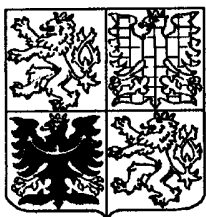


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 25.03.94
(32) 01.04.93
(31) 93/4310699
(33) DE
(40) 15.12.94

(21) 705-94

(13) A3

5(51)

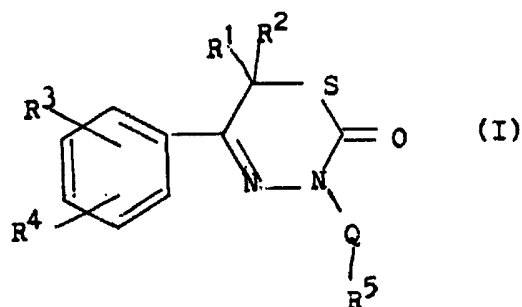
C 07 D 285/18
C 07 D 417/06
A 61 K 31/54

(71) Merck Patent Gesellschaft Mit Beschränkter Haftung,
Darmstadt, DE;

(72) Jonas Rochus, Darmstadt, DE;
Klockow Michael, Darmstadt, DE;
Schliep Hans-Jochen, Darmstadt, DE;
Wolf Michael, Darmstadt, DE;

(54) Thiadiazinony

(57) Thiadiazinony vzorce I vykazující fosfordiesterasu potlačující účinnost jsou vhodné pro potírání kardiovaskulárních a astmatických onemocnění.

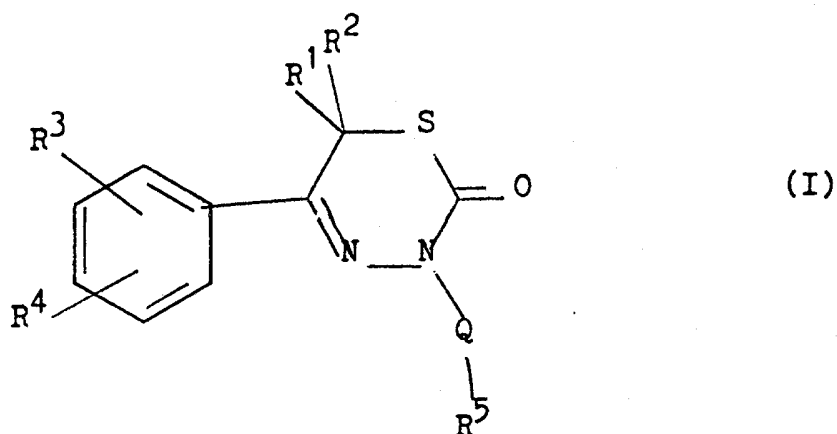


Thiadiazinony

Oblast techniky

Pril.	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	25. III 94	DOŠLO	017853	z.j.
-------	-------------------------------------	------------	-------	--------	------

Vynález se týká thiadiazinonových derivátů obecného vzorce I



kde

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy H nebo A,

R^3 a R^4 znamenají vždy nezávisle na sobě -OH, -OA, -S-A, -SO-A, -SO₂-A, Hal, methylenedioxy, cykloalkyloxy se 3 až 7 atomy uhlíku nebo $O-C_mH_{2m+1-k}F_k$,

R^5 znamená $-NR^6R^7$ nebo $-N(CH_2)_n$, kde může být jedna

skupina CH_2 také nahrazena kyslíkem

R^6 a R^7 nezávisle na sobě jsou H nebo A,

Q znamená alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku,

A znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal znamená F, Cl, Br nebo I

m znamená 1,2,3,4,5 nebo 6,
n znamená 3,4,5 nebo 6 a
k znamená 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12 nebo 13,
a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Thiadiazinony jsou známy například z DE 3719031A1.

Vynález řeší úlohu nalézt nové sloučeniny s cennými vlastnostmi, zejména takové, které mohou být použity pro výrobu léčiv.

Bylo nalezeno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují cenné farmakologické vlastnosti a mimoto dobrou snášenlivost.

Zejména vykazují potlačování fosfodiesterasy a mohou být použity pro léčbu respiračních chorob. Antiastmatická účinnost může být například stanovena metodou podle T.Olssona, Acta allergologica 26, 438-447 (1971). Dále sloučeniny vykazují cerebroprotektivní účinnost a mají jak antidepresivní tak antiflogistické vlastnosti.

Mohou být použity pro léčbu poruch paměti, jsou pozitivně inotropně i vasodilatačně účinné. Substance napomáhají tak prokrvení.

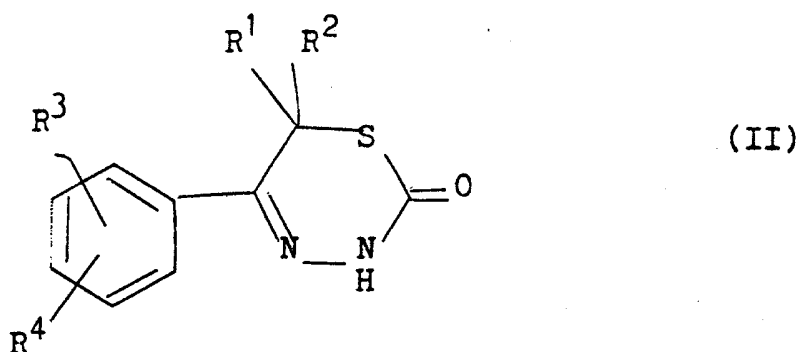
Vasodilatační účinnost a vliv na srdce může být například prokázána na narkotizovaných nebo bdících psech, kočkách, opicích nebo morčatech, pozitivní inotropní účinnost také na izolovaných srdečních preparátech (např. předsín, papírní sval nebo perfundované celé srdce) krys, morčat, koček, psů, například metodami, které jsou popsány v Arzneimittelforschung, sv.31 (I), č.1a(1981), str.141 až 170, nebo Schliepman a spol. v 9. International Congress of Pharmacol., Londýn, abstrakty přednášek 9B.

Mimoto vykazují substance antialergické vlastnosti.

Sloučeniny mohou být proto použity jako účinné složky léčiv v humánní i veterinární medicíně. Dále je možno je použít k výrobě dalších účinných složek léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu tedy jsou sloučeniny obecného vzorce I a způsob jejich výroby, který se vyznačuje tím, že sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají uvedené významy, se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

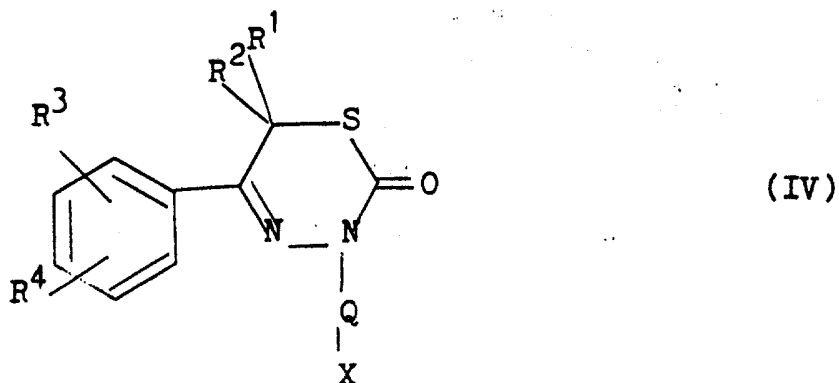


kde

R^5 a Q mají již definované významy a

X znamená Cl, Br, OH nebo reakce schopnou esterifikovanou OH-skupinu,

nebo se sloučenina obecného vzorce IV



kde

$R^1, R^2, R^3, R^4,$

Q a X mají již definované významy,

nechá reagovat s aminem obecného vzorce V



kde

R^6 a R^7 mají již definované významy,

nebo aminem obecného vzorce VI



kde jedna CH_2 -skupina může také být nahrazena O,

n má již definovaný význam,

nebo se sloučenina, která odpovídá vzorci I, ale místo R^5 obsahuje primární nebo sekundární aminoskupinu, běžným způsobem alkyleuje,

a/nebo se popřípadě sloučenina, která odpovídá vzorci I, a avšak místo R^3 a/nebo R^4 obsahuje jednu nebo dvě volné OH-skupiny, zpracuje se sloučeninou vzorce R^3-X popř. R^4-X , kde R^3 , R^4 a X mají již definované významy, a/nebo se báze obecného vzorce I zpracováním s kyselinou převede na svoji sůl.

Zbytky R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Q a X jakož i parametry m , n a k , mají u vzorců I,II,III,IV, V a VI již uvedené významy, pokud v popise není uvedeno jinak.

Ve vzorcích je alkyl výhodně nerozvětvený, má výhodně 1,2,3 nebo 4 C-atomy a výhodně znamená methyl, dále výhodný je ethyl nebo propyl a isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, ale také n-pentyl nebo isopentyl.

Alkoxy je výhodně nerozvětvený, má výhodně 1,2 nebo 3 C-atomy a výhodně znamená methoxy, dále výhodně je ethoxy nebo propoxy, dále např. isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek.butoxy, terc.butoxy, pentoxy nebo isopentoxy.

Alkylen je výhodně nerozvětvený a znamená výhodně methylen nebo butylen, zvláště výhodně ethylen a propylén.

Zbytky R^1 a R^2 znamenají výhodně jeden H zatímco druhý výhodně znamená propyl nebo butyl, zejména výhodně ale ethyl nebo methyl;

Zbytky R^3 a R^4 mohou být stejné nebo rozdílné a výhodně se nacházejí v poloze 3 nebo 4 fenylových kruhů. Nezávisle na sobě například znamenají hydroxy, $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CH_3$, F, Cl, Br nebo I nebo společně methylen-dioxy. Zvláště výhodně však znamenají methoxy, ethoxy, propoxy nebo ale také fluor-, difluor-, trifluormethoxy-, 1-fluor-, 2-fluor, 1,2-difluor, 2,2-difluor-, 1,2,2-trifluor- nebo 2,2,2-trifluorethoxy.

Zbytek R^5 znamená výhodně methylamino, dimethylamino, ethylamino, methylethylamino, diethylamino nebo pyrrolidino, piperidino nebo morfolino, zatímco m a k znamenají výhodně vždy 1,2 nebo 3 a n znamená výhodně 4 nebo 5, přičemž jedna CH_2 -skupina může být nahrazena O.

Podstatou vynálezu jsou zejména ty sloučeniny vzorce I, ve kterých alespoň jeden z uvedených zbytků má jeden z uvedených výhodných významů. Některé výhodné skupiny sloučenin mohou být vyjádřeny následujícími částečnými vzorci Ia až If, které odpovídají vzorci I a kde blíže neoznačené zbytky mají význam uvedený u vzorce I, kde však

v Ia R^3 a R^4 se nalézají v poloze 3- popř. 4 fenylového kruhu a

R^1 znamená H,
 R^2 znamená H nebo alkyl,
 R^3 znamená OA,

v Ib se nachází R^3 a R^4 v poloze 3 popř. 4 fenylového kruhu a

R^1 znamená H,
 R^2 znamená methyl nebo ethyl,
 R^3 a R^4 znamenají vždy OA,

v Ic R^3 a R^4 se nacházejí v poloze 3 popř. 4 fenylového kruhu a

R^1 znamená H,
 R^2 znamená methyl nebo ethyl,
 R^3 znamená OA,

R^4 znamená mono-, di- nebo trifluoralkoxy,

v Id jsou R^3 a R^4 v poloze 3 popř. 4 fenylového kruhu a

R^1 znamená H,

R^2 znamená methyl nebo ethyl,

R^3 znamená OA,

v Ie jsou R^3 a R^4 v poloze 3- popř. 4- fenylového kruhu a

R^1 znamená H,

R^2 znamená methyl nebo ethyl,

R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy OA nebo mono-,
di- nebo trifluoralkoxy a

R^5 -Q znamená 3-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl,
3-methylaminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-ethylamino-
propyl nebo 2-ethylaminoethyl,

v If jsou R^3 a R^4 v poloze 3- popř. 4 fenylového kruhu a

R^1 znamená H,

R^2 znamená methyl nebo ethyl,

R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy OA nebo mono-,
di- nebo trifluoralkoxy a

R^5 -Q znamená pyrrolidinoethyl, pyrrolidinopropyl, pipe-
ridinoethyl, piperidinopropyl, morfolinoethyl nebo
morfolinopropyl.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit převážně
o sobě známými metodami, které jsou popsány v literatuře
(např. ve standardních pracech jako je Houben-Weyl, Metho-
den der Organischen Chemie, Göerg-Thieme-Verlag, Stutt-
gart) a sice za reakčních podmínek, které jsou pro uvedené

reakce známé a vhodné. Je ale také možno použít o sobě známých, zde blíže neuvedených variant přípravy.

Ve sloučeninách obecného vzorce II mají R^1 , R^2 , R^3 a R^4 uvedené významy, zejména ty, které jsou uváděny jako výhodné.

Ve sloučeninách obecného vzorce III představuje R^5 -Q výhodně methylamino-, dimethylamino-, ethylamino-, diethylamino-, ethylmethylaminopropyl- nebo ethyl popř. pyrrolidino-, piperidino- nebo morfolinyethyl nebo -propyl, zatímco X znamená Cl, Br, OH nebo reakce schopnou esterifikovanou OH-skupinu. V případě, že X znamená reakce schopnou esterifikovanou OH-skupinu, je jí výhodně alkylsulfonyloxy s 1 až 6 C-atomy, např. methansulfonyloxy nebo arylsulfonyloxy se 6 -10 atomy uhlíku, např. benzen-, p-toluen- nebo 1- nebo 2-naftalensulfonyloxy.

Výchozí látky se mohou, je-li to žádoucí, také připravit in situ, to znamená, že se z reakční směsi neizolují, ale použijí se přímo dále pro reakci na sloučeniny vzorce I. Naopak je možno reakci provádět ve stupních, přičemž je možno izolovat další meziprodukty.

Výchozí látky vzorců II a III jsou částečně známé. Pokud nejsou známé, je možno je vyrobit o sobě známými metodami.

Thiazinony vzorce II a jejich výroba jsou např. popsány v německé patentové přihlášce P 4134893.

Sloučeniny vzorce III mohou být například vyrobeny reakcí vhodných dihalogenalkanů s odpovídajícími primárními nebo sekundárními aminy. Dále je možno z odpovídajících aminoalkanů připravit funkční skupiny X anti-Markownikovou adicí HX na dvojnou vazbu (X = halogen). Je možné

jestliže se vychází z odpovídajících aminoalkoholů, známými reakcemi, tyto esterifikovat, za vzniku například reakceschopných sloučenin s alkylsulfonyloxy- nebo arylsulfonyloxyskupinami, jako např. na odpovídající mesyláty nebo tosyláty.

Podrobně se reakce thiadiazinonu vzorce II se sloučeninami vzorce III provádí za přítomnosti nebo nepřítomnosti inertního rozpouštědla při teplotách mezi asi -20 a asi $+150$ °C, výhodně mezi 20 a 100 °C. Jako rozpouštědla jsou například vhodné uhlovodíky jako je benzen, toluen, xylen nebo mesitylen, halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, trichlorethylen nebo chlorbenzen, alkoholy jako methanol, ethanol nebo isopropanol, glykoly a glykolether jako je ethylenglykol, diethylenglykol, 2-methoxyethanol, nitrily jako je acetonitril, ethery jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy jako dimethylformamid (DMF), sulfoxidy jako dimethylsulfoxid. Jsou také vhodné směsi těchto rozpouštědel.

Dále je možno sloučeninu obecného vzorce I vyrobit tak, že se sloučenina vzorce IV, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q a X mají již uvedený význam, nechá reagovat s aminem vzorce V nebo VI.

Sloučeniny vzorce IV mohou být také připraveny alkyací thiadiazinonů vzorce II o sobě známými a odborníkovi zřejmými metodami, kde aminy vzorců V a VI obvykle představují známé sloučeniny, které jsou obchodně dostupné.

Dále je možno obvyklým způsobem alkylovat sloučeninu, která odpovídá vzorci I, ale místo R^5 obsahuje primární nebo sekundární aminoskupinu.

Rovněž je možno sloučeninu, která odpovídá vzorci I, ale místo R^3 a/nebo R^4 obsahuje jednu nebo dvě volné OH skupiny, nechat reagovat se sloučeninou vzorce R^3-X popř. R^4-X , kde R^3 , R^4 a X mají výše definované významy. Etherifikace OH-skupin se provádí o sobě známými metodami, které jsou popsány ve standardních pracech chemické literatury (např. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart nebo v Organic Reactions, John Wiley and Sons Inc., New York), a sice za reakčních podmínek, které jsou známy pro uvedené reakce a jsou pro ně vhodné. Je také přitom možno použít o sobě známých, ale zde blíže nepopsaných variant způsobu.

Získaná báze vzorce I může být kyselinou převedena na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Pro tuto reakci jsou vhodné kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Mohou být použity anorganické kyseliny např. kyselina sírová, halogenovodíkové kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny jako je kyselina orthofosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfaminová, dále organické kyseliny, konkrétněji alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jedno nebo vícesytné karboxylové, sulfonové nebo kyseliny, obsahující síru jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina pivalová, kyselina diethyloctová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina pimelová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 2-fenylpropionová, kyselina citronová, kyselina glukonová, kyselina askorbová, kyselina nikotinová, kyselina izonikotinová, methan- nebo ethansulfonová kyselina, 2-hydroxyethansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, naftalenmono- a disulfonové kyseliny, kyselina laurylsírová.

Volné báze obecného vzorce I mohou být, je-li to žádoucí, uvolněny ze svých solí zpracováním se silnými bázemi jako je hydroxid sodný nebo draselný, uhličitán sodný nebo draselný,

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat jedno nebo více center asymetrie. V tomto případě jsou obvykle v racemické formě. Získané racemáty mohou být rozděleny o sobě známými mechanickými nebo chemickými metodami. Výhodně se z racemické směsi reakcí s opticky aktivním dělicím prostředkem vytvoří diastereomery.

Přirozeně je rovněž možné získat opticky aktivní sloučeniny vzorce I podle výše popsaných metod, kde se použijí výchozí látky, které již jsou opticky aktivní.

Podstatou vynálezu je dále použití sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí pro výrobu farmaceutických přípravků, zejména nechemickým způsobem. V nich se používají spolu s alespoň jednou pevnou, kapalnou a/nebo polokapalnou nosičovou nebo pomocnou látkou a popřípadě v kombinaci s jednou nebo více dalšími účinnými látkami ve vhodné dávkové formě

Podstatou vynálezu jsou dále prostředky, zejména farmaceutické přípravky, obsahující alespoň jednu sloučeninu vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné sole.

Přípravky mohou být používány jako léčiva v humánní nebo veterinární medicíně. Jako nosiče přicházejí v úvahu organické nebo anorganické substance, které jsou vhodné pro enterální (např. orální), parenterální nebo topické aplikace a nereagují s novými sloučeninami, například voda, rostlinné oleje, benzylalkohol, polyethylenglykol, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty jako je laktoza nebo škroby, stearát hořečnatý, talek, vazelina. Pro

orální podání slouží zejména tablety, dražé, kapsle, sirup, šťávy nebo kapky, k rektálnímu použití čípky, k parenterálnímu použití roztoky, výhodně olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití soli, krémy nebo pudry. Nové sloučeniny mohou být také lyofilizovány a získané lyofilizáty např. použity pro výrobu injekčních preparátů. Uvedené přípravky mohou být sterilizovány a/nebo obsahovat pomocné látky jako kluzná, konzervační, stabilizační a/nebo zesilující činidla, emulgátory, soli pro ovlivnění osmotického tlaku, pufrovací substance, barviva, chuťové a/nebo aromatické látky. Mohou, je-li to žádoucí, obsahovat také jednu nebo více dalších účinných látek, např. jeden nebo více vitaminů.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity pro potírání chorob, zejména astmatických chorob a srdeční insuficience jakož i při terapeutickém ošetřování lidského nebo zvířecího těla.

Substance podle vynálezu se přitom obvykle podávají analogicky známým pozitivně inotropním účinným substancím, jako je např. Amrinon^R, nebo antiastmatikům jako je např. Atrovent^R, výhodně v dávkách mezi asi 1 a 100 mg, zejména mezi 2 a 20 mg na dávkovou jednotku. Denní dávka činí výhodně mezi asi 0,02 a 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Speciální dávka pro každého jednotlivého pacienta však závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti použité speciální sloučeniny, na věku, tělesné hmotnosti, obecném zdravotním stavu, pohlaví, na stravě, na momentu podání a jeho způsobu, na rychlosti vylučování, kombinaci léčiv a obtížnosti jednotlivého onemocnění, které je léčeno. Výhodná je orální aplikace. Ve srovnání s dosud v terapii srdeční insuficience používanými digitalisovými glykosidy vykazují sloučeniny vzorce I zlepšenou terapeutickou šíří a periferní úlevu.

V následujících příkladech "obvyklé zpracování" představuje:

Je-li to potřebné, přidá se voda nebo zředěný hydroxid sodný, extrahuje se organickým rozpouštědlem jako je ethylacetát, chloroform nebo dichlormethan, oddělí, organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje, odpaří a čistí se chromatografií a/nebo krystalizací.

Teploty uváděné již dříve i uváděné dále jsou udávány ve stupních celsia.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Roztok 1,5 g 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu /přípravitelný reakcí 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-brombutan-1-onu s methylesterem kyseliny hydrazinthiomravenčí/ ve 30 ml dimethylformamidu (DMF) se smísí s 0,6 g terc.butylátu draselného a 30 minut se míchá. Potom se přidá roztok 3-chlorpropyldimethylaminu v toluenu a tři hodiny se vaří. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zpracuje se jak je obvyklé a získá se 3-dimethylaminopropyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 175°C (hydrochlorid).

Analogicky se získá reakcí 3-chlorpropyldimethylaminu

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

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

- 3-dimethylaminopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxy-phenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-dimethylaminopropyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxy-phenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-dimethylaminopropyl-5-(3-difluormethoxy-4-methoxy-phenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 139 °C (fumarát),
- s 5-/3-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-methoxyphenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
2-dimethylaminoethyl-5-/3-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-methoxyphenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 155 °C (fumarát),
- s 5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem;
3-dimethylaminopropyl-5-(3-fluormethoxy-4-methoxy-phenyl)-6-ethyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-methoxy-4-ethoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-dimethylaminopropyl-5-(3-methoxy-4-ethoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 102 °C (fumarát),
- s 5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:

3-dimethylaminopropyl-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 181 °C (fumarát),

- s 5-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
3-dimethylaminopropyl-5-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 2

Analogicky příkladu 1 se reakcí 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 3-chlorpropyldimethylaminem získá 3-dimethylaminopropyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 195 °C.

Analogicky se získá reakcí 2-chlorethyldimethylaminu s 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:

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

- s 5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
2-dimethylaminoethyl-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
2-dimethylaminoethyl-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:
2-dimethylaminoethyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
2-dimethylaminoethyl-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
2-dimethylaminoethyl-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
2-dimethylaminoethyl-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:
2-dimethylaminoethyl-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- s 5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onem:
2-dimethylaminoethyl-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 3

Roztok 2,3 g 3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu (připravitelný reakcí 2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-2-

brom butan-1-onu s methylesterem kyseliny hydrazinthio-
mravenčí a následující reakcí s 1-chlor-3-morfolino-
propanem/ v THF se vaří 2 hodiny po přidavku jednoho
ekvivalentu 3-jod-1,1,2,2,3-pentafluorpropanu. Potom
se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zpracuje obvyklým
způsobem. Získá se 3-morfolinopropyl-5-/3-methoxy-4-
(1,1,2,2,3-pentafluorpropoxy-fenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-
1,3,4-thiadiazin-2-on.

Analogicky se získá etherifikací odpovídajícího
mono- nebo dihydroxy-fenyl-1,3,4-thiadiazinonového
derivátu polyfluoralkylhalogenidy:

3-dimethylaminopropyl-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxy-
fenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

3-dimethylaminopropyl-5-(4-trifluormethoxyfenyl)-3,6-
dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

3-dimethylaminopropyl-5-/3,4-bis-(difluormethoxy)-
fenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

3-dimethylaminopropyl-5-/3-methoxy-4-(1,1,2-trifluor-
ethoxy)fenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

3-dimethylaminopropyl-5-/3,4-bis-(chlormethoxy)-fenyl/-
3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 4

Analogicky příkladu 1 se získá reakcí 5-(3-methoxy-
4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-
2-ona s 1-chlor-3-morfolinopropanem 3-morfolinopropyl-5-(3-
methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-

thiadiazin-2-on.

Analogicky se získá reakcí

5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:
3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxy-fenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:
3-piperidinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:
3-morfolinopropyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 136 °C(oxalát),

5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:
3-piperidinopropyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 121 °C (oxalát),

5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-pyrrolidinopropanem:
3-pyrrolidinopropyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:
3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 157 °C (fumarát),

5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:
3-piperidinopropyl-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 134 °C (fumarát),

5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-pyrrolidinopropanem:
3-pyrrolidinopropyl-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:
3-morfolinopropyl-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 190 °C (fumarát),

5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:
3-piperidinopropyl-5-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 165 °C (fumarát),

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:
3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 118 °C (fumarát),

5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:
3-piperidinopropyl-5-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 104 °C (hydrochlorid),

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-pyrrolidinopropanem:
3-pyrrolidinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:
3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:
3-piperidinopropyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-pyrrolidinopropanem:
3-pyrrolidinopropyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:
3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:
3-piperidinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-pyrrolo-dinopropanem:

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

5-/3-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-methoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-piperidinopropanem:

3-piperidinopropyl-5-/3-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-methoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 142 °C (fumarát),

5-/3-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-methoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-3-morfolinopropanem:

3-morfolinopropyl-5-/3-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-methoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on, t.t. 162 °C (fumarát).

Příklad 5

Analogicky příkladu 4 se získá reakcí 5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-morfolinoethanem 2-morfolinoethyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Analogicky se získá reakcí

5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-morfolinoethanem:
2-morfolinoethyl-5-(3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-piperidinoethanem:
2-piperidinoethyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-morfolinoethanem:
2-morfolinoethyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-piperidinoethanem:
2-piperidinoethyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-pyrrolidinoethanem:
2-pyrrolidinoethyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-morfolinoethanem:
2-morfolinoethyl-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-piperidinoethanem:
2-piperidinoethyl-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-pyrrolidinoethem:
2-pyrrolidinoethyl-5-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-morfolinoethanem:
2-morfolinoethyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-piperidinoethanem:
2-piperidinoethyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-pyrrolidinoethanem:
2-pyrrolidinoethyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-morfolinoethanem:
2-morfolinoethyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-piperidinoethanem:
2-piperidinoethyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-pyrrolidinoethanem:
2-pyrrolidinoethyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-morfolinoethanem:
2-morfolinoethyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-piperidinoethanem:
2-piperidinoethyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 1-chlor-2-pyrrolidinoethanem:
2-pyrrolidinoethyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Následující příklady se týkají farmaceutických přípravků.

Příklad A: Injekční lahvička

Roztok 100 g 3-dimethylaminopropyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazinonu a 5 g hydrogenfosforečnanu sodného ve 3 l dvakrát destilované vody se upraví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilně zfiltruje, rozplní do injekčních lahviček, lyofilizuje za sterilních podmínek a sterilně se uzavře. Každá injekční lahvička obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B: Čípky

Roztaví se směs 20 g 3-dimethylaminopropyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu

se 100 g sojového lecitinu a 1400 g kakaového másla. nalije se do forem. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C: Roztok

Připraví se roztok z 1 g 3-piperidinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. pH se nastaví na 6,8, doplní se do 1 litru a sterilizuje se ozářením. Tento roztok může být použit ve formě očních kapek.

Příklad D: Mast

Smísí se 500 mg 3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu s 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E: Tablety

Směs 1 kg 3-pyrrolidinopropyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu, 4 kg laktozy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg talku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se běžným způsobem slisuje do tablet, kde každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F: Dražé

Analogicky příkladu E se slisují tablety, které se potom obvyklým způsobem potahnou potahem ze sacharozy, bramborového škrobu, talku, tragantu a barviva.

Příklad G: Kapsle

2 kg 3-pyrrolidinopropyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxy-fenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu se obvyklým způsobem naplní do tvrdých želatinových kapslí tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

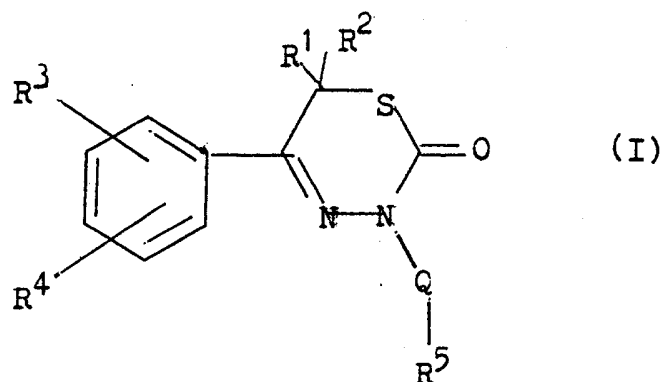
Příklad H: Ampule

Roztok 1 kg 3-pyrrolidinopropyl-5-(3-methoxy-4-fluormethoxyfenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, naplní do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Analogicky je možno připravit všechny uvedené farmaceutické přípravky, které obsahují jednu nebo více účinných látek vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinami.

P A T E N T O V É N A Ř O K Y

1. Thiadiazinonové deriváty obecného vzorce I



kde

 R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě vždy H nebo A,

R^3 a R^4 znamenají nezávisle na sobě vždy -OH, -OA,
 -S-A, -SO-A, -SO₂-A, Hal, methylenedioxy, cyklo-
 alkyloxy se 3 až 7 atomy uhlíku nebo
 $O-C_mH_{2m+1}-kF_k$,

R^5 znamená -NR⁶R⁷ nebo -N(CH₂)_n, kde může jedna CH₂-
 skupina také být nahrazena kyslíkem,

 R^6 a R^7 znamenají nezávisle na sobě vždy H nebo A,

Q znamená alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku,

A znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal znamená F, Cl, Br nebo I,

m má hodnotu 1,2,3,4,5 nebo 6,

n má hodnotu 3,4,5 nebo 6 a

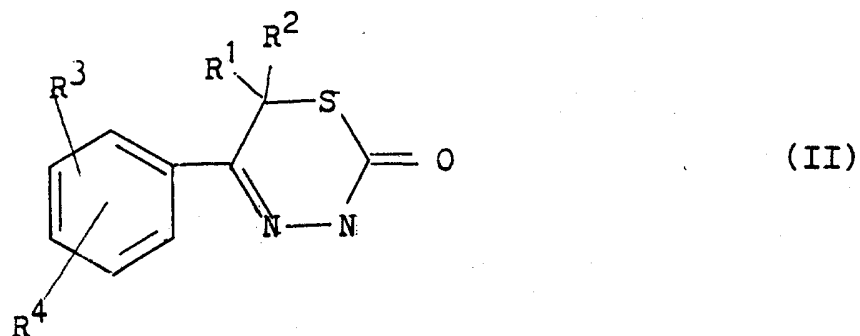
k má hodnotu 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12 nebo 13,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

2. Čistý enantiomer sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.

3. a) 3-dimethylamino-propyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-
6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- b) 3-dimethylamino-propyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-
3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- c) 3-dimethylamino-ethyl-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-
6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- d) 3-piperidinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxy-
fenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,
- e) 3-morfolinopropyl-5-(3-methoxy-4-difluormethoxy-
fenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

4. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 jakož i jejich solí, v y z n a č 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 již dříve uvedené významy,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

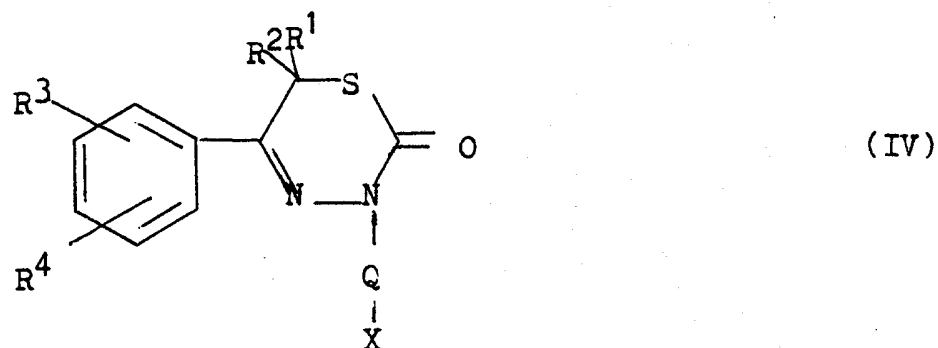


kde

R^5 a Q mají uvedené významy a

X znamená Cl, Br, OH nebo reakce schopnou esterifikovanou OH-skupinu,

nebo že se sloučenina obecného vzorce IV



kde

R^1, R^2, R^3, R^4, Q a X mají dříve uvedené významy,

nechá reagovat s aminem obecného vzorce V



kde R^6 a R^7 mají dříve uvedené významy,

nebo s aminem obecného vzorce VI



kde také jedna skupina CH_2 může být nahrazena kyslíkem a kde n má již uvedený význam,

nebo se sloučenina, která odpovídá vzorci I, ale místo R^5 obsahuje primární nebo sekundární aminoskupinu, obvyklým způsobem alkyluje,

a/nebo se popřípadě sloučenina, která odpovídá vzorci I, avšak místo R^3 a/nebo R^4 obsahuje jednu nebo dvě volné OH-skupiny, nechá reagovat se sloučeninou vzorce R^3-X popřípadě R^4-X , kde R^3, R^4 a X mají uvedené významy a/nebo se báze obecného vzorce I převede zpracováním s kyselinou na svoji sůl.

5. Způsob výroby farmaceutických přípravků, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce
I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky přijatelná
sůl spolu s alespoň jednou pevnou, kapalnou nebo polo-
pevnou nosičovou nebo pomocnou látkou převede na vhodnou
dávkovou formu.

6. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného
vzorce I podle nároku 1 a/nebo jednu z jejích fyziologicky
přijatelných solí.

7. Použití některé ze sloučenin vzorce I podle nároku 1
a/nebo některé z jejích fyziologicky přijatelných solí pro
výrobu léčiva pro potírání chorob.

~~8. Použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejích/
fyziologicky přijatelných solí při potírání chorob.~~

h