



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 654 581 A5

⑤ Int. Cl. 4: C 07 D 513/04
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

// (C 07 D 513/04, 239:00, 285:02)
(A 61 K 31/505, 31:41)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 497/83

⑦ Inhaber:
Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano (IT)

㉑ Anmeldungsdatum: 28.01.1983

③① Priorität(en): 04.02.1982 GB 8203238

⑦② Erfinder:
Doria, Gianfederico, Milano (IT)
Passarotti, Carlo, Gallarate/Varese (IT)
Buttinoni, Ada, Milano (IT)

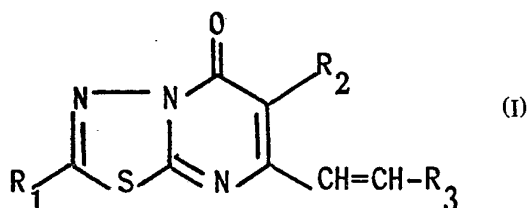
㉒ Patent erteilt: 28.02.1986

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 28.02.1986

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Substituierte 1,3,4-Thiadiazolo-(3,2-a)-pyrimidine.

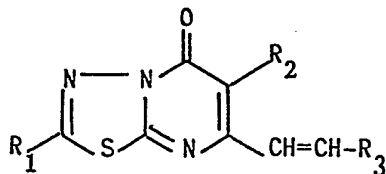
⑤⑦ Substituierte 1,3,4-Thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidine der
Formel:



haben antihelkogene, gastrische antisekretorische, anti-inflammatorische und analgetische Wirkung. In der Formel haben R_1 , R_2 und R_3 die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen. Hergestellt werden die Verbindungen aus einem Aldehyd und einer Methylenverbindung unter Bildung der Doppelbindung gemäss der Wittig-Reaktion. Nitrophenyl-, Aminophenyl- und Hydroxyphenylverbindungen werden in Aminophenyl-, Alkanoylamino-phenyl- bzw. Alkanoyloxyphenylverbindungen umgewandelt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel:



worin

R₁ für

a) Wasserstoff oder Halogen;
b) eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die unsubstituiert oder durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert ist;

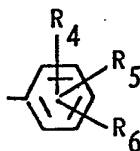
c) einen Thienyl- oder Phenylring, wobei der Phenylring unsubstituiert oder durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Formyloxy, Alkanoyloxy mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro, Amino, Dialkylamino mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, Formylamino und Alkanoylamino mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen gewählt sind; oder

d) eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylthiogruppe, deren Phenylring unsubstituiert oder durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen gewählt sind; steht,

R₂ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyloxy mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, Formyloxy oder Alkanoyloxy mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen steht und

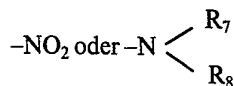
R₃ für

a'') eine Gruppe der Formel:



worin

R₄, R₅ und R₆, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, jeweils für a'') Wasserstoff oder ein Halogenatom; b'') eine Trihalogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen; c'') Hydroxyl oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die unsubstituiert oder durch eine Dialkylaminogruppe mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten substituiert ist; d'') eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; e'') eine Formyloxygruppe oder eine Alkanoyloxygruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen; oder f'') eine Gruppe der Formel:



worin

R₇ und R₈, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, jeweils Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Formylgruppe oder eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten; stehen, oder b'') einen heterocyclischen Ring, der aus Pyridyl, Thiazolyl, Furyl, Thienyl und Pyrrolyl gewählt ist und unsubstituiert

2

oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; steht, sowie die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

(I) R₁ für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Äthyl, Methylthio, Äthylthio, Trifluormethyl, Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Benzylthio, Thienyl oder einen Phenylring, der unsubstituiert oder durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor, Amino, Acetylamino und N,N-Diäthylamino gewählt sind, steht;

R₂ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht; und

R₃ für eine Thienyl- oder Pyridylgruppe steht, die unsubstituiert oder durch eine Methylgruppe substituiert ist, oder R₃ für einen Phenylring steht, der unsubstituiert ist oder durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, die gewählt sind aus Chlor, Fluor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Hydroxyl, Amino, Acetylamino, Acetoxy oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, das unsubstituiert oder durch eine N,N-Dimethylaminogruppe substituiert ist; und die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

3. Als Verbindung nach Anspruch 1:

25 2-Phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(4-Fluor-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(4-Methyl-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

30 2-(4-Amino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

2-(2-Thienyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

35 2-Benzylthio-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Phenyl-7-trans-[2-(6-methyl-2-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

40 2-(4-Fluor-phenyl)-7-trans-[2-(6-methyl-2-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Phenyl-7-trans-[2-(2-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Phenyl-7-trans-[2-(4-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

45 2-(4-Acetylamino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(3-Chlor-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Methyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

50 2-Äthyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Methoxymethyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

55 2-Methoxymethyl-7-trans-[2-(4-fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

7-trans-(2-Phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

7-trans-[2-(4-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

60 7-trans-[2-(3-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

7-trans-[2-(2-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

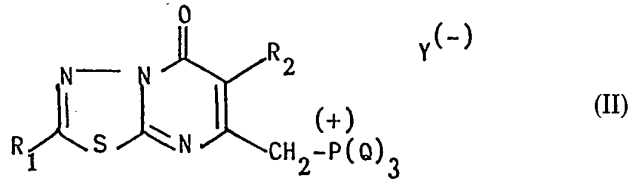
65 2-Chlor-7-trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Chlor-7-trans-[2-(4-fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

7-trans-[2-(4-Chlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(4-Acetoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
und die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel:



worin

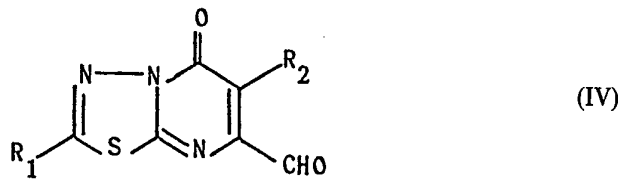
R₁ und R₂ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, Q für Aryl oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und Y⁽⁻⁾ ein saures Anion darstellt, mit einem Aldehyd der Formel:



worin

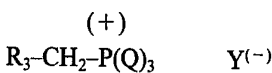
R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt oder

b) eine Verbindung der Formel:



worin

R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



worin

R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und Q und Y⁽⁻⁾ die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einer Verbindung der Formel:



worin

R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und jedes der Symbole R₉, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, jeweils für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, umsetzt und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz überführt und/oder eine freie Verbindung der Formel I aus einem ihrer Salze herstellt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin mindestens eines von R₁ und R₃ einen durch eine oder zwei bzw. durch eine, zwei oder drei Aminogruppe(n) substituierten Phenylring bedeutet, das andere – wenn es keinen solchen Phenylring darstellt – und R₂ die im Anspruch 1

angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Nitrophenylverbindung durch Reduktion in die Aminophenylverbindung überführt und letztere gegebenenfalls in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz überführt.

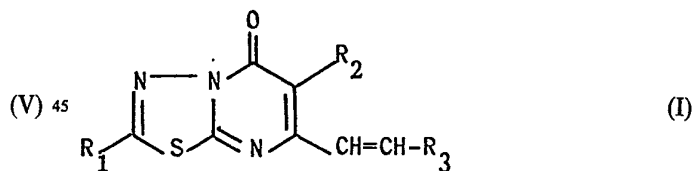
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin mindestens eines von R₁ und R₃ einen durch eine oder zwei bzw. durch eine, zwei oder drei Alkanoylamino-Gruppe(n) mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylring darstellt, das andere – wenn es keinen solchen Phenylring darstellt – und R₂ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Aminophenylverbindung durch Behandlung mit einer besagten Alkanoylgruppe abgebenden Reagens in die Alkanoylamino-phenylverbindung überführt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin mindestens eines von R₁ und R₃ einen durch eine oder zwei bzw. durch eine, zwei oder drei Alkanoyloxy-Gruppe(n) mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylring darstellt, das andere – wenn es keinen solchen Phenylring darstellt – und R₂ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Hydroxyphenylverbindung durch Behandlung mit einer besagten Alkanoylgruppe abgebenden Reagens in die Alkanoyloxyphenylverbindung überführt und letztere gegebenenfalls in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz überführt.

8. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es einen geeigneten Träger und/oder ein geeignetes Verdünnungsmittel sowie als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon enthält.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf substituierte 1,3,4-Thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidine, auf Verfahren zu ihrer Herstellung und auf pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel



worin

R₁ für

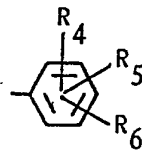
- a) Wasserstoff oder Halogen;
- b) eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die unsubstituiert oder durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert ist;
- c) einen Thienyl- oder Phenylring, wobei der Phenylring unsubstituiert oder durch einen oder zwei Substituenten, die aus Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Formyloxy, Alkanoyloxy mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro, Amino, Dialkylamino mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, Formylamino und Alkanoylamino mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen gewählt sind, substituiert ist; oder
- d) eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylthiogruppe, deren Phenylring unsubstituiert oder durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen gewählt sind; steht;

R₂ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Alkyl mit 1 bis 6

Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyloxy mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, Formyloxy oder Alkanoyloxy mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen steht; und

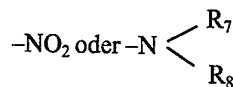
R_3 für

a'') eine Gruppe der Formel:



worin

R_4 , R_5 und R_6 die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, für a'') Wasserstoff oder ein Halogenatom; b'') eine Trihalogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen; c'') Hydroxyl oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die unsubstituiert oder durch eine Dialkylaminogruppe mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten substituiert ist; d'') eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; e'') eine Formyloxygruppe oder eine Alkanoyloxygruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen; oder f'') eine Gruppe der Formel:



worin

R_7 und R_8 die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, jeweils Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Formylgruppe oder eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, stehen; oder b'') einen heterocyclischen Ring, der aus Pyridyl, Thiazolyl, Furyl, Thienyl und Pyrrolyl gewählt ist und unsubstituiert oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; steht, und die pharmazeutisch unbedenklichen Salze davon.

Die vorliegende Erfindung umfasst alle möglichen Isomere der Verbindungen der Formel I, z.B. cis- oder trans-Isomere und optische Isomere und die Gemische davon. Vorzugsweise liegt die Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-R_3$, worin R_3 die obige Bedeutung hat, in der trans-Konfiguration vor.

Die Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkylthio-, Trihalogenalkyl-, Alkylamino-, Alkanoylamino- und Alkanoyloxygruppen können verzweigte oder unverzweigte Gruppen sein.

Ein Halogenatom ist z.B. Chlor, Fluor oder Brom, vorzugsweise Chlor oder Fluor.

Eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl.

Eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl.

Eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methoxy, Äthoxy, Propoxy oder Isopropoxy.

Eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Methoxy, Äthoxy, Propoxy oder Isopropoxy.

Eine Alkanoyloxygruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Alkanoyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Acetyloxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Valeryloxy und Isovaleryloxy, noch bevorzugter Acetyloxy oder Propionyloxy.

Eine Dialkylaminogruppe mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten ist z.B. N,N-Dimethylamino, N,N-

4

Diäthylamino und N-Methyl-N-äthylamino, vorzugsweise N,N-Dimethylamino oder N,N-Diäthylamino.

Eine Alkanoylamino-Gruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Alkanoylamino-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Acetylamino, Propionylamino und Butyrylamino, noch bevorzugter Acetylamino oder Propionylamino.

Eine Alkylthio-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Alkylthio-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methylthio oder Äthylthio.

Eine Trihalogenalkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist z.B. eine Trifluoralkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Trifluoralkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Trifluormethyl.

15 Eine Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Acetyl, Propionyl, Valeryl und Isovaleryl noch bevorzugter Acetyl oder Propionyl.

Wenn R_1 und/oder R_2 für eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen, bedeuten sie vorzugsweise Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl.

Wenn R_1 und/oder R_2 für Halogen stehen, bedeuten sie vorzugsweise Chlor, Brom oder Fluor.

25 Wenn R_1 eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, die durch eine Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, handelt es sich vorzugsweise um eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und bedeutet es insbesondere Methoxy-methyl, Äthoxy-methyl, Methoxy-äthyl, Äthoxy-äthyl, Isopropoxy-methyl oder Isopropoxy-äthyl.

30 Wenn R_1 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, das durch ein, zwei oder drei Halogenatome substituiert ist, handelt es sich vorzugsweise um eine Trihalogenalkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere eine Trifluoralkyl-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, noch bevorzugter um Trifluormethyl.

40 Wenn R_1 einen Phenylring bedeutet, der durch ein oder zwei Halogenatome substituiert ist, handelt es sich bei diesen vorzugsweise um Chlor oder Fluor.

Wenn R_1 ein Phenylring ist, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, handelt es sich bei diesen vorzugsweise um Methyl- oder Äthylgruppen.

45 Wenn R_1 ein Phenylring ist, der durch eine oder zwei Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, handelt es sich bei diesen vorzugsweise um Methoxy- oder Äthoxygruppen.

50 Wenn R_1 ein Phenylring ist, der durch eine oder zwei Alkanoyloxygruppen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, handelt es sich bei diesen vorzugsweise um Acetyloxy oder Propionyloxy.

55 Wenn R_1 ein Phenylring ist, der durch eine oder zwei Dialkylaminogruppen mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten substituiert ist, handelt es sich bei diesen vorzugsweise um N,N-Dimethylamino oder N,N-Diäthylamino.

60 Wenn R_1 ein Phenylring ist, der durch eine oder zwei Alkanoylamino-Gruppen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, handelt es sich bei diesen vorzugsweise um Acetylamino oder Propionylamino.

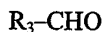
Wenn R_1 eine Alkylthio-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, ist es vorzugsweise Methylthio oder Äthylthio.

65 Wenn R_1 eine Benzylthio-Gruppe bedeutet, deren Phenylring durch ein oder zwei Halogenatome substituiert ist, handelt es sich bei diesen vorzugsweise um Chlor oder Fluor.

Wenn R_1 eine Benzylthio-Gruppe bedeutet, deren Phenylring durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlen-

worin

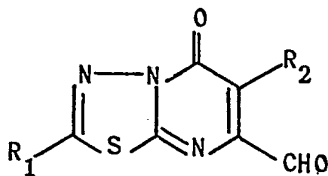
R_1 und R_2 die obigen Bedeutungen haben, Q für Aryl oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und $Y^{(-)}$ ein saures Anion darstellt, mit einem Aldehyd der Formel:



(III)

worin

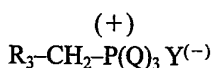
R_3 die obige Bedeutung hat, umsetzt oder b) eine Verbindung der Formel:



(IV)

worin

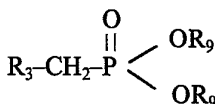
R_1 und R_2 die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



(V)

worin

R_3 , Q und $Y^{(-)}$ die obigen Bedeutungen haben, oder mit einer Verbindung der Formel:



(VI)

worin

R_3 die obige Bedeutung hat und jedes der Symbole R_9 , die gleich oder verschieden sind, für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, umsetzt.

Gewünschtenfalls kann man eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I überführen und/oder eine Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz überführen und/oder eine freie Verbindung der Formel I aus einem ihrer Salze herstellen und/oder ein Isomerengemisch in die einzelnen Isomeren auftrennen.

Das saure Anion $Y^{(-)}$ in den Verbindungen der Formel II und V ist z.B. ein saures Anion, das sich von einer Halogenwasserstoffsäure, vorzugsweise von Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, ableitet.

Wenn Q in den Verbindungen der Formel II und V für Aryl steht, ist es vorzugsweise Phenyl, und wenn Q für Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, ist es vorzugsweise Äthyl.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel II und einem Aldehyd der Formel III sowie die Reaktion einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V oder mit einer Verbindung der Formel VI können z.B. ausgeführt werden durch Behandlung mit einer Base, wie Dimethylsulfanylcarbanion oder Natriummethylat oder Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat oder mit einem Alkyl-lithium- oder Aryl-lithium-Derivat, vorzugsweise mit Methyl-lithium oder Butyl-lithium oder Phenyl-lithium, in einem organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Dichloräthan, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder deren Gemischen bei einer Temperatur von ca. 0 bis ca. 100 °C.

Eine Verbindung der Formel I kann, wie oben erwähnt, nach bekannten Verfahren in eine andere Verbindung der Formel I übergeführt werden; z.B. können freie Hydroxyl-

gruppen veräthert werden durch Umsetzung mit einem geeigneten Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, in einem Lösungsmittel, das z.B. aus Methanol, Äthanol, Dioxan, Aceton, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Tetrahydrofuran, Wasser und deren Gemischen gewählt ist, bei einer Temperatur, die vorzugsweise im Bereich zwischen ca. 0 und ca. 150 °C liegt.

Ferner kann eine Hydroxyl- oder Aminogruppe beispielsweise in eine Alkanoyloxygruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bzw. in eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen übergeführt werden, wobei man herkömmliche Verfahren anwenden kann, die in der organischen Chemie gut bekannt sind.

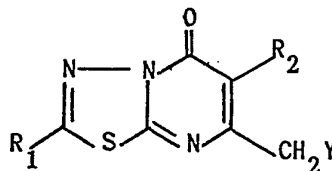
Eine Nitrogruppe als Substituent in einem Phenylring in einer Verbindung der Formel I kann in eine Aminogruppe übergeführt werden durch Behandlung mit beispielsweise Stannochlorid in konzentrierter Salzsäure, wobei man erforderlichenfalls ein organisches Colösungsmittel, wie Essigsäure, Dioxan oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und ca. 100 °C anwendet.

Auch die fakultative Salzbildung aus einer Verbindung der Formel I sowie die Überführung eines Salzes in die freie Verbindung der Formel I und die Trennung eines Isomerengemisches in die einzelnen Isomeren können in herkömmlicher Weise ausgeführt werden.

Z.B. kann die Auftrennung eines Gemisches von optischen Isomeren in die einzelnen Isomeren ausgeführt werden durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure und anschließende fraktionierte Kristallisation.

So kann die Trennung eines Gemisches von geometrischen Isomeren z.B. durch fraktionierte Kristallisation ausgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel II können z.B. hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:

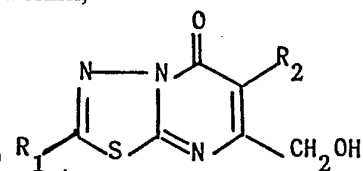


(VII)

worin

Y einen Rest darstellt, der in ein Anion $Y^{(-)}$ gemäß obiger Definition übergeführt werden kann, und R_1 und R_2 die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel $P(Q)_3$, worin Q die obige Bedeutung hat, in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol oder Acetonitril, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur.

Die Verbindungen der Formel IV können beispielsweise hergestellt werden durch Oxydation einer Verbindung der Formel:

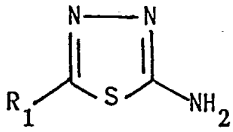


(VIII)

worin

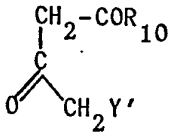
R_1 und R_2 die obigen Bedeutungen haben, z.B. mit Dimethylsulfoxyd in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Phosphorsäure oder Pyridinium-trifluoacetat (Moffat-Reaktion) in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Dimethylsulfoxyd, bei einer Temperatur zwischen 0 und 50 °C.

Die Verbindungen der Formel VII, worin Y für Halogen steht und R₂ Wasserstoff bedeutet, können beispielsweise hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



worin

R₁ die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel:

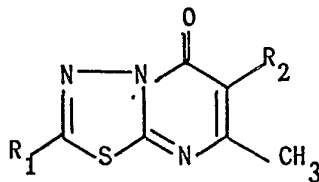


worin

R₁₀ Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und Y' für ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, steht.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel IX und einer Verbindung der Formel X kann z.B. in Gegenwart eines Säure-Kondensationsmittels, wie Polyphosphorsäure (Polyphosphorsäure bedeutet ein Gemisch von etwa gleichen Gewichtsmengen 99%iger H₃PO₄ und P₂O₅), Schwefelsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bei einer Temperatur, die vorzugsweise im Bereich zwischen ca. 50 und 150 °C liegt, ausgeführt werden; die Reaktion kann in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Essigsäure, Ameisensäure, Benzol, Toluol, Xylol, Äthylenglycolmonomethyläther oder Dichloräthan, ausgeführt werden, wird aber vorzugsweise in Abwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt.

Die Verbindungen der Formel VII, worin R₂ von Wasserstoff verschieden ist, können z.B. aus einer Verbindung der Formel:



worin

R₁ und R₂ die obigen Bedeutungen haben mit der Bedingung, dass R₂ von Wasserstoff verschieden ist, hergestellt werden durch Umsetzung mit einem N-Halogensuccinimid, vorzugsweise N-Bromsuccinimid, in einem Lösungsmittel, wie Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur.

Die Verbindungen der Formel VII, worin R₂ Chlor oder Brom ist, können auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VII, worin R₂ für Wasserstoff steht, mit Sulfurylchlorid bzw. Pyridinium-bromid-perbromid umsetzt, wobei man eine Temperatur im Bereich von 0 bis 100 °C anwendet und als Lösungsmittel beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff oder Dichloräthan für die Umsetzung mit Sulfurylchlorid bzw. Pyridin für die Umsetzung mit Pyridinium-bromid-perbromid verwendet.

Die Verbindungen der Formel VIII können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VII, worin Y, das die obige Bedeutung hat, einen leicht aus-

tretenden Substituenten, z.B. Chlor oder Brom, darstellt, mit Kalium- oder Natriumacetat in Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und 100 °C umsetzt, so dass man das entsprechende Acetoxyderivat erhält, das seinerseits zum entsprechenden Alkohol VIII hydrolysiert wird, z.B. durch Behandlung mit 37%iger Salzsäure in Dioxan bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur.

Die Verbindungen der Formel XI können z.B. hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel:



worin

R₂ und R₁₀ die obigen Bedeutungen haben, wobei man die gleichen Versuchsbedingungen anwendet, wie sie oben für die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel IX und einer Verbindung der Formel X definiert wurden.

Die Verbindungen der Formel III, V, VI, IX, X und XII sind bekannte Verbindungen und können mittels herkömmlicher Verfahren hergestellt werden; in einigen Fällen sind sie im Handel erhältliche Produkte.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wirken auf den Magen-Darm-Trakt; insbesondere haben sie antihelkogene und gastrische antisekretorische Wirkung und sind daher in der Therapie brauchbar, z.B. zur Prophylaxe und Behandlung von Ulcus pepticum, beispielsweise Ulcus duodeni, ventriculi und oesophagi, und zur Hemmung der Magensäuresekretion. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind auch brauchbar zur Verringerung der unerwünschten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei der systemischen Verabreichung von antiinflammatorischen Inhibitoren der Prostaglandin-synthetase und können daher für diesen Zweck in Kombination mit denselben verwendet werden. Die antihelkogene Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen wird z.B. durch die Tatsache bewiesen, dass sie in dem Test der Hemmung von durch Beschränkung der Bewegungsfreiheit von Ratten hervorgerufenen Geschwüren nach der Methode von Bonfils et al [Thérapie (1960), 15, 1096; Jap. J. Pharmac. (1968), 18, 9] wirksam sind. Sechs männlichen Sprague-Dawley-Ratten (100 bis 120 g), die 24 Stunden lang nichts gefressen hatten, wurden für den Versuch verwendet. Ein quadratisches flexibles kleinmaschiges Drahtnetz wurde für die Immobilisierung verwendet, und 4 Stunden nach der Immobilisierung wurden die Ratten getötet, ihre Mägen entfernt und die Läsionen unter einem Präpariermikroskop gezählt. Die getesteten Verbindungen wurden eine Stunde vor der Immobilisierung per os (p.o.) verabreicht. Die folgende Tabelle I zeigt z.B. den bei dem obigen Test erhaltenen angenäherten ED₅₀-Wert der antihelkogenen Aktivität bei Ratten, der für eine der bevorzugten erfindungsgemässen Verbindungen nach oraler Verabreichung bestimmt wurde:

Tabelle I

Verbindung	Antihelkogene Aktivität p.o.
2-Phenyl-7- trans-[2- (3-pyridyl)-äthenyl]-5H- 1,3,4- thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on	ED ₅₀ = 3 mg/kg

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben auch gastrische antisekretorische Wirkung, wie z.B. durch die Tatsache bewiesen, dass sie sich nach intraduodener Verabrei-

chung bei der Hemmung der Magensaftsekretion bei Ratten nach der Methode von H. Shay et al [Gastroenter. (1945), 43, 5] als wirksam erwiesen. Die gastrische antisekretorische Wirkung wurde bei Ratten mittels der Pylorusligaturmethode bewertet. Sechs männliche Sprague-Dawley-Ratten (110 bis 130 g) wurden für jede Gruppe verwendet. 24 Stunden vor dem Test wurde den Ratten das Futter weggenommen, aber die Wasserzufuhr wurde aufrechterhalten. An dem Tag der Operation wurde der Pylorus unter leichter Äthernästhesie abgebunden. Die einzelnen Verbindungen wurden im Zeitpunkt der Ligatur intraduodenal (i.d.) injiziert. Vier Stunden nach der Ligatur wurden die Ratten getötet; die Magensekretion wurde gesammelt und 10 Minuten lang bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, worauf das Volumen ohne das Sediment bestimmt wurde. Die Menge der freien Salzsäure in dem Magensaft wurde durch Titration gegen 0,01-normales Natriumhydroxyd bis pH = 7,0 auf dem pH-Meter bestimmt. Eine der bevorzugten erfindungsgemässen Verbindungen mit gastrischer antisekretorischer Wirkung ist z.B. die Verbindung 2-(4-Methyl-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, die in dem obigen Test bei der Ratte nach intraduodenaler Verabreichung einen angenäherten ED₅₀-Wert von 50 mg/kg hat.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben auch antiinflammatorische Wirkung, wie z.B. durch die Tatsache bewiesen wird, dass sie nach oraler Verabreichung hemmend wirken auf A) die Ödembildung an der Hinterpfote von Ratten in Reaktion auf eine subplantare Injektion von Carrageenin nach der Methode von C.A. Winter et al (J. Pharmac. Exp. Therap. 1963, 141, 369) und P. Lence (Arch. Int. Pharmacodyn; 1962, 136, 237), und B) der Reversed Passive Arthus Reaction (RPAR) in der Rattenpfote, bewirkt durch die Wechselwirkung von Antigen und Antikörper, die zur Bildung eines präzipitierenden Immunkomplexes, gefolgt von der Fixierung von Komplement und der Ansammlung von polymorphkernigen Leukozyten an einem Brennpunkt, führt (D.K. Gemmell, J. Cottney und A.J. Lewis, Agents and Actions 9/1, S. 107, 1979).

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben auch analgetische Wirkung. Die analgetische Wirkung wurde z.B. bestimmt mit Hilfe des Phenylchinon-Tests bei Mäusen nach Siegmund [Siegmund et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 95, 729 (1957)]. Daher können die erfindungsgemässen Verbindungen in der Therapie zur Behandlung von entzündlichen Prozessen, z.B. rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis, und als Analgetika verwendet werden.

Als Beispiele von Verbindungen mit antiinflammatorischer und/oder analgetischer Aktivität können die folgenden genannt werden:

7-trans-(2-Phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on und
7-trans-[2-(4-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Im Hinblick auf ihren hohen therapeutischen Index können die erfindungsgemässen Verbindungen gefahrlos in der Medizin verwendet werden. Z.B. beträgt die angenäherte akute Toxizität (LD₅₀) der Verbindungen

7-trans-(2-Phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on,

2-Methyl-7-trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on,

7-trans-[2-(2,6-Dichlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on,

7-trans-[2-(3-Pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2a]-pyrimidin-5-on,

7-trans-[2-(4-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on,

2-Phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on und

2-(4-Methyl-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on

5 bei Mäusen, bestimmt durch einzelne Verabreichung zunehmender Dosierungen und gemessen am 7. Tag nach dem Tag der Behandlung, mehr als 800 mg/kg per os. Analoge Toxizitätsdaten wurden für die anderen erfindungsgemässen Verbindungen gefunden.

10 Die erfindungsgemässen Verbindungen können in einer Vielzahl von Dosierungsformen, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln, mit Zucker oder Filmen beschichteten Tabletten, flüssigen Lösungen oder Suspensionen, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, z.B. intramuskulär, 15 oder durch intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht werden.

Die Dosierungen hängen von dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten sowie dem Weg der Verabreichung ab; z.B. liegt die für die orale Verabreichung an erwachsene gewählte Dosierung im Bereiche von ca. 50 bis ca. 200 mg/Dosis, und zwar 1- bis 5-mal täglich.

Die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutische Präparate, die eine erfindungsgemässe Verbindung oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz derselben in Kombination 25 mit einem geeigneten Träger und/oder einem geeigneten Verdünnungsmittel enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate, die die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten, werden gewöhnlich nach herkömmlichen Methoden hergestellt und in einer pharmazeutisch geeigneten Form verabreicht.

Zum Beispiel können die festen oralen Formen zusammen mit dem Wirkstoff Verdünnungsmittel, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Maisstärke oder Kartoffelstärke, Gleitmittel, z.B. Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat und/oder Polyäthylenglykole, Bindemittel, z.B. Stärken, Gummiarabicums, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon, Sprengmittel, z.B. eine Stärke, Alginsäure, Alginate oder Natriumstärkeglykolat, schäumende Gemische, 40 Farbstoffe, Süßungsmittel, Netzmittel, wie Lecithin, Polysorbate und Laurylsulfate, und ganz allgemein nicht toxische und pharmakologisch unwirksame Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in herkömmlicher 45 Weise hergestellt werden, z.B. durch Mischen, Granulieren, Tablettieren, Überziehen mit Zucker oder Filmbeschichtungsprozesse. Die flüssigen Dispersionen für die orale Verabreichung können z.B. Sirupe, Emulsionen und Suspensionen sein. Die Sirupe können als Träger z.B. Saccharose oder 50 Saccharose mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten; insbesondere kann ein Sirup, der an Diabetespatienten verabreicht werden soll, als Träger nur solche Produkte enthalten, die entweder nicht zu Glucose metabolisierbar sind oder in sehr kleiner Menge zu Glucose metabolisierbar sind, z.B. Sorbit.

Die Suspensionen und die Emulsionen können als Träger z.B. einen natürlichen Gummi, Agar, Natriumalginat, Pectin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten. Die Suspensionen oder Lösungen für die intramuskuläre Injektion können zusammen mit dem Wirkstoff einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger, z.B. steriles Wasser, Olivenöl, Äthyloleat, Glycole, z.B. Propylenglycol, und gewünschtenfalls eine geeignete Menge Lidocainhydrochlorid enthalten. Die Lösungen für die intravenöse Injektion 65 oder Infusion können als Träger z.B. steriles Wasser enthalten oder vorzugsweise in Form von sterilen wässrigen isotonischen Kochsalzlösungen vorliegen.

Die Suppositorien können zusammen mit dem Wirkstoff

einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger, z.B. Kakao-
butter, Polyäthylenglycol, einen oberflächenaktiven Poly-
äthylensorbitanfettsäureester oder Lecithin enthalten.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, sollen sie
aber nicht beschränken.

Beispiel 1

5 g 2-Amino-1,3,4-thiadiazol wurden unter Rühren bei
100 °C 2 Stunden lang mit 12,3 g 4-Chlor-acetessigsäure-
äthylester in 25 g Polyphosphorsäure umgesetzt. Nach dem
Abkühlen mit Eiswasser und der Neutralisation mit 35%iger
Natronlauge wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Was-
ser neutral gewaschen, wobei 9 g 7-Chlormethyl-5H-
1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt
194 bis 196 °C erhalten wurden; diese wurden in 90 ml Aceto-
nitril unter Rühren bei Rückflusstemperatur 30 Stunden lang
mit 12,6 g Triphenylphosphin umgesetzt. Nach dem Abküh-
len wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Äthylacetat ge-
waschen, wobei 20,5 g (5-Oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-
pyrimidin-7-yl)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid vom
Schmelzpunkt 230 bis 240 °C unter Zersetzung erhalten wur-
den. Diese wurden in 60 ml Dimethylsulfoxyd suspendiert
und bei einer Temperatur von ca. 20 °C tropfenweise mit ei-
ner Lösung von 4,9 g Kalium-tert.-butylat in 40 ml Dime-
thylsulfoxyd behandelt. Die so erhaltene Lösung des Ylides
wurde dann bei Raumtemperatur 30 Minuten lang mit 5,5 g
Benzaldehyd umgesetzt. Nach Verdünnen mit Eiswasser
wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewa-
schen; durch Kristallisation aus einem Gemisch aus Methyl-
lenchlorid und Aceton erhielt man 4,4 g 7-trans-(2-Phenyl-
äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom
Schmelzpunkt 217 bis 219 °C.

N.M.R. (CDCl₃), δ, ppm: 6,39 (s) (1H, C-6-Proton), 6,90
(d) (1H, β-Äthenylproton), 7,30–7,67 (m) (5H, Phenylprotonen),
7,80 (d) (1H, α-Äthenylproton), 8,73 (s) (1H, C-2-Proton);
J_{H_αH_β} = 16 Hz.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen
hergestellt:

7-trans-[2-(2-Methyl-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 268–272 °C;
7-trans-[2-(3-Methyl-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 214–215 °C;
7-trans-[2-(4-Methyl-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 244–247 °C;
7-trans-[2-(2,5-Dimethyl-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2,4-Dimethyl-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2-Methoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on; Smp. 260–265 °C (Zers.);
7-trans-[2-(3-Methoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on; Smp. 211–212 °C;
7-trans-[2-(4-Methoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 219–221 °C;
7-trans-[2-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 235–245 °C (Zers.);
7-trans-[2-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2-Methoxy-3-äthoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-
1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-[4-(3-N,N-Dimethylamino-propoxy)-phenyl]-
äthenyl]-5H-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

7-trans-[2-(4-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 254–256 °C;
7-trans-[2-(3-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on; Smp. 227–229 °C;
7-trans-[2-(2-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 238–241 °C;
7-trans-[2-(4-Nitro-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2-Chlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(3-Chlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(4-Chlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 234–236 °C;
7-trans-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2,6-Dichlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 260–270 °C (Zers.);
7-trans-[2-(3,4-Dichlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und
7-trans-[2-(4-Acetoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 249–251 °C.

Beispiel 2

Durch Arbeiten gemäss Beispiel 1 unter Verwendung ge-
eigneter heterocyclischer Aldehyde anstelle von Benzaldehyd
wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

7-trans-[2-(3-Pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 245–253 °C (Zers.);
7-trans-[2-(4-Pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(6-Methyl-2-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2-Furyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-
pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(2-Methyl-5-thiazolyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
7-trans-[2-(1-Methyl-2-pyrrolyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 150–255 °C (Zers.);
7-trans-[2-(2-Thienyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 219–221 °C; und
7-trans-[2-(5-Methyl-2-furyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-
[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 3

9,4 g 2-Amino-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol wurden un-
ter Rühren bei 100 °C eine Stunde lang mit 15,8 g 4-Chlor-
acetessigsäureäthylester in 50 g Polyphosphorsäure umge-
setzt. Nach dem Abkühlen, dem Verdünnen mit Eiswasser
und der Neutralisation mit 35%iger Natronlauge wurde der
Niederschlag abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen,
wobei 12,4 g 7-Chlormethyl-2-methylthio-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 168 bis
169 °C erhalten wurden; diese wurden unter Rühren bei
Rückflusstemperatur 24 Stunden lang mit 14,4 g Triphenyl-
phosphin in 250 ml Acetonitril umgesetzt. Nach dem Abküh-
len wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Isopropyläther
gewaschen, wobei 24 g (2-Methylthio-5-oxo-5H-1,3,4-thiadi-
azolo-[3,2-a]-pyrimidin-7-yl)-methyl-triphenylphospho-
niumchlorid erhalten wurden. Diese wurden in 100 ml Dime-
thylsulfoxyd suspendiert und bei einer Temperatur von ca.
20 °C tropfenweise mit einer Lösung von 5 g Kalium-tert.-bu-
tylat in 80 ml Dimethylsulfoxyd behandelt. Die so erhaltene
Lösung des Ylides wurde dann bei Raumtemperatur 60 Mi-

nuten lang mit 4,65 g Benzaldehyd umgesetzt. Nach Verdünnen mit Eiswasser wurde der Niederschlag mit Äthylacetat extrahiert und die organische Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft; nach Reinigung über eine Siliciumdioxidsäule mit einem Gemisch aus Chloroform und Hexan erhielt man durch Kristallisation aus einem Gemisch aus Methylchlorid und Methanol 3,8 g 2-Methylthio-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 180 bis 182 °C.

N.M.R. (CDCl_3), δ , ppm: 2,82 (s) (3H, $-\text{SCH}_3$), 6,35 (s) (1H, C-6-Proton), 6,70 (d) (1H, β -Ätherylproton), 7,2–7,7 (m) (5H, Phenylprotonen), 7,70 (d) (1H, α -Ätherylproton); $J_{\text{HaH}\beta} = 16$ Hz.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-Äthylthio-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on und

2-Propylthio-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 4

Durch Arbeiten gemäss Beispiel 3 unter Verwendung geeigneter aromatischer oder heterocyclischer Aldehyde anstelle von Benzaldehyd wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-Benzylthio-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Benzylthio-7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 180–182 °C;

2-Benzylthio-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 179–181 °C;

2-Methylthio-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Methylthio-7- trans-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Benzylthio-7- trans-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Benzylthio-7- trans-[2-(2-thienyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-Methylthio-7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-[(4-Fluor-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-[(4-Methyl-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

1-[(4-Chlor-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-[(3-Methoxy-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-[(2,6-Dichlor-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-[(2,5-Dimethyl-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-[(4-Fluor-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-[(4-Methyl-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und

2-[(4-Chlor-benzyl)-thio]-7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 5

10 g 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol wurden unter Rühren bei 100 °C eine Stunde lang mit 18,6 g 4-Chlor-acetessigsäureäthylester in 100 g Polyphosphorsäure umgesetzt. Nach dem Abkühlen, dem Verdünnen mit Eiswasser und dem Neutralisieren mit 35%iger Natronlauge wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen; durch Kristallisation aus Methanol erhielt man 11,6 g 7-Chlorme-

thyl-2-phenyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 201 bis 202 °C, das unter Rühren bei Rückflusstemperatur 48 Stunden lang mit 12,4 g Triphenylphosphin in 500 ml Acetonitril umgesetzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Isopropyläther gewaschen, wobei 20 g (5-Oxo-2-phenyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-7-yl)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid vom Schmelzpunkt 295 bis 300 °C erhalten wurden; dieses wurde in 100 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und bei einer Temperatur von ca. 20 °C tropfenweise mit einer Lösung von 5 g Kalium-tert.-butylat in 100 ml Dimethylsulfoxid behandelt. Die so erhaltene Lösung des Ylides wurde dann bei Raumtemperatur 90 Minuten lang mit 4,55 g Benzaldehyd umgesetzt. Nach Verdünnen mit Eiswasser wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen; durch Kristallisation aus Methanol erhielt man 5,1 g 2-Phenyl-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 217 bis 219 °C.

N.M.R. (CDCl_3), δ , ppm: 6,34 (s) (1H, C-6-Proton), 6,82 (d) (1H, β -Ätherylproton), 7,58 (d) (1H, α -Ätherylproton), 7,12–7,98 (m) (10H, Phenylprotonen); $J_{\text{HaH}\beta} = 16$ Hz.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(4-Methyl-phenyl)-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(3-Methoxy-phenyl)-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(4-Methoxy-phenyl)-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(3-Chlor-phenyl)-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(4-Chlor-phenyl)-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on und

2-(2-Chlor-phenyl)-7- trans-(2-phenyl-ätheryl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 6

6,3 g (5-Oxo-2-phenyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-7-yl)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid, das gemäss Beispiel 5 hergestellt worden war, wurden in 20 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und bei einer Temperatur von ca. 25 °C tropfenweise mit einer Lösung von 1,6 g Kalium-tert.-butylat in 40 ml Dimethylsulfoxid behandelt. Die so erhaltene Lösung des Ylides wurde dann bei Raumtemperatur 10 Minuten lang mit 1,5 g 3-Pyridincarboxaldehyd umgesetzt. Nach dem Verdünnen mit Eiswasser, das Natriumdihydrogenphosphat enthielt, wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen; durch Kristallisation aus Methanol erhielt man 2 g 2-Phenyl-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 279 bis 282 °C.

N.M.R. CDCl_3 - CF_3COOD), δ , ppm: 7,02 (s) (1H, C-6-Proton), 7,48 (d) (1H, β -Ätherylproton), 7,66 (m) (3H) und 7,95 (m) (2H) (Phenylprotonen), 7,9–8,2 (m) (3H, α -Ätherylproton, C-4- und C-5-Pyridylprotonen), 8,83 (bd) (1H, C-6-Pyridylproton), 9,10 (bs) (1H, C-2-Pyridylproton).

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(4-Methyl-phenyl)-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 244–246 °C;

2-(3-Methyl-phenyl)-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(2-Methyl-phenyl)-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(4-Methoxy-phenyl)-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 258–261 °C;

2-(3-Methoxy-phenyl)-7- trans-[2-(3-pyridyl)-ätheryl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(2-Methoxy-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(4-Chlor-phenyl) -7-trans-[2,(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 273–274 °C;
 2-(3-Chlor-phenyl) -7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(2-Chlor-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(4-Fluor-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 272–273 °C;
 2-(3-Fluor-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(2-Fluor-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(2,4-Dichlor-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(3,4-Dichlor-phenyl) -7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(4-Nitro-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 175–178 °C;
 2-(3-Nitro-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(2-Nitro-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(3-N,N-Dimethylamino-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(4-N,N-Dimethylamino-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(4-Hydroxy-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(3-Hydroxy-phenyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(2-Thienyl) -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 308–310 °C;
 2-Phenyl -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Phenyl -7- trans-[2-(4-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 245–246 °C;
 2-Phenyl -7- trans-[2-(6-methyl-2- pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 250–251 °C;
 2-(4-Fluor-phenyl) -7- trans-[2-(2-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-(4-Fluor-phenyl) -7- trans-[2-(4-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on; und
 2-(4-Fluor-phenyl) -7- trans-[2-(6-methyl-2- pyridyl)-äthenyl]-5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on.

Beispiel 7

Durch Arbeiten gemäss den Beispielen 1 und 2, ausgehend von geeigneten substituierten 7-Chlormethyl -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-onen, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-Methyl -7- trans-(2-phenyl-äthenyl) -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 196–198 °C;
 2-Methyl -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 261–264 °C;
 2-Methyl -7- trans-[2-(2,6-dichlor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Äthyl -7- trans-(2-phenyl-äthenyl) -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Methoxymethyl -7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 191–193 °C;
 2-Methoxymethyl -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Trifluormethyl -7- trans-[2-phenyl-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Äthoxymethyl -7- trans-[2-phenyl-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;

2-Äthoxymethyl -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Methoxymethyl -7- trans-(2-phenyl-äthenyl) -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Trifluormethyl -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Äthyl -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Methyl -7- trans-[2-(1-methyl-2- pyrrolyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Methoxymethyl -7- trans-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Chlor -7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Chlor -7- trans-[2-(3-fluor-phenyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Chlor -7- trans-[2-(2-fluor-phenyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Chlor -7- trans-[2-(4-chlor-phenyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Chlor -7- trans-[2-(3-chlor-phenyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Chlor -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;
 2-Chlor -7- trans-[2-(2-thienyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on; und
 2-Chlor -7- trans-(2-phenyl-äthenyl) -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on.

30

Beispiel 8

10 g 7-Chlormethyl -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a]-pyrimidin-5-on, die gemäss Beispiel 1 hergestellt worden waren, wurden unter Rühren bei 60 °C 2 Stunden lang mit 7,5 g Sul-
 furylchlorid in 150 ml Dichloräthan umgesetzt. Nach dem
 Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert, dann in 500 ml
 Wasser suspendiert und durch Behandlung mit 35%iger Natronlauge neutralisiert. Durch Filtrieren und mehrfaches Waschen mit Wasser erhielt man 7,5 g 6-Chlor -7- chlormethyl -
 5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 193 bis 195 °C, das unter Rühren bei Rückflusstemperatur 20 Stunden lang mit 9,1 g Triphenylphosphin in 125 ml Acetonitril umgesetzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Äthylacetat gewaschen, wo-
 bei 16 g (6-Chlor -5- oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-7-yl)-methyl-triphenylphosphoniumchlorid erhalten wurden; diese wurden in 60 ml Dimethylsulfoxyd suspendiert und bei einer Temperatur von ca. 20 °C tropfenweise mit einer Lösung von 3,6 g Kalium-tert.-butylat in 30 ml Dimethylsulfoxyd behandelt. Die so erhaltene Lösung des Ylides wurde dann bei 80 °C 8 Stunden lang mit 6 g Benzaldehyd umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Eiswasser verdünnt und der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Durch Kristallisation aus einem Gemisch von Chloroform und Äthanol erhielt man 3,4 g 6-Chlor-7-trans-(2-phenyl-äthenyl) -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 265 bis 270 °C unter Zersetzung.

N.M.R. (CF₃COOD), δ, ppm: 7,45 (m) (3H, C-3-, C-4- und C-5-Phenylprotonen), 7,53 (d) (1H, β-Äthenylproton), 7,66 (dd) (2H, C-2- und C-6-Phenylprotonen), 8,05 (d) (1H, α-Äthenylproton), 9,02 (s) (1H, C-2-Proton); J_{HaHβ} = 16 Hz.

In analoger Weise wurden unter Verwendung geeigneter Aldehyde die folgenden Verbindungen hergestellt:
 6-Chlor -7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl] -5H- 1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on, Smp. 225–230 °C (Zers.);
 6-Chlor -7- trans-[2-(2,6-dichlor-phenyl)-äthenyl] -5H-1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on;

6-Chlor-7- trans-[2-(2-thienyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-7- trans-[2-(2-methyl-5- thiazolyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-7- trans-[2-(1-methyl-2- pyrrolyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und
 6-Chlor-7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 9

Durch Arbeiten gemäss Beispiel 8, ausgehend von geeigneten substituierten 7-Chlormethyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-onen, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2,6-Dichlor-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2- methyl-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-äthyl-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-äthyl-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-phenyl-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-methylthio-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-methoxymethyl-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 2-Benzylthio-6-chlor-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-methyl-7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-phenyl-7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 297–299 °C;
 2,6-Dichlor-7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;
 6-Chlor-2-(4-fluor-phenyl)-7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und
 2-Benzylthio-6-chlor-7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 10

10 g 7-Chlormethyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, das gemäss Beispiel 1 hergestellt worden war, wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur 20 Stunden lang mit 10 g wasserfreiem Kaliumacetat umgesetzt. Nach Verdünnen mit Eiswasser wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen, wobei 9,7 g 7-Acetoxyethyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on erhalten wurden, die durch Behandlung mit 50 ml 37%iger Salzsäure in 100 ml Dioxan unter Rühren bei Raumtemperatur während 2 Stunden hydrolysiert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Aceton verdünnt und der Niederschlag abfiltriert und dann mit wässrigem Dinatriumhydrogenphosphat behandelt; durch Filtration und Neutralwaschen mit Wasser erhielt man 6,2 g 7-Hydroxyethyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on. Dieses wurde unter Rühren bei Raumtemperatur in Gegenwart von 1 ml Trifluoressigsäure und 1,71 ml Pyridin 20 Stunden lang mit 14,4 g Dicyclohexylcarbodiimid in 90 ml Benzol und 25 ml Dimethylsulfoxid umgesetzt. Nach Behandeln mit 3,1 g Oxalsäure-dihydrat bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag von Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die organische Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft; der Rückstand wurde über eine Siliciumdioxid-Säule unter Verwendung eines Gemisches von Chloroform und Äthylacetat im Verhältnis 95:5 als Eluierungsmittel gereinigt. Die so erhaltenen 2,5 g 7-Formyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-

[3,2-a]-pyrimidin-5-on wurden in 40 ml Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur 22 Stunden lang mit dem Ylid umgesetzt, das durch Behandlung von 2,94 g Triphenylphosphonium-benzylchlorid mit 0,43 g 50%igem Natriumhydrid hergestellt worden war. Nach Verdünnen mit Eiswasser wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen; durch Kristallisation aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Äthanol erhielt man 2,1 g 7-trans-(2-Phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 216 bis 218 °C.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

7-trans-[2-(4-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 254–256 °C;
 2-Phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 279–282 °C;
 2-(4-Fluor-phenyl)-7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, Smp. 272–273 °C;
 2-Chlor-7- trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und
 2-Chlor-7- trans-[2-(4-fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 11

10 g 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol wurden unter Rühren bei 100 °C 2 Stunden lang mit 18,6 g 2-Chloracetessigsäureäthylester in 100 g Polyphosphorsäure umgesetzt. Nach dem Abkühlen, dem Verdünnen mit Eiswasser und dem Neutralisieren mit 35%iger Natronlauge wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen; durch Kristallisation aus Isopropylalkohol erhielt man 16,9 g 6-Chlor-7-methyl-2-phenyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, die bei Rückflusstemperatur 32 Stunden lang mit 10,9 g in einzelnen Portionen zugegebenem N-Brom-succinimid in 200 ml Benzol umgesetzt wurden. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt und mit wässrigem Natriumbicarbonat und dann mit Wasser behandelt; die abgetrennte organische Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert, wobei man 12,3 g 7-Brommethyl-6-chlor-2-phenyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on erhielt. Dieses wurde bei Rückflusstemperatur 4 Stunden lang mit 8,6 g Triphenylphosphin in 700 ml Acetonitril umgesetzt. Nach dem Abkühlen und dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Äthylacetat gereinigt und ergab 17,6 g (6-Chlor-5-oxo-2-phenyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-7-yl)-methyl-triphenylphosphoniumbromid, das unter Rühren bei Raumtemperatur mit wässrigem Natriumbicarbonat behandelt wurde, wobei ein Niederschlag von (6-Chlor-5-oxo-2-phenyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-7-yl)-methyl-triphenylphosphoran erhalten wurde. Diese Verbindung wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. 15,1 g der so erhaltenen Verbindung wurden in 600 ml Dichloräthan suspendiert und bei Rückflusstemperatur 3 Stunden lang mit 2,6 g 3-Pyridin-carboxaldehyd umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde die organische Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft; der Rückstand wurde über eine Siliciumdioxid-Säule unter Verwendung eines Gemisches von Chloroform und Methanol im Verhältnis 98:2 als Eluierungsmittel gereinigt. Durch Kristallisation des gewonnenen Produktes aus einem Gemisch aus Methylenchlorid und Äthylacetat erhielt man 5,4 g 6-Chlor-2-phenyl-7- trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 297 bis 299 °C.

N.M.R. (CDCl₃-CF₃COOD), δ, ppm: 7,4–8,2 (m) (8H, α- und β-Äthenylprotonen; Phenylprotonen; C-5-Pyridylpro-

ton), 8,80 (d) (2H, C-4- und C-6-Pyridylprotonen), 9,11 (bs) (1H, C-2-Pyridylproton).

In analoger Weise wurden, ausgehend von geeigneten in 6-Stellung substituierten 7-Methyl-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-onen, die folgenden Verbindungen erhalten;

6-Fluor-2-phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Fluor-2-(4-fluor-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Methoxy-7-trans-[2-(4-fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Methoxy-2-phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Methoxy-2-(4-fluor-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Acetoxy-2-phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Acetoxy-2-(4-fluor-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Fluor-7-trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

6-Acetoxy-7-trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und

6-Methoxy-7-trans-(2-phenyl-äthenyl)-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 12

5,7 g 2-(4-Nitro-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on wurden unter Rühren bei 60 °C 4 Stunden lang mit 33,7 g SnCl₂·2H₂O in 25 ml 37%iger Salzsäure und 80 ml Essigsäure umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen und dann unter Rühren in 2-normaler Natronlauge suspendiert; das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und dann aus einem Gemisch aus Chloroform und Äthanol kristallisiert, wobei 2,8 g 2-(4-Amino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 322 bis 325 °C erhalten wurden.

N.M.R. (DMSO d₆), δ, ppm: 6,16 (bs) (2H, -NH₂), 6,42 (s) (1H, C-6-Proton), 6,65 (bd) (2H, C-3- und C-5-Phenylprotonen), 7,32 (d) (1H, β-Äthenylproton), 7,43 (dd) (1H, C-5-Pyridylproton), 7,60 (bd) (2H, C-2- und C-6-Phenylprotonen), 7,72 (d) (1H, α-Äthenylproton), 8,11 (ddd) (1H, C-4-Pyridylproton), 8,50 (dd) (1H, C-Pyridylproton), 8,83 (d) (1H, C-2-Pyridylproton).

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

2-(3-Amino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

2-(2-Amino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und

7-trans-[2-(4-Amino-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 13

1 g 2-(4-Amino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on wurde bei 140 °C 13 Stunden lang mit 4 ml Essigsäureanhydrid und 4 ml Pyridin in 25 ml Dimethylformamid umgesetzt. Durch Verdünnen mit Eiswasser erhielt man einen Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde; durch Kristallisation aus einem Gemisch von Dimethylformamid und Äthanol erhielt man 0,85 g 2-(4-Acetylamino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 380 bis 383 °C.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(3-Acetylamino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on;

5-(2-Acetylamino-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on; und

7-trans-[2-(4-Acetylamino-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 14

10 1 g 7-trans-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden lang mit 2 ml Essigsäureanhydrid in 4 ml Pyridin umgesetzt. Durch Verdünnen mit Eiswasser erhielt man einen Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde; durch Kristallisation aus Methanol erhielt man 0,78 g 7-trans-[2-(4-Acetoxy-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on vom Schmelzpunkt 249 bis 251 °C.

20 In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(3-Acetoxy-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on und

2-(4-Acetoxy-phenyl)-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on.

Beispiel 15

Eine Lösung von 2 g 2-Phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on in 200 ml Dioxan wurde bei Raumtemperatur mit der stöchiometrischen Menge gasförmigem Chlorwasserstoff behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen und ergab 1,9 g 2-Phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 260 °C unter Zersetzung.

In analoger Weise wurden die Hydrochloride der in den Beispielen 1 bis 14 erhaltenen Verbindungen hergestellt.

Beispiel 16

Tabletten, die je 200 mg wogen und 100 mg Wirksubstanz enthielten, wurden folgendermassen hergestellt:

45 *Zusammensetzung* für 10 000 Tabletten)

2-Phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on	1000 g
Lactose	710 g
Maisstärke	237,5 g
50 Talkumpulver	37,5 g
Magnesiumstearat	15 g

Das 2-Phenyl-7-trans-[2-(3-pyridyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, die Lactose und die Hälfte der Maisstärke werden gemischt; das Gemisch wird dann durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,5 mm gepresst. 18 g Maisstärke werden in 180 ml warmem Wasser suspendiert. Die resultierende Paste wird zum Granulieren des Pulvers verwendet. Das Granulat wird getrocknet und auf einem Sieb mit einer Maschenweite von 1,4 mm zerkleinert. Dann werden die restliche Menge der Stärke, das Talkum und das Magnesiumstearat zugesetzt, sorgfältig gemischt und unter Verwendung von Stempeln mit 8 mm Durchmesser zu Tabletten verarbeitet.

Beispiel 17

Tabletten, die je 200 mg wogen und 100 mg Wirksubstanz enthielten, wurden folgendermassen hergestellt:

Zusammensetzung für 10 000 Tabletten)

7-trans- [2- (4-Fluor-phenyl) -äthenyl] -5H-

1,3,4-thiadiazolo- [3,2-a] -pyrimidin-5-on

Lactose

Maisstärke

Talkumpulver

Magnesiumstearat

1000 g

710 g

237,5 g

37,5 g

15 g

Das 7-trans-[-[2-(4-Fluor-phenyl)-äthenyl]-5H-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidin-5-on, die Lactose und die Hälfte der Maisstärke werden gemischt. Das Gemisch wird

dann durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,5 mm gepresst. 18 g Maisstärke werden in 180 ml warmem Wasser suspendiert.

Die resultierende Paste wird zum Granulieren des Pulvers verwendet. Das Granulat wird getrocknet und auf einem Sieb mit einer Maschenweite von 1,4 mm zerkleinert. Dann werden die restliche Menge der Stärke, das Talkum und das Magnesiumstearat zugesetzt, sorgfältig gemischt und unter Verwendung von Stempeln von 8 mm Durchmesser zu Tabletten verarbeitet.

10