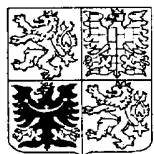


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 635

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 251

(22) Přihlášeno: 26.01.1996

(30) Právo přednosti:

28.01.1995 DE 1995/19502699

(40) Zveřejněno: 14.08.1996

(Věstník č. 8/1996)

(47) Uděleno: 22.03.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.05.2000

(Věstník č. 5/2000)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 417/04

C 07 D 285/16

A 61 K 31/549

A 61 P 11/06

(73) Majitel patentu:

MERCK PATENT
GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG, Darmstadt,
DE;

(72) Původce vynálezu:

Jonas Rochus Dr., Darmstadt, DE;
Wolf Michael Dr., Darmstadt, DE;
Klockow Michael Dr., Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:

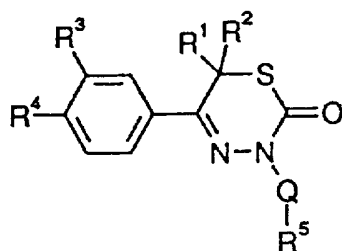
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název vynálezu:

**Derivát arylalkylthiadiazinonu, způsob jeho
přípravy a farmaceutický prostředek, který ho
obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát arylalkylthiadiazinonu obecného vzorce I, kde
substituenty mají specifické významy, a jeho fyziologicky
přijatelná sůl a jeho enantiomery brzdí fosfodiesterázu IV a je
proto použitelný pro výrobu farmaceutických prostředků pro
ošetřování alergických, zánětlivých a autoimunních
onemocnění, reakcí odmítání transplantátů a k ošetřování
poruch paměti a je rovněž použitelný jakožto meziprodukt pro
výrobu dalších léčiv.



(I)

CZ 286635 B6

Derivát arylalkylthiadiazinonu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

5 Oblast techniky

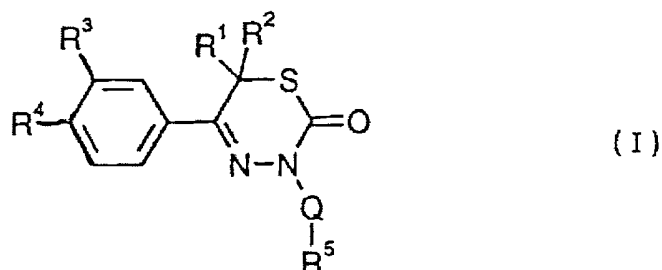
Vynález se týká derivátu arylalkylthiadiazinonu, způsobu jeho přípravy a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje. Deriváty arylalkylthiadiazinonu podle vynálezu vykazují brzdící působení na fosfodiesterázu IV a může se jich proto používat k ošetřování astmatických onemocnění. Může se jich rovněž používat jakožto meziproduktů pro výrobu dalších léčiv.

Dosavadní stav techniky

15 Podobné thiadiazinony jako podle vynálezu jsou známy z německého patentového spisu DE 37 19 031 A1 a DE 41 34 893. Úkolem vynálezu je vyvinout další sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, které by byly zvláště použitelné pro výrobu farmaceutických prostředků.

20 Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát arylalkylthiadiazinonu obecného vzorce I



25 kde znamená

R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu symbolu A,

30 R^3 a R^4 na sobě nezávisle hydroxylovou skupinu, skupinu vzorce $-OR^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, Hal, nitroskupinu, skupinu $-NH_2$, $-NHR^{10}$ nebo $-NR^{10}R^{11}$, nebo společně tvoří methylenedioxykupinu,

35 R^5 fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo dvěma substituenty symbolu R^6 a/nebo R^7 ,

Q chybí nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

40 R^6 a R^7 vždy na sobě nezávisle skupinu $-NH_2$, $-NR^8R^9$, $-NHR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, nitroskupinu, Hal, kyanoskupinu, skupinu $-OA$, $-COOH$ nebo $-COOA$,

45 R^8 a R^9 vždy na sobě nezávisle atom vodíku, acylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním až pěti atomy fluoru a/nebo chloru, skupinu $-COOA$, $-S-A$, $-SO_2A$, $-SO-A$, $CONH_2$, $-CONHA$, $-CONA_2$, $-CO-COOH$, $-CO-COOA$, $-CO-CONH_2$, $-CO-CONHA$ nebo $-CO-CONA_2$,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním až pěti atomy fluoru a/nebo chloru,

5 R^{10} a R^{11} vždy na sobě nezávisle A, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, methylen-cykloalkylovou skupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nebo alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku a

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu

10 a jeho fyziologicky přijatelná sůl a jeho enantiomery.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I mají hodnotné farmakologické vlastnosti a kromě toho jsou dobře snášeny.

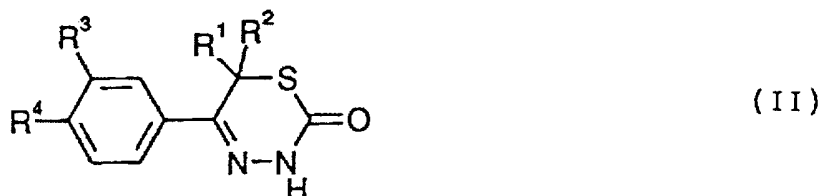
15 Obzvláště vykazují brzdící působení na fosfodiesterázu IV a může se jich proto používat k ošetřování astmatických onemocnění. Antiastmatické působení se zjišťuje testem, který popsal T. Olsson (Acta allergologica 26, str. 438 až 447, 1971).

20 Sloučeniny obecného vzorce I vykazují kromě toho brzdící působení na vázání TNF (= tumor nekrose factor) a hodí se proto k ošetřování alergických a zánětlivých onemocnění, autoimunních onemocnění a reakcí odmítání transplantátů. Může se jich rovněž používat k ošetřování poruch paměti.

25 Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se proto mohou používat jakožto účinné látky pro výrobu farmaceutických prostředků pro humánní i veterinární medicínu. Může se jich rovněž používat jakožto meziproduktů pro výrobu dalších léčiv.

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce II

30



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

35



kde R^5 a Q má shora uvedený význam a kde znamená X atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu,

40

nebo se ve sloučenině obecného vzorce I zbytek symbolu R^5 převádí na jiný zbytek symbolu R^5 tím, že se redukuje nitroskupina, alkyluje nebo acyluje se primární nebo sekundární aminoskupina nebo se hydrolyzuje kyanoskupina,

45

a/nebo se sloučenina odpovídající obecnému vzorci I, která má však místo skupiny symbolu R^3 a/nebo R^4 jednu nebo dvě volné hydroxylové skupiny nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce R^3-X popřípadě R^4-X , kde R^3 , R^4 a X mají shora uvedený význam,

a/nebo se zásada obecného vzorce I převádí působením kyseliny na odpovídající fyziologicky přijatelnou sůl.

5 Symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q a X mají vždy význam, uvedený u obecného vzorce I, II a III, pokud výslovně není uvedeno jinak.

10 V obecných vzorcích je alkylová skupina s výhodou nerozvětvená s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, s výhodou je to skupina methylová dále s výhodou skupina ethylová a propylová, dále s výhodou skupina isopropylová, butylová, isobutylová, dále s výhodou sek.-butylová, terc.-butylová skupina avšak také skupina n-pentylová nebo isopentylová skupina.

15 Cykloalkylová skupina má s výhodou 3 až 7 atomů uhlíku a s výhodou je to skupina cyklopropylová a cyklobutylová dále s výhodou skupina cyklopentylová a cyklohexylová a dále také skupina cykloheptylová.

15 Methylencykloalkylová skupina má s výhodou 4 až 8 atomů uhlíku a s výhodou je to skupina methylencyklopropylová a methylencyklobutylová dále s výhodou skupina methylencyklopentylová a methylencyklohexylová a dále také skupina methylencykloheptylová.

20 Alkenylovou skupinou je s výhodou skupina vinylová, propenylová, iso-propenylová, butenylová, isobutenylová, sek.-butenylová, dále s výhodou skupina pentenylová a iso-pentenylová.

25 Alkylenová skupina je s výhodou nerozvětvená a je to s výhodou skupina methylenová nebo ethylenová, dále s výhodou skupina propylenová nebo butylenová.

25 Ze symbolů R^1 a R^2 znamená s výhodou jeden atom vodíku, zatímco druhý s výhodou propylovou nebo butylovou skupinu, zvláště však ethylovou nebo methylovou skupinu. Kromě toho znamenají oba symboly R^1 a R^2 dohromady s výhodou vždy atom vodíku.

30 Skupiny symbolu R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou s výhodou v poloze 3 nebo 4 fenylového jádra. Znamenají například na sobě nezávisle hydroxyskupinu, skupinu $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2-CH_3$, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo spolu dohromady methylendioxyskupinu. Obzvláště s výhodou však znamenají methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo však také fluormethoxyskupinu, difluormethoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, 1-fluorethoxyskupinu, 2-fluorethoxyskupinu, 1,2-difluorethoxyskupinu, 2,2-difluorethoxyskupinu, 1,2,2-trifluorethoxyskupinu nebo 2,2,2-trifluorethoxyskupinu.

40 Symbol R^5 znamená s výhodou fenylovou skupinu. Fenylová skupina má s výhodou jeden nebo dva substituenty. Jakožto výhodné substituenty se uvádějí kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, acetamidoskupina, trifluoracetamidoskupina, methoxyskupina a/nebo atom chloru, dále jsou výhodnými methylsulfonamidoskupina, propionylaminoskupina, 2-methylpropionylaminoskupina, isobutyrylaminoskupina a/nebo pivalylaminoskupina, dále jsou výhodnými methoxykarbonylaminoskupina, methoxyalylaminoskupina, ureidoskupina a/nebo karboxyskupina.

45 Symbol $Q-R^5$ znamená s výhodou skupinu benzylovou, 2-, 3- nebo 4-nitrobenzylovou, 2, 3-, nebo 4-kyanbenzylovou, 2-, 3-, nebo 4-aminobenzylovou, 2-, 3-, nebo 4-acetamidobenzylovou, 2-, 3-, nebo 4-trifluoracetamidobenzylovou, 2, 3-, nebo 4-methoxybenzylovou, 2, 3-, nebo 4-chlorbenzylovou, dále s výhodou skupinu 2, 3-, nebo 4-methylsulfonamidobenzylovou, 2, 3-, nebo 4-propionylaminobenzylovou, 2, 3-, nebo 4-(2-methylpropionylamino)benzylovou, 2-, 3-, nebo 4-isobutyrylaminobenzylovou, 2-, 3- nebo 4-pivalylaminobenzylovou, 2-, 3- nebo 4-methoxykarbonylaminobenzylovou, 2-, 3- nebo 4-ureidobenzylovou, 2-, 3- nebo 4-karboxybenzylovou, 2-, 3- nebo 4-methoxyalylaminobenzylovou, dále s výhodou skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dinitrobenzylovou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-diaminobenzylovou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-

diacetamidobenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-bis-(trifluoracetamido)-benzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dimethoxybenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dichlorbenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dimethylsulfonamidobenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dipropionylaminobenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-bis-(2-methylpropionylamino)benzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-diisobutyrylaminobenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dipivalylaminobenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dimethoxykarbonylamino-benzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dimethoxalylaminobenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-diureidobenzylou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dikarboxybenzylou skupinu.

Vynález se tedy týká zvláště derivátů arylalkylthiadiazinonu obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ie, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I:

- v Ia znamená R^1 atom vodíku,
 R^2 atom vodíku nebo skupinu symbolu A,
 R^3 skupinu symbolu OA,
- v Ib znamená R^1 atom vodíku,
 R^2 skupinu methylovou nebo ethylovou,
 R^3 a R^4 vždy skupinu symbolu OA,
- v Ic znamená R^1 atom vodíku,
 R^2 skupinu methylovou nebo ethylovou,
 R^3 skupinu symbolu OA, a
 R^4 mono-, di- nebo trisubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- v Id znamená R^1 atom vodíku,
 R^2 skupinu methylovou nebo ethylovou,
 R^3 a R^4 vždy skupinu symbolu OR^{10} ,
 R^5 fenylovou skupinu s jedním nebo se dvěma substituenty,
- v Ie znamená R^1 a R^2 atom vodíku,
 R^3 a R^4 vždy skupinu symbolu OA,
 R^5 fenylovou skupinu s jedním nebo se dvěma substituenty.

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

Ve sloučeninách obecného vzorce II mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 shora uvedený význam, zvláště shora uvedený výhodný význam.

Ve sloučeninách obecného vzorce III znamená Q s výhodou methylenovou nebo ethylenovou skupinu, dále s výhodou propylenovou nebo butylenovou skupinu.

Symbol R^5 ve sloučeninách obecného vzorce III má shora uvedený význam, zvláště shora uvedený výhodný význam, přičemž X znamená atom chloru, bromu, hydroxyskupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu. Pokud znamená X reaktivní esterifikovanou

hydroxyskupinu, jde s výhodou o alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například o methansulfonyloxyskupinu nebo o arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, jako jsou například benzensulfonyloxyskupina, toluensulfonyloxyskupina, nebo 1-naftalensulfonyloxyskupina, nebo 2-naftalensulfonyloxyskupina.

5

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet také *in situ* tak, že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se ihned nechávají dále reagovat na sloučeniny obecného vzorce I. Je však také možné provádět reakci postupně.

10

Výchozí látky obecného vzorce II a III jsou z části známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Thiadiazinony obecného vzorce II a způsob jejich přípravy jsou popsány například v německé zveřejněné přihlášce vynálezu P 41 34 893.

15

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

20

Reakce thiadiazinonů obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se může provádět v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla při teplotách -20 až přibližně $+150$ °C, s výhodou při teplotě 20 až 100 °C. Jakožto rozpouštědla jsou vhodné uhlovodíky, jako například benzen, toluen, xyleny nebo mesitylen; halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, trichlor-
25 ethylen nebo chlorbenzen; alkoholy jako methanol, ethanol nebo isopropanol; glykoly a glykolethery jako ethylenglykol, diethylenglykol nebo 2-methoxyethanol; nitrily jako acetonitril; ethery jako tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; amidy jako dimethylformamid (DMF); sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO). Kromě toho jsou také vhodné směsi těchto rozpouštědel.

30

Je také možné ve sloučenině obecného vzorce I zbytek R^5 převádět na jiný zbytek R^5 tím, že se nitroskupina redukuje, primární nebo sekundární aminoskupina se alkyluje nebo alkyluje nebo se kyanoskupina hydrolyzuje.

35

Rovněž je možné sloučeninu, která jinak odpovídá obecnému vzorci I má však místo R^3 a/nebo R^4 jednu nebo dvě volné hydroxylové skupiny, nechávat reagovat se sloučeninou obecného vzorce R^3-X popřípadě R^4-X , kde R^3 , R^4 a X mají shora uvedený význam. Etherifikace hydroxylových skupin se provádí o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg–Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

40

45

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět v příslušnou adiční sůl s kyselinou. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, nebo 3-fenylpropionová, citronová, glukonová,

50

askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina.

- 5 Volné zásady se mohou popřípadě uvolňovat ze svých solí zpracováním silnou zásadou, jako hydroxidem sodným nebo draselným.

10 Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik center asymetrie. V takovém případě jsou zpravidla v racemické formě. Popřípadě se získané racemáty mohou o sobě známými způsoby mechanicky nebo chemicky dělit na své enantiomery. S výhodou se vytvářejí diastereoisomery z racemátu reakcí s opticky aktivním dělicím činidlem.

Přirozeně je také možné získat opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I shora popsanými způsoby za použití již opticky aktivních výchozích látek.

15 Obecný vzorec I zahrnuje všechny stereoisomery a jejich směsi, například racemáty.

20 Vynález se rovněž týká použití derivátu arylalkylthiadiazinonu obecného vzorce I a jeho fyziologicky nezávadných solí pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

25 Vynález se proto také týká prostředků, farmaceutických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo její fyziologicky vhodnou sůl.

30 Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vaselina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití 35 mastí, krémy, nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva, chuťové přísady a/nebo aromatické látky. Popřípadě, mohou obsahovat ještě jednu další 40 nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat k boji proti nemocem zvláště proti astmatickým onemocněním jakož také pro terapeutické ošetřování lidských a zvířecích těl.

45 Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako známá antiastmatika, například Atrovent^R, s výhodou v dávce přibližně 1 až 100 mg, zvláště 2 až 20 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je přibližně 0,02 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání. Ve srovnání s dosavadní terapií mají sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu zlepšenou terapeutickou šíři a snížené 50 zatěžování organismu.

Výraz „zpracování obvyklým způsobem“ v následujících příkladech praktického provedení znamená:

- 5 Popřípadě se přidává voda, nebo zředěný sodný louh, reakční směs se extrahuje organickým rozpouštědlem, jako ethylacetátem, chloroformem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, filtrace, odpaření a čištění chromatografií a/nebo krystalizací.
- 10 Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

- 20 Vaří se 8 hodin roztok 2,8 g 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu („A“) [získatelného reakcí 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-brombutan-1-onu s hydrazinthio-methylesterem kyseliny mravenčí] ve 150 ml acetonu se 3 g 4-nitrobenzylchloridu v přítomnosti 4 g uhličitanu draselného. Nerozpustný zbytek se odfiltruje a roztok se zahustí. Po zpracování obvyklým způsobem se získá 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on v podobě bezbarvého oleje.

- 25 Obdobně se získá reakcí „A“

s 3-nitrobenzylchloridem:

3-(3-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

- 30 s 2-nitrobenzylchloridem:

3-(2-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 2,3-dinitrobenzylchloridem:

3-(2,3-dinitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

35

s 2,4-dinitrobenzylchloridem:

3-(2,4-dinitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 2-methoxybenzylchloridem:

- 40 3-(2-methoxybenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 4-methoxybenzylchloridem:

3-(4-methoxybenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 120 °C

45

s 2-chlorbenzylchloridem:

3-(2-chlorbenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 77 °C

- 50 s 2,6-dichlorbenzylchloridem:

3-(2,6-dichlorbenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 187 °C

se 4-kyanbezylochlořidem:

3-(4-kyanbezył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 4-kyarboxybenzylochlořidem:

- 5 3-(4-kyarboxybenzył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 106 °C.

Přiklad 2

10

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu („B“) se 4-nitrobenzylochlořidem 3-(4-nitrobenzył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 155 °C.

- 15 Obdobně se získá reakcí „B“

s 3-nitrobenzylochlořidem:

3-(3-nitrobenzył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

- 20 s 2,4-dinitrobenzylochlořidem:

3-(2,4-dinitrobenzył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 4-methoxybenzylochlořidem:

3-(4-methoxybenzył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25

s 2-chłobenzylochlořidem:

3-(2-chłobenzył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 2,6-dichłorbenzylochlořidem:

- 30 3-(2,6-dichłorbenzył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

se 4-kyanbezylochlořidem:

3-(4-kyanbezył)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

35

Přiklad 3

- Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu se 4-nitrobenzylochlořidem („C“) 3-(4-nitrobenzył)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

40

Obdobně se získá reakcí („C“)

s 5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:

- 45 3-(4-nitrobenzył)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:

- 3-(4-nitrobenzył)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

50

s 5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:

3-(4-nitrobenzył)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

- s 5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-
thiadiazin-2-on,
- 5 s 5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-
thiadiazin-2-on,
- 10 s 5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 15 s 5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-
on,
- 20 s 5-(4-methylsulfonylfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-(4-nitrobenzyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3,4-methylenoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-(4-nitrobenzyl)-5-(3,4-methylenoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.
- 25

Příklad 4

- 30 V přítomnosti Ranneyova niklu jakožto katalyzátoru se hydrogenuje roztok 3,9 g 3-(4-nitro-
benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu ve 40 ml tetra-
hydrofuranu. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se zahustí. Po překrystalování se získá 3-(4-
aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě
tání 105 °C.
- 35 Obdobně se získá reakcí:
- 3-(3-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(3-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 112 °C.
- 40 3-(2-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(2-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 3-(2,3-dinitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
45 3-(2,3-diaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 3-(2,4-dinitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(2,4-diaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 50 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-
onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-
on,

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

10

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

15

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

20

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

30

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

35

3-(4-nitrobenzyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(4-methylsulfonylfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3,4-methylenoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3,4-methylenoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 132 °C,

45

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

50

3-(3-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(3-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 176 °C,

5 3-(4-nitrobenzyl)-5-(4-ethoxy-3-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(4-ethoxy-3-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

3-(4-nitrofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

10 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

15 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

20 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

30 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

35 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 5

40 Do chlazeného roztoku 1,3 g hydroxidu sodného ve 100 ml vody se za míchání přidá 10 g 3-(4-kyanbenzyl)-5-(3,4-dihydroxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu a roztok se pak míchá dalších 10 hodin.

45 Zahřívá se a opatrně se roztokem nechá probublávat vzduch. Nakonec se přidá chlazená kyselina sírová a voda. Roztok se zpracuje obvyklým způsobem a získá se 3-(4-karboxybenzyl)-5-(3,4-dihydroxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 106 °C.

Příklad 6

50 Za chlazení ledem a za míchání se nechá reagovat roztok 1,4 g 3-(4-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu („D“) v 60 ml dichlormethanu a v 1 ml triethylaminu s 0,80 ml trifluoracetylchloridu a 3 hodiny se dále míchá. Rozpouštědlo se odstraní a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Po překrystalování ze systému

isopropanol/petrolether se získá 1,9 g 3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu, o teplotě tání 124 °C.

Obdobně se získá reakcí „D“

5

s acetylchloridem:

3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on v podobě oleje, MS (E1)M⁺427,

10

s methylsulfonylchloridem:

3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní, MS (E1)M⁺463,

s propionylchloridem:

15 3-(4-propionylamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní, MS (E1)M⁺441,

s isobutyrylchloridem:

20 3-(4-isobutyrylamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní, MS (E1)M⁺455,

s methylesterem kyseliny chlormravenčí:

25 3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 141 °C,

s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 155 °C,

30

s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 115 °C,

s ethylesterem kyseliny chlormravenčí:

35 3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní, MS (E1)M⁺457,

s methoxalylchloridem:

40 3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní, MS (E1)M⁺472,

s chlorformamidem:

45 3-(4-ureidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 140 °C,

s butyrylchloridem:

3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 77 °C,

50

s pentanoylchloridem:

3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní,

5 s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 113 °C.

10 Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

s trifluoracetylchloridem:

3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 155 °C,

15

s chloridem kyseliny cyklopentankarboxylové:

3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

20 s acetylchloridem:

3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

25 3-(4-methylsulfonylamidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

30 3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, s teplotou tání 136 °C,

s isobutyrylchloridem:

3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

35

s methylesterem kyseliny chlormravenčí:

3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40 s ethylesterem kyseliny chlormravenčí:

3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 160 °C,

s methoxalylchloridem:

45 3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chlorformamidem:

50 3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5 s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

10 3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

15 3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

20 s trifluoracetylchloridem:

3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s acetylchloridem:

25 3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní, MS (EI)M⁺481,

s methylsulfonylchloridem:

30 3-(4-methylsulfonylamidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

35 3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s isobutyrylchloridem:

3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40 s methylesterem kyseliny chlormravenčí:

3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pivalylchloridem:

45 3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chloridem kyseliny cyklopentakarboxylové:

50 3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem kyseliny chlormravenčí:

3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 146 °C,

s methoxalylchloridem:

3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5

s chlorformamidem:

3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

10

s butyrylchloridem:

3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

15 3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

20 3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

25

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

s trifluoracetylchloridem:

30 3-(4-trifluoracetamidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s acetylchloridem:

35 3-(4-acetamidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

3-(4-methylsulfonamidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40

s propionylchloridem:

3-(4-propionylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s isobutyrylchloridem:

45 3-(4-isobutyrylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem kyseliny chlormravenčí:

50 3-(4-methoxykarbonylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem kyseliny chlormravenčí:

3-(4-ethoxykarbonylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methoxalylchloridem:

3-(4-methoxalylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5

s chlorformamidem:

3-(4-ureidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

10 3-(4-butyrylamino-fenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chloridem kyseliny cyklopentakarboxylové:

15 3-(4-cyklopentylkarbamoyl-fenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

3-(4-pentanoylamino-fenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

20

s hexanoylchloridem:

3-(4-hexanoylamino-fenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25 s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pivalylchloridem:

30 3-(4-pivalylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Obdobně se získá reakcí 3-(3-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

35

s trifluoracetylchloridem:

3-(3-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfní, MS (EI)M⁺481,

40 s acetylchloridem:

3-(3-acetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, teplota tání 112 °C,

s methylsulfonylchloridem:

45 3-(3-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

50 3-(3-propionylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 159 °C,

s chloridem kyseliny cyklopentakarboxylové:

3-(3-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

- s isobutyrylchloridem:
3-(3-isobutyrylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 5 s methylesterem kyseliny chlormravenčí:
3-(3-methoxykarbonylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 10 s ethylesterem kyseliny chlormravenčí:
3-(3-ethoxykarbonylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, amorfni,
- s methoxalylchloridem:
15 3-(3-methoxalylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s chlorformamidem:
3-(3-ureido-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 20 s butyrylchloridem:
3-(3-butyrylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 25 s pentanoylchloridem:
3-(3-pentanoylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s hexanoylchloridem:
30 3-(3-hexanoylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s pentafluorpropionylchloridem:
3-(3-pentafluorpropionylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 35 s pivalylchloridem:
3-(3-pivalylamino-benzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.
- 40 Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu
- s trifluoracetylchloridem:
45 3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s acetylchloridem:
3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 50 s methylsulfonylchloridem:
3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

- s propionylchloridem:
3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 5 s isobutyrylchloridem:
3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 10 s methylesterem chlormravenčí kyseliny:
3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:
15 3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s methoxalylchloridem:
3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 20 s chlorformamidem:
3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 25 s butyrylchloridem:
3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 30 s pentanoylchloridem:
3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s hexanoylchloridem:
35 3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s pentafluorpropionylchloridem:
3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 40 s pivalylchloridem:
3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 45 s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:
3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 50 Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

s trifluoracetylchloridem:

3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5 s acetylchloridem:

3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

10 3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

15 3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s isobutyrylchloridem:

20 3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25 s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methoxalylchloridem:

30 3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chlorformamidem:

35 3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

40 3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

45 s hexanoylchloridem:

3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

50 3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5 s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

10

s trifluoracetylchloridem:

3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

15

s acetylchloridem:

3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

20

s methylsulfonylchloridem:

3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

25

3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s isobutyrylchloridem:

30

3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

35

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40

s methoxalylchloridem:

3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chlorformamidem:

45

3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

50

3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5

s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

10

s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

15 3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-trifluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

20

s trifluoracetylchloridem:

3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25

s acetylchloridem:

3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

30 3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

35 3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s isobutyrylchloridem:

3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

45

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methoxalylchloridem:

50 3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chlorformamidem:

3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5 s butyrylchloridem:

3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

10 3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

15 3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

20 3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25 s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

30 Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

s trifluoracetylchloridem:

35 3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s acetylchloridem:

3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40 s methylsulfonylchloridem:

3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

45 3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s isobutyrylchloridem:

50 3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5

s methoxalylchloridem:

3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

10

s chlorformamidem:

3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

15 3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

20 3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

25 3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

30

s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

35 3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

40

s trifluoracetylchloridem:

3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

45

s acetylchloridem:

3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

50 3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5 s isobutyrylchloridem:

3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

10 3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

15 3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methoxalylchloridem:

3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

20

s chlorformamidem:

3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25 s butyrylchloridem:

3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

30 3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

35 3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

40

s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

45 s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

50 Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

- s trifluoracetylchloridem:
3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 176 °C,
- 5 s acetylchloridem:
3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě
tání 186 °C,
- s methylsulfonylchloridem:
10 3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s propionylchloridem:
3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 186 °C,
- 15 s isobutyrylchloridem:
3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 137 °C,
- 20 s methylesterem chlormravenčí kyseliny:
3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:
25 3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s pivalylchloridem:
3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 30 s methoxalylchloridem:
3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s chlorformamidem:
35 3-(4-ureidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s butyrylchloridem:
3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 40 s pentanoylchloridem:
3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s hexanoylchloridem:
3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 45 s pentafluorpropionylchloridem:
3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- 50 s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:
3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

s trifluoracetylchloridem:

5 3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 188 °C,

s acetylchloridem:

10 3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

15 s propionylchloridem:

3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 184 °C,

s isobutyrylchloridem:

20 3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

25 3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

30 3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 95 °C,

s pivalylchloridem:

3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methoxalylchloridem:

35 3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chlorformamidem:

40 3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

45 3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

50 3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

5

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

s trifluoracetylchloridem:

10 3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 196 °C,

s acetylchloridem:

15 3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

20 3-(4-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 103 °C,

25 s isobutyrylchloridem:

3-(4-isobutyrylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

30 3-(4-methoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

35 3-(4-ethoxykarbonylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 72 °C,

s pivalylchloridem:

40 3-(4-pivalylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methoxalylchloridem:

3-(4-methoxalylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

45 s chlorformamidem:

3-(4-ureidobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

50 3-(4-butyrylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

3-(4-pentanoylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5 s hexanoylchloridem:

3-(4-hexanoylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

10 3-(4-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

15 3-(4-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Obdobně se získá reakcí 3-(4-aminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

20 s trifluoracetylchloridem:

3-(4-trifluoracetamidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s acetylchloridem:

25 3-(4-acetamidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylsulfonylchloridem:

3-(4-methylsulfonamidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

30 3-(4-propionylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s isobutyrylchloridem:

3-(4-isobutyrylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

35 s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(4-methoxykarbonylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

40 3-(4-ethoxykarbonylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pivalylchloridem:

45 3-(4-pivalylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methoxalylchloridem:

3-(4-methoxalylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chlorformamidem:

50 3-(4-ureidofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s butyrylchloridem:

3-(4-butyrylaminofenethyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

3-(4-pentanoylamino-*fenethyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

5 3-(4-hexanoylamino-*fenethyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

3-(4-pentafluorpropionylamino-*fenethyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

10

s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

3-(4-cyklopentylkarbamoyl-*fenethyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

15

Obdobně se získá reakcí 3-(3-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

s trifluoracetylchloridem:

3-(3-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
20 o teplotě tání 196 °C,

s acetylchloridem:

3-(3-acetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

25

s methylsulfonylchloridem:

3-(3-methylsulfonamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s propionylchloridem:

3-(3-propionylamino-*benzyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

30

s isobutyrylchloridem:

3-(3-isobutyrylamino-*benzyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s methylesterem chlormravenčí kyseliny:

35 3-(3-methoxykarbonylamino-*benzyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s ethylesterem chlormravenčí kyseliny:

3-(3-ethoxykarbonylamino-*benzyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
40 on,

s pivalylchloridem:

3-(3-pivalylamino-*benzyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

45

s methoxalylchloridem:

3-(3-methoxalylamino-*benzyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s chlorformamidem:

3-(3-ureidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

50

s butyrylchloridem:

3-(3-butyrylamino-*benzyl*)-5-(3,4-dimethoxy-*fenyl*)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentanoylchloridem:

3-(3-pentanoylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s hexanoylchloridem:

5 3-(3-hexanoylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s pentafluorpropionylchloridem:

3-(3-pentafluorpropionylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

10

s chloridem cyklopentankarboxylové kyseliny:

3-(3-cyklopentylkarbamoylbenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

15

Příklad 7

20 Roztok 1,4 g 3-(4-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu v 60 ml dichlormethanu a 1 ml triethylaminu se smíchá za chlazení a míchání s 1,5 ml butylbromidu, rozpuštěného ve 20 ml dichlormethanu a míchá se po dobu tří hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zpracuje se obvyklým způsobem. Získá se 3-(4-N,N-dibutylaminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

25 Příklad 8

30 Roztok 1,4 g 3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu [získatelného reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazinu-2-onu s propionylchloridem] v tetrahydrofuranu se po přidání jednoho ekvivalentu trifluormethyljodidu udržuje na teplotě varu po dobu dvou hodin.

35 Rozpouštědlo se odstraní a zpracuje se obvyklým způsobem. Získá se 3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-trifluor-methoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 9

40 Podobně jako podle příkladu 4 se získá reakcí

3-(2-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(2-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on („E“), o teplotě tání 127 °C,

45

3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-propoxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:

3-(4-aminobenzyl)-5-(3-propoxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 125 °C,

50 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu:
3-(4-aminobenzyl)-5-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 123 °C.

Příklad 10

Podobně jako podle příkladu 6 se získá reakcí „E“

- 5 s acetylchloridem:
3-(2-acetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, o teplotě tání 210 °C,

- s trifluoracetylchloridem:
10 3-(2-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 200 °C.

Podobně se získá reakcí 3-(4-aminobenzyl)-5-(3-propoxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

- 15 s acetylchloridem:
3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3-propoxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, bez
definované teploty tání, amorfní,

- 20 s propionylchloridem:
3-(4-propionylaminobenzyl)-5-(3-propoxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 150 °C,

- s trifluoracetylchloridem:
25 3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3-propoxy-4-methoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
o teplotě tání 167 °C.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky podle vynálezu.

- 30 Příklad A

Injekční fioly

- 35 Roztok 100 g účinné sloučeniny obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 litrech
dvakrát destilované vody se nastaví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilně
se zfiltruje a plní se do injekčních fiol a lyofilizuje se za sterilních podmínek, fioly se uzavřou
sterilním způsobem. Každá injekční fiola obsahuje 5 mg účinné látky.

- 40 Příklad B

Čípky

- 45 Roztaví se 20 g účinné sloučeniny obecného vzorce I se 100 g sojového lecithinu a se 1400 g
kakaového másla, směs se lije do forem a nechá se zchladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg
účinné látky.

Příklad C

Roztok

- 5 Přípraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natrium-dihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Roztoku se používá jakožto očních kapek.

10

Příklad D

Mast

- 15 Smísí se 500 mg účinné sloučeniny obecného vzorce I s 99,5 g vazelíny za aseptických podmínek.

Příklad E

20

Tablety

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

25

Příklad F

30

Dražé

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

35

Příklad G

Kapsle

- 40 Plní se o sobě známým způsobem 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí tak, aby každá kapsle obsahovala 20 mg účinné látky.

Příklad H

45

Ampulky

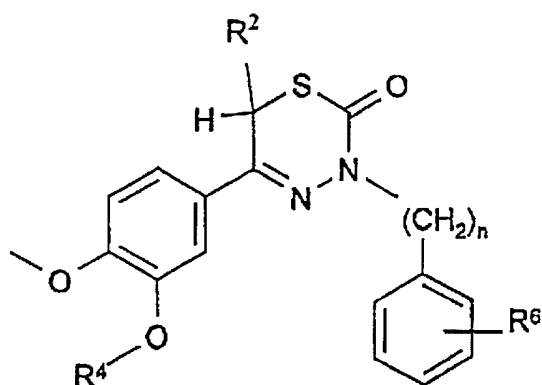
- Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulek, za sterilních podmínek se lyofilizuje a za sterilních podmínek se uzavře. Každá ampulka obsahuje 10 mg účinné látky.

50

Výsledky farmakologických testů

- Farmakologickou hodnotu sloučenin podle vynálezu dokládají hodnoty IC_{50} (koncentrace v $\mu\text{mol/l}$ vykazují 50% inhibici fosfodiesterázy IV) pro četné sloučeniny podle vynálezu.
- 5 V předposledním sloupci tabulky se uvádějí hodnoty teploty tání ve $^{\circ}\text{C}$ soli nebo hodnoty $EI-M^{+}$ a v posledním sloupci je vždy odkaz na stránku a na řádek, kde je sloučenina v popise charakterizována.

10 Tabulka



R^2	R^4	R^6	n	IC_{50}	$^{\circ}\text{C}$ ($EI-M^{+}$)	str./ řádek
H	Et	4-NH ₂	1	0,05	176	17/19
H	Et	4-NHCOC ₂ H ₅	1	0,02	184	40/8
H	Et	4-NHCOCF ₃	1	0,03	188	39/28
H	Et	4-NHCOCH ₃	1	0,08	176	40/2
H	Et	4-NHCOOC ₂ H ₅	1	0,02	95	40/17
H	Pr	4-NH ₂	1	0,10	125	47/16
H	Pr	4-NHCOC ₂ H ₅	1	0,04	150	48/8
H	Pr	4-NHCOCF ₃	1	0,04	167	48/11
H	Pr	4-NHCOCH ₃	1	0,04	112	50/16
H	Me	2-NHCOCF ₃	1	0,30	200	47/28
H	Me	2-NHCOCH ₃	1	0,20	210	47/26
H	Me	3-NH ₂	1	0,08	144	17/15
H	Me	3-NHCOC ₂ H ₅	1	0,03	112	45/9
H	Me	3-NHCOCF ₃	1	0,10	178	44/28
H	Me	3-NHCOCH ₃	1	0,06	160	45/3
H	Me	4-NHCOC ₂ H ₅	1	0,05	186	38/19
H	Me	4-NHCOCF ₃	1	0,10	176	38/10
H	Me	4-NHCOCH(CH ₃) ₂	1	0,05	137	38/22
H	Me	4-NHCOCH ₃	1	0,03	186	38/13
H	Me	4-NO ₂	1	0,03	155	12/12
H	Cp	4-NH ₂	1	0,06	123	47/20
H	Cp	4-NHCOC ₂ H ₅	1	0,04	103	41/27
H	Cp	4-NHCOCF ₃	1	0,06	196	41/18
H	Cp	4-NHCOOC ₂ H ₅	1	0,03	72	42/8
Et	Me	3-NH ₂	1	0,04	105	15/2
Et	Me	3-NHCOCH ₃	1	0,05	(427)	19/18

Tabulka - pokračování

R ²	R ⁴	R ⁶	n	IC ₅₀	°C (EI-M ⁺)	str./ řádek
Et	Me	3-NHCOCF ₃	1	0,005	124	19/14
Et	Me	3-NHSO ₂ CH ₃	1	0,03	(463)	19/21
Et	Me	4-NHCOC ₂ H ₅	1	0,005	(441)	19/24
Et	Me	4-NHCOCH(CH ₃) ₂	1	0,005	(455)	19/27
Et	Me	4-NHCOOMe	1	0,02	141	20/2
Et	Me	4-NHCOOEt	1	0,004	(457)	20/11
Et	Me	4-OMe	1	0,05	120	11/23
Et	Me	3-NH ₂	1	0,01	112	15/7
Et	Me	4-NHCOT.butyl	1	0,02	155	20/5
Et	Me	3-NHCOC ₂ H ₅	1	0,03	159	26/25
Et	Me	3-NHCOOEt	1	0,01	103	27/9
Et	Me	4-NHCOC ₃ H ₇	1	0,02	77	20/20
Et	Me	4-NHCocp	1	0,02	115	20/8
Et	Me	4-NHCOC ₂ F ₅	1	0,03	113	21/2
Et	Me	4-NHCOCH ₃	1	0,03	112	26/18
Et	cp	4-NH ₂	1	0,06	132	17/7
Et	cp	4-NHCOCH ₃	1	0,02	(481)	23/3
Et	Me	4-NH ₂	1	0,005	105	15/2
Et	Me	4-NHCOC ₂ F ₅	1	0,03	113	21/2
Et	Et	4-NHCOC ₂ H ₅	1	0,01	136	21/19
Et	Et	4-NHCOCF ₃	1	0,01	155	21/7
Et	Et	4-NHCOOEt	1	0,005	160	22/1
Et	Me	4-NHCOOEt	1	0,006	(457)*	20/11
Et	Me	4-NHCOCF ₃	1	0,001	124*	19/14

* = (+)-enantiomer

Me = methyl

Et = ethyl

5 Pr = propyl

cp = isopropyl

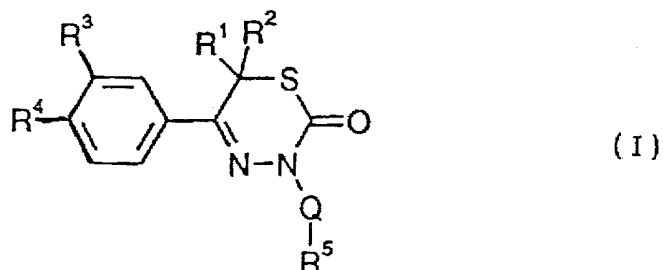
Průmyslová využitelnost

- 10 Derivát arylalkylthiadiazinonu brzdí fosfodiesterázu IV a je proto použitelný pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování astmatických onemocnění a je rovněž použitelný jakožto meziprodukt pro výrobu dalších léčiv.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Derivát arylalkylthiadiazinonu obecného vzorce I



10 kde znamená

R¹ a R² na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu symbolu A,

15 R³ a R⁴ na sobě nezávisle hydroxylovou skupinu, skupinu vzorce -OR¹⁰, -S-R¹⁰, -SO-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, Hal, nitroskupinu, skupinu -NH₂, -NHR¹⁰ nebo -NR¹⁰R¹¹, nebo společně tvoří methylenedioxykupinu,

R⁵ fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo dvěma substituenty symbolu R⁶ a/nebo R⁷,

20

Q chybí nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R⁶ a R⁷ vždy na sobě nezávisle skupinu -NH₂, -NR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, nitroskupinu, Hal, kyanoskupinu, skupinu -OA, -COOH nebo -COOA,

25

R⁸ a R⁹ vždy na sobě nezávisle atom vodíku, acylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním až pěti atomy fluoru a/nebo chloru, skupinu -COOA, -S-A, -SO₂A, -SO-A, CONH₂, -CONHA, -CONA₂, -CO-COOH, -CO-COOA, -CO-CONH₂, -CO-CONHA nebo -CO-CONA₂,

30

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním až pěti atomy fluoru a/nebo chloru,

35 R¹⁰ a R¹¹ vždy na sobě nezávisle A, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, methylen-cykloalkylovou skupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, nebo alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku a

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu

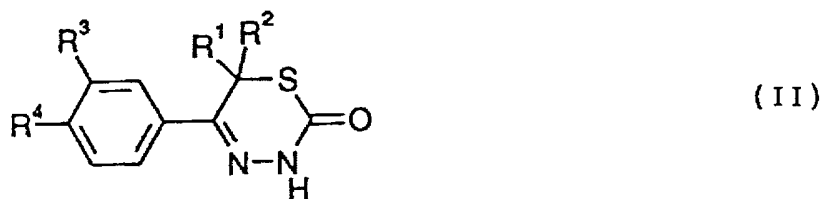
40 a jeho fyziologicky přijatelná sůl a jeho enantiomery.

2. Derivát arylalkylthiadiazinonu podle nároku 1, kterým je

- 45 a) 3-(4-nitrobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
b) 3-(4-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

- c) 3-(4-trifluoracetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
 d) 3-(4-acetamidobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
 e) 3-(4-methoxybenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
 f) 3-(2,6-dichlorbenzyl)-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

3. Způsob přípravy derivátu arylalkylthiadiazinonu podle nároku 1 obecného vzorce I a jeho fyziologicky přijatelných solí, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají v nároku 1 uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^5 a Q má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená X atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu,

popřípadě se ve sloučenině obecného vzorce I zbytek symbolu R^5 převádí na jiný zbytek symbolu R^5 tím, že se redukuje nitroskupina, příslušně se alkyluje nebo acyluje primární nebo sekundární aminoskupina nebo se hydrolyzuje kyanoskupina,

popřípadě se sloučenina odpovídající obecnému vzorci I, kde znamená R^3 a/nebo R^4 jednu nebo dvě volné hydroxylové skupiny, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce R^3-X popřípadě R^4-X , kde R^3 a R^4 mají v nároku 1 uvedený význam s výjimkou hydroxyskupiny a X má výše uvedený význam,

popřípadě se zásada obecného vzorce I převádí působením kyseliny na odpovídající fyziologicky přijatelnou sůl.

4. Farmaceutický prostředek pro boj proti nemocem, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou látku alespoň jeden derivát arylalkylthiadiazinonu podle nároku 1 obecného vzorce I a/nebo jeho fyziologicky přijatelnou sůl.

5. Použití derivátu arylalkylthiadiazinonu podle nároku 1 obecného vzorce I a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli pro výrobu farmaceutického prostředku pro ošetřování alergických, zánětlivých a autoimunních onemocnění, reakcí odmítání transplantátů a k ošetřování poruch paměti.

Konec dokumentu
