

939/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

14091

Tiadiazinon-származékok, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás előállításukra

MERCK Patent GmbH, Darmstadt,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 03. 31.

Elsőbbsége: 1993. 04. 01. (P 43 10 699.4) DE

70543

KIVONAT

A találmány tárgyat (I) általános képletű tiadiazinon-származékok képezik a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy A,

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül -OH, -OA, -S-A, -SO-A, -SO₂-A, Hal, metilén-dioxi-, 3 - 7 szénatomos cikloalkil-oxi-csoport vagy O-C_mH_{2m+1}-F_k általános képletű csoport,

R^5 jelentése -NR⁶R⁷ vagy -N(CH₂)_n általános képletű csoport, ahol egy CH₂-csoportot oxigénatom is helyettesíthet,

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül H vagy A,

Q jelentése 1 - 6 szénatomos alkilencsoport,

A jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

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

m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

n értéke 3, 4, 5 vagy 6

és

k értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 vagy 13.

A vegyületek foszfodiészteráz-gátló, cerebroprotektív, antidepressziós és antiflogisztikus hatásúak.

Buzásné!

934/94

14081

A

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

Tiadlazinon-származékok, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás előállításukra

MERCK Patent GmbH, Darmstadt,

Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

dr. JONAS Rochus, Darmstadt,

dr. KLOCKOW Michael, Roßdorf,

dr. SCHLIEP Hans-Jochen, Mühlthal,

dr. WOLF Michael, Darmstadt

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 03. 31.

Elsőbbsége: 1993. 04. 01. (P 43 10 699.4) DE

~~Aktaszám: 78966-903-SZÖ/KmQ~~

A találmány tárgyát az (I) általános képletű tiadiazinon-származékok, valamint fiziológiailag elfogadható sóik képezik. A képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy A,
 R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül -OH, -OA, -S-A, -SO-A, -SO₂-A, Hal, metilén-dioxi-, 3 - 7 szénatomos cikloalkil-oxi-csoport vagy $O-C_mH_{2m+1-k}F_k$ általános képletű csoport,
 R^5 jelentése $-NR^6R^7$ vagy $-N(CH_2)_n$ általános képletű csoport, ahol egy CH₂-csoportot oxigénatom is helyettesíthet,

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül H vagy A,

Q jelentése 1 - 6 szénatomos alkiléncsoport,

A jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

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

m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

n értéke 3, 4, 5 vagy 6

és

k értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 vagy 13.

Tiadiazinon-származékok ismertek például a DE 3719 031A1-ből.

Találmányunk feladatául tűztük ki új értékes tulajdonságokkal rendelkező vegyületek kidolgozását, amelyek különösen gyógyászati készítmények előállítására alkalmasak.

Azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és ugyanakkor jó az elviselhetőségük.

A vegyületek különösen foszfodiészteráz-gátló hatásúak, és alkalmasak így asztmás megbetegedések kezelésére. Az anti-asztmatikus hatást például T. Olsson, Acta allergologica 26,

438-447 (1971) szakirodalmi helyen leírtak szerint határozhatjuk meg. A vegyületek emellett cerebroprotektív hatásúak és antidepressziós, valamint antiflogisztikus tulajdonságúak.

A vegyületek alkalmazhatók gondolkodási zavarok kezelésére, pozitív inotróp, valamint értágító hatásúak. A vegyületeket így a vérkeringés szállítja.

A vegyületeknek az értágító hatását és a szívre kifejtett hatását például altatott vagy éber kutyákon, macskákon, majmokon vagy mini malacokon határozhatjuk meg, a pozitív inotróp hatást patkányok, tengerimalacok, macskák vagy kutyák izolált szívképzőszívménein (például pitvaron, papilláris izmon, vagy perfundált teljes szíven) határozhatjuk meg, például az *Arzneimittelforschung*, 31. kötet (I) 1a. szám (1981), 141-170. oldal, vagy Schließ és munkatársai, 9th International Congress of Pharmacol., London, Abstract of papers 9P irodalmi helyen leírtak szerint.

A vegyületek emellett antiallergiás tulajdonságúak is.

A vegyületeket tehát alkalmazhatjuk gyógyászati készítményekként a humán- és állatgyógyászatban. Alkalmasak továbbá más gyógyászati hatóanyagok előállításánál közbelső terméként.

Találmányunk tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek, valamint egy eljárás előállításukra, amely szerint egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a megadott - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben

R^5 és Q jelentése a megadott és

X jelentése Cl, Br, OH vagy reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport -

reagáltatunk,

vagy egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q és X jelentése a megadott -

egy (V) általános képletű aminnal - a képletben

R^6 és R^7 jelentése a megadott -

vagy egy (VI) általános képletű aminnal - a képletben

egy CH_2 -csoportot oxigénatom is helyettesíthet és ahol

n értéke a megadott -

reagáltatunk,

vagy egy (I) általános képletnek megfelelő vegyületet - ahol

R^5 helyén primer vagy szekunder aminocsoport van - ismert módon alkilezünk,

és/vagy adott esetben egy olyan vegyületet, amely megfelel az (I) általános képletnek, de R^3 vagy R^4 helyén két szabad hidroxilcsoportot tartalmaz, egy R^3-X illetve R^4-X általános képletű vegyülettel - a képletekben R^3 , R^4 és X jelentése a megadott - reagáltatunk, és/vagy egy kapott (I) általános képletű bázist savval sójává alakítunk.

Az előzőekben és a következőkben az R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Q és X szubsztituensek, valamint az m, n és k paraméterek jelentése az (I), (II), (III), (IV), (V) és (VI) általános képletnél megadott, ha másként nem jelöljük.

A képletekben az alkilcsoport előnyösen egyenes szénláncú, előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos, és előnyösen metilcsoportot, továbbá előnyösen etil- vagy propilcsoportot, to-

vábbá előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoportot vagy n-pentil- vagy izopentil-csoportot jelent.

Az alkoxicsoport előnyösen egyenes szénláncú, és előnyösen 1, 2 vagy 3 szénatomos, és előnyösen metoxicsoportot, továbbá előnyösen etoxi- vagy propoxicsoportot, továbbá például izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi- vagy izopentoxi-csoportot jelent.

Az alkiléncsoport egyenes szénláncú, és előnyösen metilén- vagy butiléncsoportot, különösen előnyösen etilén- vagy propiléncsoportot jelent.

Az R^1 és R^2 csoportok közül az egyik jelentése előnyösen H, míg a másik jelentése előnyösen propil- vagy butilcsoport, különösen előnyösen etil- vagy metilcsoport.

Az R^3 és R^4 szubsztituensek lehetnek azonosak vagy különbözőek, és előnyösen a fenilgyűrű 3- és 4-helyzetében helyezkednek el. Jelentésük egymástól függetlenül például hidroxilcsoport, $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CH_3$ képletű csoport, F, Cl, Br vagy I, vagy együtt metilén-dioxi-csoportot alkotnak. Különösen előnyösen jelentésük metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy fluor-, difluor-, trifluor-metoxi-, 1-fluor-, 2-fluor-, 1,2-difluor-, 2,2-difluor-, 1,2,2-trifluor- vagy 2,2,2-trifluor-etoxi-csoport.

Az R^5 szubsztituens előnyösen metil-amino-, dimetil-amino-, etil-amino-, metil-etil-amino-, dietil-amino- vagy pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoportot jelent, míg m és k értéke előnyösen 1, 2 vagy 3, és n értéke előnyösen 4 vagy 5, és egy CH_2 -csoportot oxigénatom helyettesíthet.

Találmányunk tárgyát képezik különösen az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a felsorolt csoportok közül

legalább egy az előzőekben megadott előnyös jelentésű. A vegyületek előnyös csoportjait az (Ia) - (If) jelölésekkel adjuk meg, amelyek megfelelnek az (I) általános képletű vegyületeknek, és ahol a külön nem definiált szubsztituensek az (I) általános képletnél megadottak. Ilyenek az

(Ia) jelű vegyületek, ahol R^3 és R^4 a fenilgyűrű 3-as illetve 4-es helyzetében helyezkedik el,

R^1 jelentése H,

R^2 jelentése H vagy alkilcsoport,

R^3 jelentése OA,

az (Ib) jelű vegyületek, ahol R^3 és R^4 a fenilgyűrű 3-as illetve 4-es helyzetéhez kapcsolódik, és

R^1 jelentése H,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése OA;

az (Ic) jelű vegyületek, ahol R^3 és R^4 a fenilgyűrű 3-as illetve 4-es helyzetében helyezkedik el, és

R^1 jelentése H,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^3 jelentése OA,

R^4 jelentése mono-, di- vagy trifluor-alkoxi-csoport;

az (Id) jelű vegyületek, ahol R^3 és R^4 a fenilgyűrű 3-as illetve 4-es helyzetében helyezkedik el, és

R^1 jelentése H,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^3 jelentése mono-, di- vagy trifluor-alkoxi-csoport,

R^4 jelentése OA,

az (Ie) jelű vegyületek, ahol R^3 és R^4 a fenilgyűrű 3-as illetve 4-es helyzetében helyezkedik el, és

R^1 jelentése H,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^3 és R^4 egymástól függetlenül OA, mono-, di- vagy trifluor-alkoxi-csoport és

R^5 -Q jelentése 3-dimetil-amino-propil-, 2-dimetil-amino-etil-, 3-metil-amino-propil-, 2-metil-amino-etil-, 3-etil-amino-propil- vagy 2-etil-amino-etil-csoport;

(If) jelű vegyületek, ahol R^3 és R^4 a fenilgyűrű 3-as illetve 4-es helyzetében helyezkedik el, és

R^1 jelentése H,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül OA, mono-, di- vagy trifluor-alkoxi-csoport, és

R^5 -Q jelentése pirrolidino-etil-, pirrolidino-propil-, piperidino-etil-, piperidino-propil-, morfolino-etil- vagy morfolino-propil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket általában irodalomból ismert módon (például Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) állítjuk elő az ott megadott átalakításokra szokásos reakciókörülmények között, emellett más ismert eljárásokat is alkalmazhatunk.

A (II) általános képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a megadott, különösen a megadott előnyös jelentések.

A (III) általános képletben R^5 -Q jelentése előnyösen metil-amino-, dimetil-amino-, etil-amino-, dietil-amino-, etil-metil-amino-propil- vagy -etil-csoport, pirrolidino-, piperidino- vagy

morfolino-etil- vagy -propil-csoport, míg X jelentése klór-, bróm-atom, OH vagy reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport. Ha X jelentése reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, előnyös az 1 - 6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi-csoport, például a metánszulfonil-oxi-csoport vagy a 6 - 10 szénatomos arilszulfonil-oxi-csoport, például benzol-, p-toluol-, 1- vagy 2-naftalin-szulfonil-oxi-csoport.

A kiindulási vegyületeket kívánt esetben in situ is előállíthatjuk úgy, hogy azokat a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem azonnal az (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk. A reakciót lefolytathatjuk lépésenként is, ennek során további közbenső termékeket izolálhatunk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek részben ismertek. Amennyiben nem ismertek, ismert eljárásokkal állíthatók elő.

A (II) általános képletű tiadiazinon-származékokat és előállításukat például a P 4134893 ismerteti.

A (III) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például a megfelelő dihalogén-alkánoknak a megfelelő primer vagy szekunder aminokkal lefolytatott reakciójával. Megfelelő amino-alkénekből kiindulva a kettős-kötésen HX képletű vegyületnek anti-Markovnikov-addíciójával kialakítható az X csoport (X = halogénatom). Megfelelő amino-alkoholokat is alkalmazhatunk, és ezeket észterezzük, így például alkilszulfonil-oxi- vagy arilszulfonil-oxi-csoportokkal rendelkező vegyületek, például a megfelelő mezilátok vagy tozilátok keletkeznek.

A (II) általános képletű tiadiazinon-származéknak a (III) általános képletű vegyülettel lefolytatott reakcióját inert oldószerben vagy anélkül végezzük mintegy -20 és mintegy +150 °C közötti,

előnyösen 20 és 100 °C közötti hőmérsékleten. Oldószerként például szénhidrogéneket, így benzolt, toluolt, xilolt vagy mezitilént, halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt, triklór-etilént vagy klór-benzolt, alkoholokat, így metanolt, etanolt vagy izopropanolt, glikolokat vagy glikol-étereket, így etilén-glikolt, dietilén-glikolt, 2-metoxi-etanolt, nitrileket, így acetonitrilt, étereket, így tetrahidrofuránt vagy dioxánt, amidokat, így dimetil-formamidot (DMF), szulfoxidot, így dimetil-szulfoxidot alkalmazunk. Alkalmazhatjuk a felsorolt oldószerek elegyét is.

Egy (I) általános képletű vegyület úgy is előállítható, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q és X jelentése a megadott - egy (V) vagy (VI) általános képletű aminnal reagáltatunk.

A (IV) általános képletű vegyületek ismert módon állíthatók elő egy (II) általános képletű tiadiazinon-származék alkilezésével, míg az (V) és (VI) általános képletű aminok általában ismert vegyületek, és kereskedelemben hozzáférhetők.

A leírtakon túlmenően egy (I) általános képletnek megfelelő vegyület, amely R^5 helyén primer vagy szekunder aminocsoportot tartalmaz, ismert módon alkilezhető.

Ugyancsak reagáltathattunk egy (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amely R^3 és/vagy R^4 helyén egy vagy két szabad hidroxilcsoportot tartalmaz, R^3 -X, illetve R^4 -X általános képletű vegyülettel - ahol R^3 , R^4 és X jelentése a megadott. A hidroxilcsoport éterezését ismert módon folytatjuk le (például Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, vagy az Organic Reactions, John Wiley & Sons Inc., New York) olyan reakciókörülmények között, amelyek az

adott átalakításra alkalmasak. Emellett más ismert eljárások is alkalmazhatók.

Egy kapott (I) általános képletű bázist savval a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk. Ebben az átalakításban olyan savak megfelelőek, amelyek fiziológiailag elfogadható sókat szolgáltatnak. Így például alkalmazhatunk szervetlen savakat, például kénsavat, hidrogén-halogenideket, így hidrogén-kloridot vagy hidrogén-bromidot, foszforsavakat, így ortofoszforsavat, salétromsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, így alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy- vagy többértékű karbon-, szulfon- vagy kénsavakat, így hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, benzoesavat, szalicilsavat, 2-fenil-propionsavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, naftalin-mono- vagy diszulfonsavat, lauril-kénsavat.

Az (I) általános képletű szabad bázisok kívánt esetben sóikból erős bázissal, így nátrium- vagy kálium-hidroxiddal, nátrium- vagy kálium-karbonáttal szabadíthatók fel.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetria-centrumot tartalmazhatnak. Ebben az esetben a szokásos racém alakokban fordulnak elő. A racémátokat ismert mechanikai vagy kémiai módszerekkel választhatjuk optikai antipódjaikká szét. A racém elegyet előnyösen optikailag aktív

elválasztószerral kezeljük, és így állítjuk elő a diasztereomereket.

Az optikailag aktív (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy is, hogy optikailag aktív kiindulási vegyületet alkalmazunk.

Találmányunk tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületeknek vagy fiziológiailag elfogadható sóiknak az alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására, különösen nem kémiai úton. Ennek során legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félfolyékony hordozó- vagy segédanyaggal, és adott esetben egy vagy több további hatóanyaggal alakítjuk ki a megfelelő adagolási formát.

Találmányunk tárgyát képezik ezen túlmenően készítmények, különösen gyógyászati készítmények, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható sóját tartalmazzák.

A készítményeket alkalmazhatjuk a humán és állatgyógyászatban gyógyászati készítményekként. Hordozóanyagként szerves vagy szervetlen anyagokat alkalmazunk, amelyek enterális (például orális), parenterális vagy topikus alkalmazásra megfelelőek, és az új vegyületekkel nem reagálnak. Ilyenek például a víz, a növényi olajok, a benzil-alkoholok, a polietilén-glikolok, a glicerín-triacetát, a zselatin, a szénhidrátok, így a laktóz és a keményítő, a magnézium-sztearát és a vazelin. Orális alkalmazásra szolgálnak különösen a tabletták, drazsék, kapszulák, szirupok, levek és cseppek, rektális adagolásra a kúpok, parenterális adagolásra az oldatok, előnyösen az olajos vagy vizes oldatok, továbbá a szuszpenziók, emulziók és

implantátumok, topikus alkalmazásra a kenőcsök, krémek és porok. Az új vegyületeket liofilizálhatjuk is, és a kapott liofilizátumot például injekciós készítmények előállítására alkalmazhatjuk. A készítményeket sterilizálhatjuk is és/vagy tartalmazhatnak segédanyagokat, így sikosítóanyagot, konzerválószer, stabilizálószer és/vagy nedvesítőszer, emulgeátort, az ozmotikus nyomás befolyásolására szolgáló sókat, pufferanyagot, színezéket, ízjavító és/vagy aromaanyagot. Kívánt esetben tartalmazhatnak egy vagy több további hatóanyagot, például egy vagy több vitamint.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók betegségek, különösen asztmás megbetegedések és szívelégtelenség leküzdésére, valamint az emberi vagy állati test gyógyászati kezelésére.

Ennek során a találmány szerinti vegyületeket pozitív inotróp hatású vegyületekkel, például Amrinon®-nal, vagy antiasztmatikus hatású vegyületekkel, így például Atrovent®-tel analóg módon adagoljuk, előnyösen olyan adagolásban, amely mintegy 1 és 100 mg közötti, különösen 2 és 20 mg közötti hatóanyagot tartalmaz adagolási egységenként. A napi adagolás előnyösen mintegy 0,02 és 2 mg/kg testtömeg közötti. A speciális adagolási mennyiség minden beteg esetén több tényezőtől függ, így például a speciális vegyület hatásosságától, a kezelt beteg korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, táplálkozásától, az adagolás egymásutániségától és módjától, valamint a hatóanyag kiválasztódási sebességétől, más gyógyszer kombinációktól és a megbetegedés súlyosságától. Előnyös az orális adagolás. A szívelégtelenség kezelésére eddig alkal-

mazott digitális glükózidokhoz hasonlítva az (I) általános képletű vegyületeknek jobb a gyógyászati hatásszélessége és perifériás kibocsátása.

A következő példákban a „szokásos módon végzett feldolgozás” a következőt jelenti: a reakcióelegyhez szükséges esetben vizet vagy híg nátrium-hidroxid-oldatot adunk, szerves oldószerrel, így etil-acetáttal, kloroformmal, vagy diklór-metánnal extraháljuk, elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és kromatográfiásan és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

Az előzőekben vagy a későbbiekben megadott hőmérsékletek °C-ot jelentenek.

1. példa

1,5 g 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nak [előállítható 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(bróm-bután)-1-on-nak hidrazin-tio-hangyasav-metil-észterrel történő átalakításával] 30 ml dimetil-formamidban (DMF) készített oldatát 0,6 g K-terc-butiláttal elegyítjük, és az elegyet 30 percig keverjük. A reakcióelegyhez hozzáadjuk 3-klór-propil-dimetil-aminnak toluolban készített oldatát, és a reakcióelegyet 3 órán át forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a reakcióelegyet szokásos módon feldolgozzuk, így kapjuk a 3-(dimetil-amino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont. Olvadáspont: 175 °C (hidroklorid).

Analóg állítjuk elő 3-klór-propil-dimetil-aminból a következő vegyületekkel a felsorolt vegyületekkel

5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-
-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-t;

5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-
-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-t;

5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-t;

5-[3-(difluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3-(difluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-
-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-t, olvadáspont: 139
°C (fumarát);

5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal

2-(dimetil-amino-etil)-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-metoxi-
-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont:
155 °C (fumarát);

5-([3-(fluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3-(fluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-
-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 102 °C (fumarát);

5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 181 °C (fumarát);

5-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal

3-(dimetil-amino-propil)-5-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont.

2. példa

Az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 3-klór-propil-dimetil-aminnal a 3-(dimetil-amino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont; olvadáspont: 195 °C.

Analóg módon állítjuk elő 2-klór-etil-dimetil-aminból

5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont,

5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-[3-(difluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-[3-(difluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-[3-(fluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-[3-(fluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-
-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-
-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-
-2-on-nal a

2-(dimetil-amino-etil)-5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont.

3. példa

2,3 g 3-(morfolino-propil)-5-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nak [előállítható 1-(4-hidroxi-3-
-metoxi-fenil)-2-bróm-bután)-1-onnak hidrazin-tio-hangyasav-
-metil-észterrel történő átalakításával, majd ezt követően 1-klór-
-3-morfolino-propánnal történő reagáltatással] tetrahidrofuránban

készített oldatát 1 ekvivalensnyi 3-jód-1,1,2,2,3-pentafluor-propán beadagolása után 1 órán át forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a reakcióelegyet szokásos módon feldolgozzuk. Így kapjuk 3-morfolino-propil-5-[3-metoxi-4-(1,1,2,2,3-pentafluor-propoxi-fenil)]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont.

Analóg állítjuk elő a megfelelő mono- vagy dihidroxi-fenil-1,3,4-tiadiazinon-származéknak polifluor-alkil-halogenidekkel történő éterezésével a következő vegyületeket:

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

3-(dimetil-amino-propil)-5-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3,4-bisz(difluor-metoxi)-fenil]-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3-metoxi-4-(1,1,2-trifluor-etoxi)-fenil]-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

3-(dimetil-amino-propil)-5-[3,4-bisz(klór-metoxi)-fenil]-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont.

4. példa

Az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a 3-(morfolino-propil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nak 1-klór-3-morfolino-propánnal történő reagáltatása útján.

Analóg állítjuk elő

5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-morfolino-propánnal a

3-(morfolino-propil)-5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a

3-(piperidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-
-on-ból 1-klór-3-morfolino-propánnal a

3-(morfolino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 136 °C (oxalát);

az 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-
-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a

3-(piperidino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 121 °C (oxalát);

az 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-
-on-ból 1-klór-3-pirrolidino-propánnal a

3-(pirrolidino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadia-
zin-2-on-ból 1-klór-3-morfolino-propánnal a

3-(morfolino-propil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 157 °C (fumarát);

az 5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadia-
zin-2-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a

3-(piperidino-propil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 134 °C (fumarát);

az 5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadia-
zin-2-on-ból 1-klór-3-pirrolidino-propánnal a

3-(pirrolidino-propil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-morfolino-propánnal a

3-(morfolino-propil)-5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 190 °C (fumarát);

az 5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a

3-(piperidino-propil)-5-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 165 °C (fumarát);

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-morfolino-propánnal a

3-(morfolino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 118 °C (fumarát);

az 5-[3-(difluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a

3-(piperidino-propil)-5-[3-(difluor-metoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 104 °C (hidroklorid);

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-pirrolidino-propánnal a

3-(pirrolidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-morfolidino-propánnal a

3-(morfolino-propil)-5-[3-metoxi-(4-fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a 3-(piperidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-pirrolidino-propánnal a 3-(pirrolidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-morfolino-propánnal a 3-(morfolino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a 3-(piperidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-pirrolidino-propánnal a 3-(pirrolidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-piperidino-propánnal a 3-piperidino-propil-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 142 °C (fumarát);

az 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-3-morfolino-propánnal a 3-morfolino-propil-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-metoxi-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont, olvadáspont: 162 °C (fumarát).

5. példa

A 4. példában leírtak szerint állítjuk elő a 2-(morfolino-etil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nak 1-klór-2-morfolino-etánnal történő reagáltatása útján.

Analóg állítjuk elő

az 5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-morfolino-etánnal a 2-(morfolino-etil)-5-[3-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-piperidino-etánnal a 2-(piperidino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-morfolino-etánnal a 2-(morfolino-etil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-piperidino-etánnal a

2-(piperidino-etil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-
-on-ból 1-klór-2-pirrolidino-etánnal a

2-(pirrolidino-etil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadia-
zin-2-on-ból 1-klór-2-morfolino-etánnal a

2-(morfolino-etil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadia-
zin-2-on-ból 1-klór-2-piperidino-etánnal a

2-(piperidino-etil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadia-
zin-2-on-ból 1-klór-2-pirrolidino-etánnal a

2-(pirrolidino-etil)-5-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-6-etil-3,6-
-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-morfolino-etánnal a

2-(morfolino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-piperidino-etánnal a

2-(piperidino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;

az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-pirrolidino-etánnal a

2-(pirrolidino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;
az 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-morfolino-etánnal a
2-(morfolino-etil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;
az 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-piperidino-etánnal a
2-(piperidino-etil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;
az 5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-
-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-pirrolidino-etánnal a
2-(pirrolidino-etil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;
az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-morfolino-etánnal a
2-(morfolino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;
az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-piperidino-etánnal a
2-(piperidino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont;
az 5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-
-1,3,4-tiadiazin-2-on-ból 1-klór-2-pirrolidino-etánnal a
2-(pirrolidino-etil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-
-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-ont.

A következő példákban gyógyászati készítmények előállítását mutatjuk be.

A példa

Injekciós üvegek

100 g 3-(dimetil-amino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazinonnak és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfátnak 3 liter kétszer desztillált vízben készített oldatát 2 n sósav-oldattal pH = 6,5 értékre állítunk be, sterilen szűrjük, és injekciós üvegekbe töltjük, ezeket steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden injekciós üveg 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa

Kúpok

20 g 3-(dimetil-amino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nak 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal készített elegyét megolvasztjuk, formákba öntjük és hagyjuk kihűlni. Minden kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa

Oldat

1 g 3-(piperidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nak, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ -nak, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ -nak, 0,1 g benzalkónium-kloridnak 940 ml kétszer desztillált vízben készített oldatának pH-értékét 6,8-ra állítjuk be, az oldatot feltöltjük 1 literre, és sugársterilizáljuk. A kapott oldatot szemcseppeként alkalmazhatjuk.

D példa**Kenőcs**

500 mg 3-(morfolino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-t összekeverünk 99,5 g vazelinnel aszeptikus körülmények között.

E példa**Tabletták**

1 kg 3-(pirrolidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-nak, 4 kg laktóznak, 1,2 kg burgonyakeményítőnek, 0,2 kg talkumnak és 0,1 kg magnézium-sztearátnak az elegyét szokásos módon tablettákká sajtoljuk, úgy, hogy minden tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F példa**Drazsék**

Az E példában leírtak szerint készítünk tablettákat, amelyeket szokásos módon szacharózból, burgonyakeményítőből, talkumból, tragantból és színezékből álló bevonattal vonunk be.

G példa**Kapszulák**

2 kg 3-(pirrolidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on-t a szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H példa**Ampullák**

1 kg 3-(pirrolidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(fluor-metoxi)-fenil]-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-onnak 60 liter kétszer desztill-

lált vízben készített oldatát sterilen szűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

Analóg módon állíthatók elő a felsorolt készítmények úgy, hogy azok egy vagy több további (I) általános képletű hatóanyagot és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazzák.

Szabadalmi Igénypontok

1. (I) általános képletű tiadiazinon-származékok - a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy A,
 R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül -OH, -OA, -S-A, -SO-A,
 -SO₂-A, Hal, metilén-dioxi-, 3 - 7 szénatomos cikloalkil-oxi-
 -csoport vagy $O-C_mH_{2m+1-k}F_k$ általános képletű csoport,

R^5 jelentése $-NR^6R^7$ vagy $-N(CH_2)_n$ általános képletű csoport,
 ahol egy CH₂-csoportot oxigénatom is helyettesíthet,

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül H vagy A,

Q jelentése 1 - 6 szénatomos alkiléncsoport,

A jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

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

m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

n értéke 3, 4, 5 vagy 6

és

k értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 vagy 13 -,

valamint fiziológiailag elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek egyik tiszta enantiomerje.

3.

a) 3-(dimetil-amino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on;

b) 3-(dimetil-amino-propil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on;

c) 3-(dimetil-amino-etil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on;

- d) 3-(piperidino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on;
- e) 3-(morfolino-propil)-5-[3-metoxi-4-(difluor-metoxi)-fenil]-6-
-etil-3,6-dihidro-1,3,4-tiadiazin-2-on.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, valamint sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a megadott - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben

R^5 és Q jelentése a megadott és

X jelentése Cl, Br, OH vagy reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport -

reagáltatunk,

vagy egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q és X jelentése a megadott -

egy (V) általános képletű aminnal - a képletben

R^6 és R^7 jelentése a megadott -

vagy egy (VI) általános képletű aminnal - a képletben

egy CH_2 -csoportot oxigénatom is helyettesíthet és ahol

n értéke a megadott -

reagáltatunk,

vagy egy (I) általános képletnek megfelelő vegyületet - ahol

R^5 helyén primer vagy szekunder aminocsoport van - ismert módon alkilezünk,

és/vagy adott esetben egy olyan vegyületet, amely megfelel

az (I) általános képletnek, de R^3 vagy R^4 helyén két szabad hidroxilcsoportot tartalmaz, egy R^3 -X illetve R^4 -X általános képletű vegyülettel - a képletekben R^3 , R^4 és X jelentése a megadott -

reagáltatunk, és/vagy egy kapott (I) általános képletű bázist savval sójává alakítunk.

5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elfogadható sóját legalább egy szilárd, folyékony vagy félfolyékony hordozó- vagy segédanyaggal megfelelő adagolási formává alakítjuk.

6. Gyógyászati készítmények, amelyek legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható sóját tartalmazzák.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sóik alkalmazása betegségek leküzdésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

8. Az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sóik alkalmazása betegségek leküzdésére.

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**


Szemző Györgyné
szabadalmi ügyvivő

Buzásné

+1 rajztábla

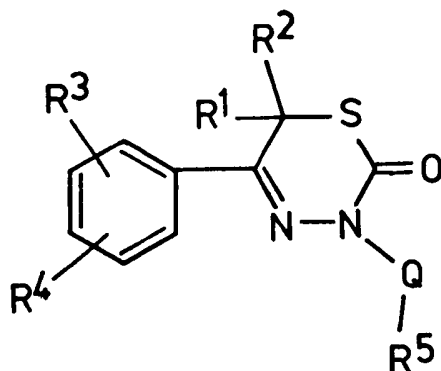
936/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

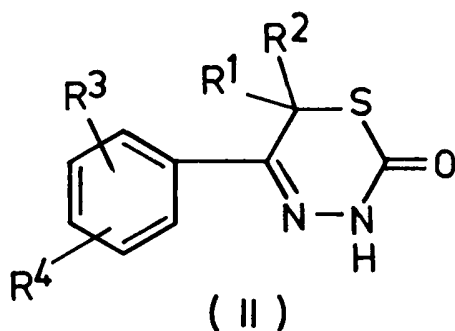
14003

1 / 1

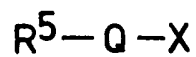
70543



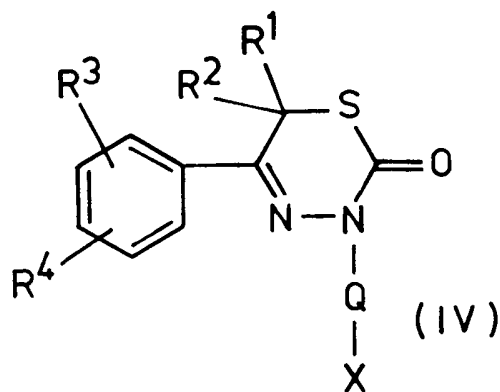
(I)



(II)



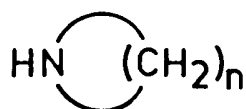
(III)



(IV)



(V)



(VI)