 5,25 (2, 1H).

Tabulka č. 2



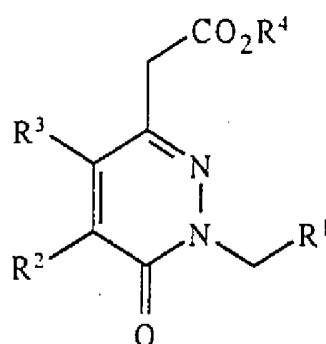
R ²	R ³	R ⁴	Produkt
H	H	t-Bu	viz. příklad 7
H	CH ₃	t-Bu	viz. příklad 9
CH ₃	CH ₃	t-Bu	viz. příklad 1B
(CH ₂) ₃		Et	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ : 1,2 (t, J=8 MHz, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,2 (q, J=8 MHz, 2H),
(CH ₂) ₄		t-Bu	viz. příklad 11



Et

Teplota tání : 240 - 242 °C

Tabulka č. 3



R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Produkt
H	H	t-Bu	5,7-difluor- benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 119 °C
H	H	t-Bu	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	Teplota tání : 134 °C
H	CH ₃	t-Bu	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ: 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).

Tabulka č. 3 (pokračování)

R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Produkt
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	viz. příklad 1C
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5,7-difluor- benzothiazol- 2-yl	¹ H NMR (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	t-Bu	4-brom-2- fluorfenyl	viz. příklad 2
(CH ₂) ₃		Et	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	¹ H NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) δ: 1,2 (t, J=8Hz, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,15 (q, J=8Hz, 2H), 5,8 (s, 2H), 7,5 (d, J=9Hz, 1H), 7,9 (d, J=9Hz, 1H), 8,2 (s, 1H).

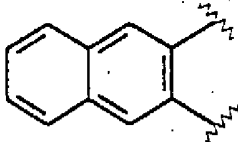
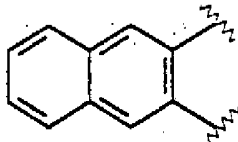
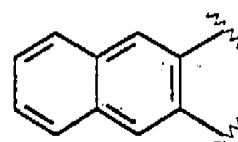
Tabulka č. 3 (pokračování)

R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Produkt
(CH ₂) ₄		H	5-trifluor-methylbenzo-thiazol-2-yl	Teplota tání : 201 °C
(CH ₂) ₄		t-Bu	5-trifluor-methylbenzo-thiazol-2-yl	Teplota tání : 136 °C
(CH ₂) ₄		t-Bu	5,7-difluor-benzothiazol-2-yl	¹ H NMR (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).
(CH ₂) ₄		t-Bu	4-brom-2-fluorfenyl	¹ H NMR (CDCl ₃ , 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),

Tabulka č. 3 (pokračování)

R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Produkt
H	H	H	5,7-difluor- benzotriazol-	Teplota tání : 169 °C
H	H	H	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	Teplota tání : 172 - 173 °C
H	CH ₃	H	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	Teplota tání : 172 °C
CH ₃	CH ₃	H	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	Teplota tání : 174 °C
CH ₃	CH ₃	H	5,7-difluor- benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 183 °C
CH ₃	CH ₃	H	5-brombenzoxa- zol-2-yl	Teplota tání : 206 - 207 °C
CH ₃	CH ₃	H	[3-(2,3-difluor- fenyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl]	Teplota tání : 185 - 186 °C
CH ₃	CH ₃	H	4-brom-2-fluor- fenyl	Teplota tání : 162 °C

Tabulka č. 3 (pokračování)

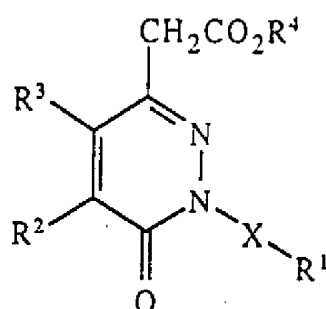
R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Produkt
(CH ₂) ₃		H	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	Teplota tání : 184 °C
(CH ₂) ₄		H	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	Teplota tání : 201 °C
(CH ₂) ₄		H	5,7-difluor- benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 157 °C
(CH ₂) ₄		H	4-brom-2-fluor- fenyl	Teplota tání : 164 °C
		H	4-brom-2-fluor- fenyl	Teplota tání : 202 - 204 °C
		H	benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 207 - 208 °C
		H	5-trifluor- methylbenzo- thiazol-2-yl	Teplota tání : 224 - 225 °C

Tabulka č. 3 (pokračování)

R^2	R^3	R^4	R^1	Produkt
CH_3	CH_3	t-Bu	5,7-dichlor- benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 113 - 116 °C
	$(CH_2)_4$	Et	5,7-dichlor- benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 136 - 139 °C
CH_3	CH_3	H	5,7-dichlor- benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 200 - 201 °C
	$(CH_2)_4$	H	5,7-dichlor- benzothiazol- 2-yl	Teplota tání : 193 - 195 °C

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I :



(I)

ve kterém znamená :



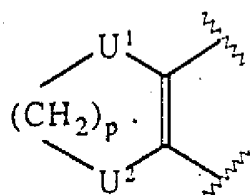
X skupinu CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ nebo $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}$.

Y znamená kyslík nebo síru,

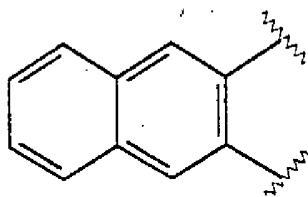
R^1 znamená případně substituovanou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu, benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-2-yl, thiazolopyridin-2-yl, oxazolopyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl a 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené substituované skupiny jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího fluór, chlór, bróm, methylovou skupinu, a trifluormethylovou skupinu,

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku fluór, chlór, bróm, a trifluormethylovou skupinu, nebo

R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu V představující



nebo



ve kterých p znamená 1 nebo 2 a U^1 a U^2 představují nezávisle CH_2 , kyslík nebo síru, s tou podmínkou, že oba U^1 a U^2 neznamenaají kyslík nebo síru,

R^4 představuje atom vodíku nebo skupinu prekursoru léčiva,

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které substituentem R^1 je případně substituovaný benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl nebo 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

3. Sloučenina podle nároku 1, ve které X představuje skupinu CH_2 , R^1 je případně substituovaný benzothiazol-2-yl, substituent R^4 znamená atom vodíku a substituenty R^2 a R^3 jsou každý atom vodíku nebo methylová skupina nebo R^2 představuje atom vodíku a R^3 je methylová skupina nebo R^2 a R^3 dohromady tvoří cyklohexylový kruh nebo cyklopentylová kruh.

4. Sloučenina podle nároku 1, ve které X znamená skupinu CH_2 , substituent R^1 představuje případně substituovanou fenylovou skupinu, substituent R^4 znamená atom vodíku a substituenty R^2 a R^3 představují každý methylovou skupinu nebo R^2 a R^3 společně tvoří cyklohexylový kruh.

5. Sloučenina podle nároku 1, ve které X znamená skupinu CH_2 , substituent R^1 znamená případně substituovaný benzoxazol-2-yl nebo 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, substituenty R^2 a R^3 představují každý methylovou skupinu a R^4 znamená atom vodíku.

6. Sloučenina podle nároku 1, kterou je :

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5-trifluormethyl-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(2-fluoro-4-brom)benzyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(2-fluor-4-brom)benzyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-6-methyl-3-[[5-trifluormethyl]-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklopentan-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

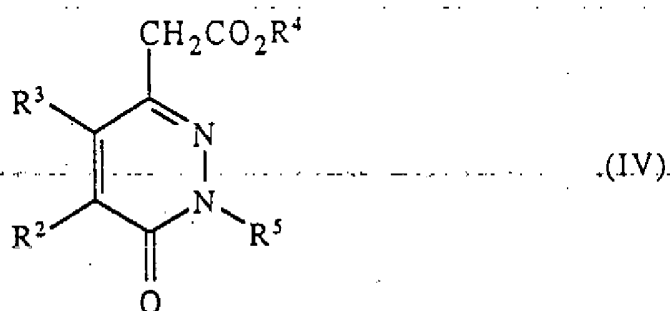
3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5-brom-2-benzoxazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[[3-(2,3-difluor-fenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(5,7-dichlor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina, nebo

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5,7-dichlor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina.

7. Sloučenina obecného vzorce IV :



ve kterém znamená :

R⁵ atom vodíku nebo skupinu XR¹, ve které

X znamená skupiny CH₂, CH₂CH₂, -CH(CH₃), -CH₂-C-NH

nebo $\begin{array}{c} \text{S} \\ || \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH} \end{array}$, a

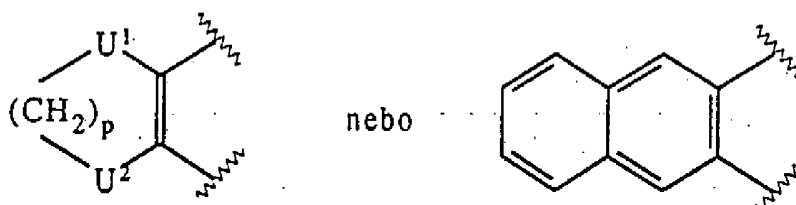
R znamená skupinu CN, $\begin{array}{c} \text{S} \\ // \\ \text{C} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$, nebo případně

substituovanou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího
fenylovou skupinu, benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl,
benzofuran-2-yl, benzothiofen-2-yl, thiazolopyridin-2-yl,
oxazolopyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl

a 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené substituované skupiny jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího fluór, chlór, bróm, methylovou skupinu, a trifluormethylovou skupinu,

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku fluóru, chlóru, brómu a trifluormethylovou skupinu, nebo

R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu V představující



ve kterých p znamená 1 nebo 2 a U^1 a U^2 představují nezávisle CH_2 , kyslík nebo síru, s tou podmínkou, že oba U^1 a U^2 neznamenají kyslík nebo síru, a

R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Sloučenina podle nároku 7, ve které R^2 a R^3 znamenají každý methylovou skupinu, substituent R^4 představuje skupinu $-C(CH_3)_3$ a substituentem R^5 je atom vodíku.

9. Sloučenina podle nároku 7, ve které substituenty R^2 a R^3 společně tvoří cyklohexylový kruh, substituent R^4 znamená ethylovou skupinu a substituentem R^5 je atom vodíku.

10. Sloučenina podle nároku 7, ve které substituenty R^2 a R^3 každý znamená methylovou skupinu, substituentem R^5 je skupina XR^1 , ve které X znamená skupinu CH_2 , substituentem R^1 je případně substituovaný benzothiazol-2-yl a substituentem R^4 je skupina $-C(CH_3)_3$.

11. Sloučenina podle nároku 7, ve které substituenty R^2 a R^3 společně tvoří cyklohexylový kruh, substituent R^5 představuje skupinu XR^1 , ve které X znamená skupinu CH_2 , R^1 znamená případně substituovaný benzothiazol-2-yl nebo fenylovou skupinu a substituent R^4 znamená ethylovou skupinu.

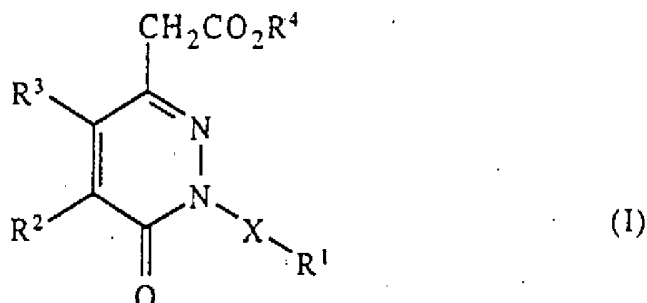
12. Farmaceutický prostředek pro inhibování účinku aldosoreduktázy, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 v množství účinném k inhibování účinku aldosoreduktázy ve směsi s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou.

13. Sloučenina podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny k přípravě léčiva k inhibování účinku aldosoreduktázy.

14. Farmaceutický prostředek pro snižování hladiny kyseliny močové v krvi, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 v množství účinném ke snižování hladiny kyseliny močové v krvi ve směsi s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou.

15. Sloučenina podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny k přípravě léčiva ke snižování hladiny kyseliny močové v krvi u savců.

16. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I :



ve kterém znamená :

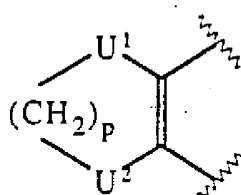
X skupinu CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ nebo $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}$,
 Y

Y znamená kyslík nebo síru,

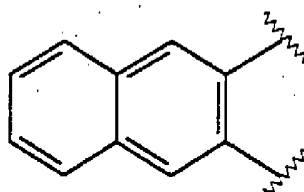
R^1 znamená případně substituovanou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu, benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-2-yl, thiazolopyridin-2-yl, oxazolopyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl a 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené substituované skupiny jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího fluór, chlór, bróm, methylovou skupinu, a trifluormethylovou skupinu,

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fluór, chlór, bróm, a trifluormethylovou skupinu, nebo

R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu V představující



nebo

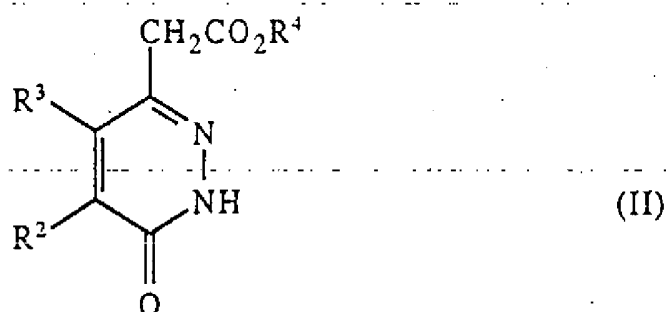


ve kterých p znamená 1 nebo 2 a U^1 a U^2 představují nezávisle CH_2 , kyslík nebo síru, s tou podmínkou, že oba U^1 a U^2 neznamenají kyslík nebo síru,

R^4 představuje atom vodíku nebo skupinu prekursoru léčiva,

vyznačující se tím, že se

(a) alkyluje sloučenina obecného vzorce II :

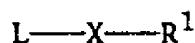


ve které znamená :

R^2 a R^3 stejné substituenty jako bylo uvedeno shora, a

R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

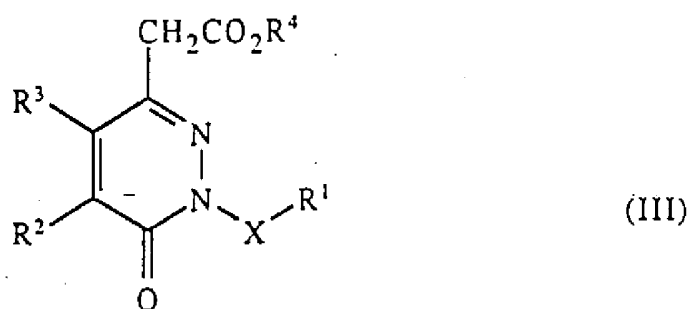
alkylačním činidlem obecného vzorce :



ve kterém znamená :

L odštěpitelnou skupinu, jako je například chlor nebo brom, a

X a R^1 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti bazické látky za vzniku sloučeniny obecného vzorce III :



ve kterém znamená :

R^1 skupinu CN nebo případně substituovaný benzothiazol,

R^2 a R^3 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

X znamená skupinu CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-CH(CH_3)$, a

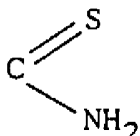
(b) sloučenina obecného vzorce III se hydrolyzuje silnou kyselinou nebo vodným roztokem bazické látky za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená atom vodíku a potom se v popřípadě převede takto získaná sloučenina obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo prekurzor léčiva této sloučeniny, nebo

(c) se cyklokondenzuje výše uvedená sloučenina obecného vzorce III, ve kterém R^1 znamená skupinu CN, R^2 a R^3 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora a R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, X znamená skupinu CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-CH(CH_3)$, se substituovaným 2-aminobenzenthiolem a adičními solemi s kyselinou v přítomnosti polárního rozpouštědla, a

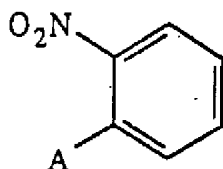
(d) takto získaná sloučenina ve stupni (c) se hydrolyzuje stejným způsobem jako ve shora uvedeném stupni (b) za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituentem R^4 je atom vodíku, a potom popřípadě následuje

převedení takto získané sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo prekurzor léčiva této sloučeniny, nebo

(e) se cyklokondenzuje výše uvedená sloučenina obecného vzorce III, ve kterém znamená R^1 skupinu CN nebo



R^2 a R^3 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, R^4 představuje alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a X znamená skupinu CH_2 , CH_2CH_2 nebo $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, se sloučeninou obecného vzorce :



ve kterém A znamená atom fluóru, chlóru, brómu nebo jódu, v polárním rozpouštědle v přítomnosti sirovodíku, a

(f) takto získaná sloučenina se hydrolyzuje stejným způsobem jako je uvedeno ve shora uvedeném stupni (b) za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená atom vodíku, a potom se popřípadě převede takto získaná sloučenina obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo prekurzor léčiva této sloučeniny.

17. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že ve výchozích sloučeninách je substituentem R^1 případně substituovaný benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl nebo 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

18. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že ve výchozích sloučeninách představuje X skupinu CH_2 , R^1 je případně substituovaný benzothiazol-2-yl, substituent R^4 znamená atom vodíku a substituenty R^2 a R^3 jsou každý atom vodíku nebo methylová skupina nebo R^2 představuje atom vodíku a R^3 je methylová skupina nebo R^2 a R^3 dohromady tvoří cyklohexylový kruh nebo cyklopentylová kruh.

19. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že ve výchozích sloučeninách znamená X skupinu CH_2 , substituent R^1 představuje případně substituovanou fenylovou skupinu, substituent R^4 znamená atom vodíku a substituenty R^2 a R^3 představují každý methylovou skupinu nebo R^2 a R^3 společně tvoří cyklohexylový kruh.

20. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že ve výchozích sloučeninách znamená X skupinu CH_2 , substituent R^1 znamená případně substituovaný benzoxazol-2-yl nebo 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, substituenty R^2 a R^3 představují každý methylovou skupinu a R^4 znamená atom vodíku.

21. Způsob podle některého z předchozích nároků, vyznačující se tím, že uvedenými sloučeninami jsou sloučeniny ze souboru, do kterého náleží :

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5-trifluormethyl-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(2-fluoro-4-brom)benzyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(2-fluor-4-brom)benzyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-3-[(5,7-difluor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-6-methyl-3-[[5-trifluormethyl]-2-benzothiazolyl]methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklopentan-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

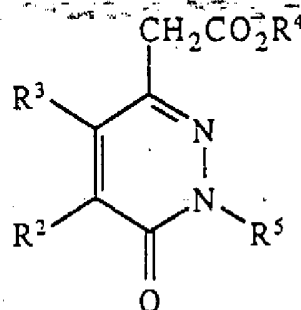
3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5-brom-2-benzoxazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[[3-(2,3-difluorfenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl]-1-pyridazinoctová kyselina,

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(5,7-dichlor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina, a

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimethyl-3-[(5,7-dichlor-2-benzothiazolyl)methyl]-1-pyridazinoctová kyselina.

22. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV :



(IV)

ve kterém znamená :

R^5 atom vodíku nebo skupinu XR^1 , ve které

X znamená skupiny CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-C(=O)-NH$

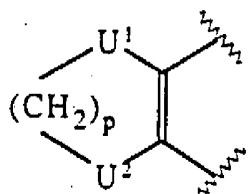
nebo $-CH_2-C(=S)-NH$, a

R znamená skupinu CN, $C(=S)NH_2$, nebo případně

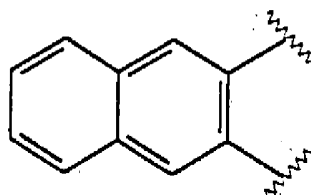
substituovanou skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu, benzothiazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-2-yl, thiazolopyridin-2-yl, oxazolopyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl a 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, přičemž uvedené substituované skupiny jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího fluór, chlór, bróm, methylovou skupinu, a trifluormethylovou skupinu.

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku fluóru, chlóru, brómu a trifluormethylovou skupinu, nebo

R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu V představující



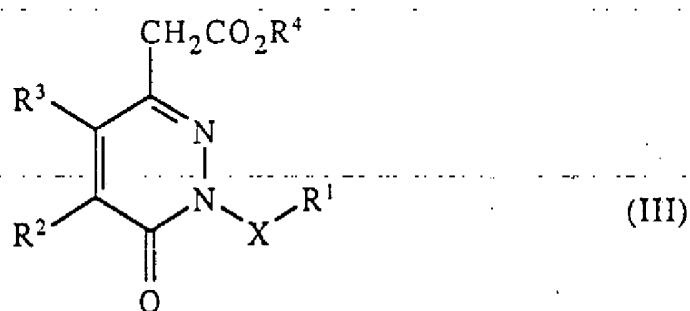
nebo



ve kterých p znamená 1 nebo 2 a U^1 a U^2 představují nezávisle CH_2 , kyslík nebo síru, s tou podmínkou, že oba U^1 a U^2 neznamenají kyslík nebo síru, a

R^4 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce III :



ve kterém znamená X skupinu $\overset{O}{\parallel}C-NH$,
se sirníkem fosforečným v přítomnosti aromatického uhlovodíkového rozpouštědla.

23. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že ve výchozí sloučenině R^2 a R^3 znamenají oba methylovou skupinu, R^4 znamená skupinu $-C(CH_3)_3$ a R^5 je atom vodíku.

24. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že ve výchozí sloučenině R^2 a R^3 společně tvoří cyklohexylový kruh, R^4 je ethylová skupina a R^5 znamená atom vodíku.

25. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že ve výchozí sloučenině R^2 a R^3 každý představuje methylovou skupinu, R^5 znamená skupinu XR^1 , ve které X je CH_2 , R^1

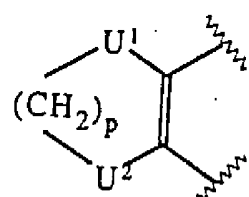
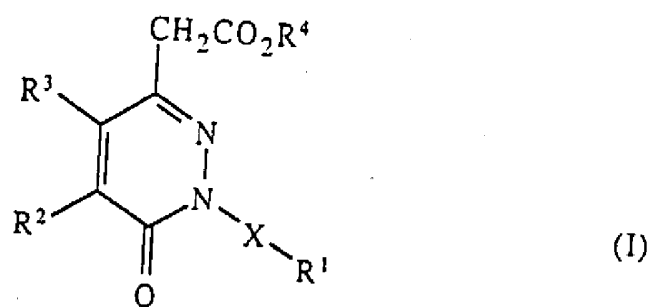
znamená případně substituovaný benzothiazol-2-yl nebo fenyl a R^4 je skupina $-C(CH_3)_3$.

26. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že ve výchozí sloučenině R^2 a R^3 společně tvoří cyklohexylový kruh, R^5 znamená skupinu XR^1 , ve které X znamená skupinu CH_2 , R^1 je případně substituovaný benzothiazol-2-yl nebo fenylová skupina a R^4 je ethylová skupina.

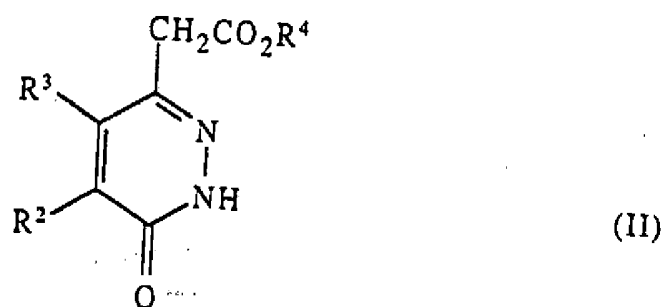
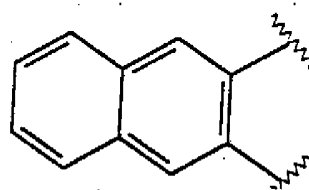
Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený

K anotaci (obecné vzorce I a II a zbytky A a B) :



nebo



PRG	0810
VLAD	25. V 93
Přil	