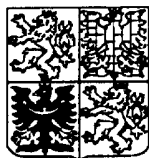


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2636-92**

(22) Přihlášeno: 26. 08. 92

(30) Právo přednosti:
23. 10. 91 DE 91/4134893

(40) Zveřejněno: 12. 05. 93

(47) Uděleno: 11. 07. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11. 09. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

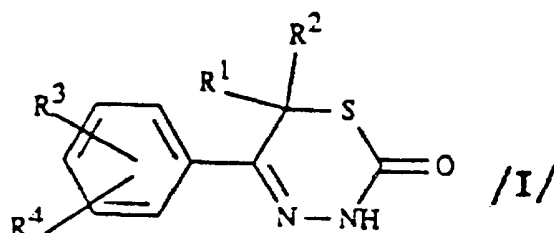
(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 285/16
A 61 K 31/54

(73) Majitel patentu:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce vynálezu:
Jonas Rochus dr., Darmstadt, DE;
Klockow Michael dr., Rossdorf, DE;
Leibrock Joachim dr., Pfungstadt, DE;
Schliep Hans-Jochen dr., Mühlthal-Traisa,
DE;
Seyfried Christoph dr., Seeheim-Jugenheim,
DE;
Wolf Michael dr., Darmstadt, DE;

(54) Název vynálezu:
**Deriváty thiadiazinonu, způsob jejich
výroby a farmaceutický přípravek
na jejich bázi**

(57) Anotace:
Thiadiazinony obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 vždy navzájem nezávisle představují vodík nebo A; R^3 představuje vodík, OA nebo $O-C_mH_{2m+1}-n.X_n$, R^4 představuje $-O-C_mH_{2m+1}-n.X_n$; X představuje fluor nebo chlor; A je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, m představuje číslo 1 až 6 a n znamená číslo 1 až 13; vykazují pozitivní inotropní účinnost, účinkují antiastmaticky a jsou vhodné pro potlačování kardiovaskulárních onemocnění



Deriváty thiadiazinonu, způsob jejich výroby a farmaceutický přípravek na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká thiadiazinonů, způsobu jejich výroby a farmaceutických přípravků na jejich bázi. Thiadiazinony vykazují pozitivní inotropní a dále antiastmatické účinky a jsou vhodné pro léčení kardiovaskulárních chorob.

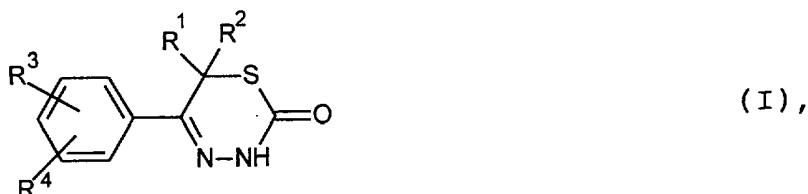
Dosavadní stav techniky

Thiadiazinony jsou známy z DE 37 19 031.

Základním úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s cennými vlastnostmi, zejména takové, jichž by bylo možno používat jako léčiv.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové deriváty thiadiazinonu obecného vzorce I



kde

R^1 a R^2 vždy navzájem nezávisle představují atomy vodíku nebo skupiny obecného vzorce A,

R^3 představuje atom vodíku, skupinu obecného vzorce OA nebo $O-C_mH_{2m+1}-nX_n$,

R^4 představuje skupinu obecného vzorce $-O-C_mH_{2m+1}-nX_n$,

X představuje atom fluoru nebo atom chloru,

A představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

m představuje číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a

n představuje číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 nebo 13,

jakož i jejich soli.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují zároveň s vysokou snášenlivostí cenné farmakologické vlastnosti. Jedná se zejména o účinek na sílu stahu srdečního svalu /pozitivní inotropní účinnost/. Tyto látky dále svým vasodilatačním účinkem podporují prokrvení. Vasodilatační účinnost a vliv na činnost srdečního svalu lze stanovit například na narkotizovaných nebo bdících psech, kočkách, opicích nebo miniprasatech, pozitivní inotropní účinnost také na izolovaných srdečních preparátech /jako je například předsíň, papilární sval nebo perfundovaný

srdeční orgán/ krys, morčat nebo psů. Přitom se postupuje podle metod, popsanych v *Arzneimittelforschung*, díl 31 /I/ č. 1 /1981/, strany 141 až 170, nebo Schliep a další, 9th International Congress of Pharmacol., London, Abstracts of papers 9P.

Sloučeniny podle vynálezu je dále možno používat pro léčení astmatických onemocnění. Antiastmatický účinek lze prokázat například metodou T. Olssona, popsanou v *Acta Allergologica* 26, 438 až 447 /1971/.

Této zkoušce, která je založena na inhibici fosfodiesterázy, byly podrobeny sloučeniny obecného vzorce I, charakterizované v následující tabulce, přičemž u nich byly naměřeny tabelované hodnoty IC₅₀.

Tabulka

R ¹	R ²	meta R ³	para R ⁴	t.t. [°C]	IC ₅₀ [μmol]
H	ethyl	-OCH ₃	-OCHF ₂	97	0,04
H	H	-OCH ₃	-OCHF ₂	120	0,22
H	ethyl	H	-OCH ₂ CF ₃	102	10,0 ¹
H	H	-OCH ₃	-OCH ₂ CF ₃	120	25
H	ethyl	-OCH ₂ CF ₃	-OCH ₃	120-121	0,15
H	ethyl	-OCH ₃	-OCH ₂ CF ₃	123-125	3,0
H	ethyl	-OCH ₂ F ₂	-OCH ₃	105	0,15
H	ethyl	-OCH ₃	-OCHF ₂		0,03 ²
H	ethyl	-OCH ₃	-OCHF ₂		1,5 ³

¹ Toto množství vyvolalo pouze 20% inhibici

² (+)-enantiomer racemické sloučeniny z řádku 1 tabulky

³ (-)-enantiomer racemické sloučeniny z řádku 1 tabulky

Sloučeniny podle vynálezu dále účinkují jako cerebroprotektiva, mohou se používat pro léčení poruch paměti a mají anti-depresivní a také antiflogistické vlastnosti.

Sloučenin podle vynálezu je tedy možno používat jako farmakologicky účinných látek v humánní i veterinární medicíně. Dále je jich možno použít při výrobě dalších farmakologicky účinných

látek jako meziproduktů.

Předmětem vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I, jakož i způsob jejich výroby, vyznačující se tím, že se sloučení na obecného vzorce II



kde

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy a

Z představuje atom bromu, chloru, jodu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R^5 představuje skupinu obecného vzorce A, amoniovou skupinu, atom sodíku nebo atom draslíku a

A má shora uvedený význam,

nebo, že se sloučenina, která odpovídá obecnému vzorci I, avšak namísto R^3 a/nebo R^4 obsahuje jednu nebo dvě volné skupiny OH, nechá popřípadě reagovat se sloučeninou obecného vzorce $\text{R}^3\text{-Z}$, popřípadě $\text{R}^4\text{-Z}$, v nichž R^3 , R^4 a Z mají shora uvedený význam, a/nebo se báze obecného vzorce I reakcí s kyselinou převede na některou ze svých solí.

Zbytky R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, X a Z, jakož i parametry m a n mají v předchozím i následujícím textu významy, uvedené u obecných vzorců I, II a III, pokud není výslovně uvedeno jinak. V obecných vzorcích má alkylová skupina přednostně nerozvětvený řetězec a obsahuje přednostně 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Alkylová skupina přednostně zahrnuje ethyl nebo propyl, dále přednostně isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, ale také n-pentyl nebo isopentyl.

Alkoxyskupina je přednostně nerozvětvená, obsahuje přednostně 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku a zahrnuje přednostně methoxyskupinu, dále přednostně ethoxyskupinu nebo propoxyskupinu, dále například isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, sek.butoxy-, terc.butoxy-, pentoxy- nebo isopentoxyskupinu.

Zbytky R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají jednotlivě následující přednostní významy: R^1 atom vodíku, R^2 methylová nebo ethylová skupina, R^3 methoxyskupina a R^4 difluormethoxyskupina. Pokud zbytky R^3 a/nebo R^4 jsou různé od vodíku, jsou vázány k fenylovému kruhu v poloze 3- nebo 4-. Zbytek X má přednostně význam fluoru. Para-

metry m a n jsou přednostně čísla 1, 2 nebo 3, přičemž n může ještě přednostně znamenat číslo 4, 5, 6 nebo 7.

Předmětem vynálezu jsou zejména takové sloučeniny obecného vzorce I, v nichž alespoň jeden jmenovaný zbytek má výše uvedený přednostní význam. Některé přednostní skupiny sloučenin je možno charakterizovat následujícími dílčími vzorci Ia, Ib, Ic a Id. Tyto dílčí vzorce odpovídají obecnému vzorci I a blíže nepopsané zbytky mají význam, uvedený u obecného vzorce I, přičemž však

v obecném vzorci Ia je zbytek R^3 vázán v poloze 4- a zbytek R^4 v poloze 3- fenylového kruhu,

R^1 představuje atom vodíku,

R^2 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R^3 představuje skupinu obecného vzorce $OCHF_2$ a

R^4 představuje skupinu obecného vzorce OA,

v obecném vzorci Ib je zbytek R^3 vázán v poloze 4- a zbytek R^4 v poloze 3- fenylového kruhu,

R^1 představuje atom vodíku,

R^2 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^3 představuje skupinu obecného vzorce $OCHF_2$ a

R^4 představuje skupinu obecného vzorce OA,

v obecném vzorci Ic je zbytek R^3 vázán v poloze 4- a zbytek R^4 v poloze 3- fenylového kruhu,

R^1 představuje atom vodíku,

R^2 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^3 představuje skupinu obecného vzorce $OCHF_2$, OCF_3 , $OC_2H_5 - nF_n$, kde n představuje číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^4 představuje skupinu obecného vzorce OA,

v obecném vzorci Id je zbytek R^3 vázán v poloze 4- a zbytek R^4 v poloze 3- fenylového kruhu,

R^1 představuje atom vodíku,

R^2 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^3 představuje skupinu obecného vzorce $OCHF_2$, OCF_3 , $OC_2H_5 - nF_n$, $OC_3H_7 - nF_n$, $OC_4H_9 - nF_n$, v nichž n představuje číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5, u vzorců $OC_3H_7 - nF_n$ a $OC_4H_9 - nF_n$ parametr n také znamená 6 nebo 7 a u vzorce $OC_4H_9 - nF_n$ je případě 8 nebo 9, a

R^4 představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I je obecně možno připravovat o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře

/například ve standardních publikacích, jako je Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/. Pracuje se za reakčních podmínek, které jsou pro tyto reakce známé a vhodné. Přitom lze používat také o sobě známých, zde blíže nepopsaných variant.

Ve sloučeninách obecného vzorce II mají zbytky R^1 , R^2 , R^3 a R^4 shora uvedený význam, zatímco Z představuje přednostně chlor nebo brom. Pokud X představuje reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu, pak tato skupina znamená přednostně alkylsulfonyloxy s 1 až 6 atomy uhlíku, například methansulfonyloxy nebo arylsulfonyloxy s 6 až 10 atomy uhlíku, například benzen-, p-toluen- nebo 1- nebo 2-naftalensulfonyloxyskupinu.

Ve sloučeninách obecného vzorce III R^5 představuje přednostně methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, ale také atom sodíku, draslíku nebo amoniiovou skupinu.

Je-li to žádoucí, mohou se výchozí látky připravovat také in situ, takže se z reakční směsi neizolují, nýbrž se nechají reagovat dále za vzniku sloučenin obecného vzorce I. Na druhé straně je možno reakci provádět stupňovitě, přičemž lze izolovat další meziprodukty.

Výchozí látky obecného vzorce II a III jsou zčásti známe. Pokud známe nejsou, je možno je připravit o sobě známými postupy. Ketony obecného vzorce II lze například získat Friedel-Craftsovou syntézou z odpovídajících fenylových derivátů a sloučenin obecného vzorce $Y-CO-CR^1R^2-Z$, kde Y představuje atom chloru nebo atom bromu.

Konkrétně je reakci ketonu obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III možno provádět popřípadě za přítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě asi -20 až 150 °C, přednostně 20 až 100 °C. Jako rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylen nebo mesitylen; halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, trichlorethylen nebo chlorbenzen; alkoholy, jako methanol, ethanol nebo isopropylalkohol; glykoly a glykoethery, jako ethylenglykol, diethylenglykol, 2-methoxyethanol; nitrily, jako acetonitril; ethery, jako tetrahydrofuran nebo dioxan; amidy, jako dimethylformamid /DMF/; sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid. Vhodné jsou také směsi těchto rozpouštědel.

Právě tak je možné nechat reagovat sloučeninu, která odpovídá obecnému vzorci I, avšak místo R^3 a/nebo R^4 obsahuje jednu nebo dvě volné hydroxyskupiny, se sloučeninou obecného vzorce R^3-Z , popřípadě R^4-Z , kde R^3 , R^4 , jakož i Z mají shora uvedený význam. Etherifikaci hydroxyskupin je možno provádět o sobě známými postupy, jak jsou popsány ve standardních publikacích chemické literatury /například v Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart nebo v Organic Reactions, John Wiley & Sons Inc., New York/. Pracuje se za reakčních podmínek, které jsou pro uvedené reakce známé a vhodné. Přitom se také může používat o sobě známých, zde blíže neuvedených variant.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat jedno nebo více asymetrických center. V tomto případě se obvykle vyskytují v racemické formě. Získané racemáty je možno o sobě známými postupy, mechanickou nebo chemickou cestou, rozdělit na své optické antipody. Přednostně se tvoří z racemické směsi reakcí s opticky aktivním činidlem diastereomery.

Přirozeně je také možné získat opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I shora popsanými postupy tak, že se jako výchozích látek použije sloučenin, které již opticky aktivní jsou.

Předmětem vynálezu je také použití sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky vhodných solí pro výrobu farmaceutických přípravků, zejména nechemickou cestou. Přitom se sloučenina podle vynálezu smísí s alespoň jedním pevným, tekutým a/nebo polotekutým nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě v kombinaci s jednou nebo dalšími účinnými látkami se upraví na vhodnou dávkovací formu.

Předmětem vynálezu jsou dále prostředky, zejména farmaceutické přípravky, které obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo některou z jejích fyziologicky vhodných solí.

Tyto přípravky je možno používat jako léčiva v humánní nebo veterinární medicíně. Jako nosiče přicházejí v úvahu organické nebo anorganické látky, jež jsou vhodné pro enterální /například orální/, parenterální nebo topickou aplikaci a které s novými sloučeninami podle vynálezu nereagují. Jako příklady takových látek lze uvést vodu, rostlinné oleje; benzylalkohol; polyethylen-glykoly, glycerintriacetát; želatinu; uhlohydráty, jako laktózu nebo škrob, stearan hořečnatý; mastek, vazelínu. Pro orální podávání slouží zejména tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální aplikaci čípky, pro parenterální podávání roztoky, přednostně olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty; pro topické podávání pak masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu lze také lyofilizovat a takto získaných lyofilizátů používat například při výrobě injekčních přípravků. Uvedené přípravky mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou maziva, konzervační činidla, stabilizátory a/nebo smáčedla, emulgátory, soli pro úpravu osmotického tlaku, pufry, barviva, ochucovadla a/nebo aromatizační látky. Je-li to žádoucí, mohou tyto přípravky obsahovat jednu nebo více dalších účinných látek, jako například jeden nebo více vitaminů.

Sloučenin obecného vzorce I se může používat při potlačování chorob, zejména srdeční insuficience, jakož i při terapeutickém působení na lidská i zvířecí těla.

Látky podle vynálezu se zpravidla podávají podobně jako známé pozitivně inotropní látky, jako amrinon. Přednostní dávkování je 1 až 100 mg, zejména 2 až 20 mg účinné látky na dávkovací jednotku. Denní dávka leží přednostně mezi asi 0,02 a 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro konkrétního pacienta však závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti konkrétně použité sloučeniny, na stáří pacienta, jeho tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, stravě a pohlaví, na době a způsobu podání, rychlosti vylučování, kombinaci léčiv a závaž-

nosti onemocnění, které je léčeno. Přednost se dává orální aplikaci. V porovnání s glykosidy Digitalis, používanými dosud k léčbě srdeční insuficience, vykazují sloučeniny obecného vzorce I zlepšenou terapeutickou šíří a periferní odlehčení.

V následujících příkladech se pod výrazem "obvyklé zpracování" rozumí:

Je-li to žádoucí, přidá se voda nebo zředěný hydroxid sodný, směs se extrahuje organickým rozpouštědlem, jako ethylacetátem, chloroformem nebo dichlormethanem, organická fáze se oddělí a vysuší síranem sodným, zbytek se přefiltruje, odpaří a přečistí chromatografií nebo krystalováním.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Roztok 7,0 g 1-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-2-brombutan-1-onu /který lze získat etherifikací 1-/4-hydroxy-3-methoxyfenyl/butan-1-onu chlordinfluormethanem a následnou bromací/ v 50 ml acetonitrilu se vaří 2 hodiny s 2,6 g methylesteru kyseliny hydrazinthiomravenčí. Poté se ze směsi za vakua odstraní rozpouštědlo a zbytek se podrobí obvyklému zpracování. Získá se 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiaziazin-2-on o teplotě tání 97 °C.

Podobně se reakcí methylesteru hydrazinthiomravenčí kyseliny

s 1-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-2-brombutan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-2-brompropan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-6-methyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-2-brompropan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-6-methyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on,

s 1-[3-methoxy-4-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl]-2-brombutan-1-onem získá 5-[3-methoxy-4-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl]-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-chlormethoxyfenyl/-2-brombutan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-chlormethoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-chlormethoxyfenyl/-2-brompropan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-chlormethoxyfenyl/-6-methyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-pentachlorethoxyfenyl/-2-brombutan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-pentachlorethoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-2-brompentan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-6-propyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-2-brompentan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-6-propyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-[3-methoxy-4-/1,1,2-trifluorethoxy/fenyl]-2-brombutan-1-onem získá 5-[3-methoxy-4-/1,1,2-trifluorethoxy/fenyl]-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-[3-methoxy-4-/1,1,2-trifluorethoxy/fenyl]-2-brompropan-1-onem získá 5-[3-methoxy-4-/1,1,2-trifluorethoxy/fenyl]-6-methyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 2

Podobně jako v příkladu 1 se reakcí methylesteru hydrazinthiomravenčí kyseliny s 1-/4-difluormethoxy-3-methoxyfenyl/-2-brommethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on o teplotě tání 120 °C.

Analogicky se reakcí methylesteru hydrazinthiomravenčí kyseliny

s 1-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-2-brommethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/4-trifluormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/4-trifluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-chlormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-chlormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-trichlormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-trichlormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-4-pentachlorethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-4-pentachlorethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/4-difluormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/4-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 3

K roztoku 5,4 g 5-/3-methoxy-4-hydroxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu /který lze získat reakcí 1-/4-hydroxy-3-methoxyfenyl/-2-brombutan-1-onu s methylesterem hydrazinthiomravenčí kyseliny/ v THF se přidá ekvivalent 3 3-jod-1,1,2,2,3-pentafluorpropanu a směs se vaří 2 hodiny. Poté se z ní za vakua odstraní rozpouštědlo a dále se pracuje jako obvykle. Získá se 5-[3-methoxy-4-/1,1,2,2,3-pentafluorpropoxyfenyl]/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Podobně se etherifikací odpovídajícího derivátu mono- nebo dihydroxyfenyl-1,3,4-thiadiazinonu polyfluoralkylhalogenidy získá:

5-/3-methoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

5-/4-trifluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

5-[bis-3,4-/difluormethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

5-[3-methoxy-4-/1,1,2-trifluorethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

5-[bis-3,4-/dichlormethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 4

Podobně jako v příkladu 1 se reakcí methylesteru hydrazinthiomravenčí kyseliny s 1-/bis-3,4-/difluormethoxy/fenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/bis-3,4-/difluormethoxy/fenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Analogicky se reakcí methylesteru hydrazinthiomravenčí kyseliny

s 1-[bis-3,4-/trifluormethoxy/fenyl]-2-bromethan-1-onem získá 5-[di/3,4-trifluormethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-[bis-3,4-/1,2-difluorethoxy/fenyl]-2-bromethan-1-onem získá 5-[bis-3,4-/1,2-difluorethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-[3-ethoxy-4-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl]-2-bromethan-1-onem získá 5-[3-ethoxy-4-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-[3-methoxy-4-/1,2,2-trichlorethoxy/fenyl]-2-bromethan-1-onem získá 5-[3-methoxy-4-/1,2,2-trichlorethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Příklad 5

Podobně jako v příkladu 1 se reakcí methylesteru hydrazin-thiomravenčí kyseliny

s 1-/2-methoxy-3-difluormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/2-methoxy-3-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/2-ethoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/2-ethoxy-4-trifluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/2-trifluormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/2-trifluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/2-ethoxy-3-difluormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/2-ethoxy-3-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-[2-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl]-2-bromethan-1-onem získá 5-[2-/1,1,2,2-tetrafluorethoxy/fenyl]-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-5-chlormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-5-chlormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/3-methoxy-5-trichlormethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/3-methoxy-5-trichlormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/2-methoxy-4-pentachlorethoxyfenyl/-2-bromethan-1-onem získá 5-/2-methoxy-4-pentachlorethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on;

s 1-/2-difluormethoxyfenyl/-2-brommethan-1-onem získá 5-/2-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.

Následující příklady se týkají farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich adiční soli s kyselinami.

Příklad A

Tablety

Směs 1 kg 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu, 10 kg laktózy, 6 kg mikrokrystallické celulózy, 6 kg bramborového škrobu, 1 kg polyvinylpyrrolidonu, 0,8 kg mastku a 0,1 kg stearanu hořečnatého se obvyklým způsobem lisuje na tablety, a to tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad B

Dražé

Postupem popsaným v příkladu A se vylisují tablety, které se poté obvyklým způsobem potáhnou povlakem, tvořeným směsí sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad C

Kapsle

Jeden kilogram 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu se obvyklým způsobem naplní do tvrdých želatinových kapslí tak, že každá z nich obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad D

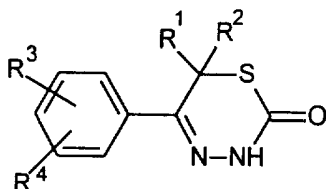
Ampule

Roztok 1 kg 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-onu ve 30 litrech 1,2-propandiolu se sterilně přefiltruje, naplní do ampulí a za sterilních podmínek lyofilizuje. Ampule se sterilně uzavřou. Každá z nich obsahuje 2 mg účinné látky.

Podobným způsobem je možno získat tablety, dražé, kapsle a ampule, které obsahují jednu nebo více dalších účinných látek obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky vhodných adičních solí s kyselinami.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty thiadiazinonu obecného vzorce I



(I),

kde

R^1 a R^2 vždy navzájem nezávisle představují atomy vodíku nebo skupiny obecného vzorce A,

R^3 představuje atom vodíku, skupinu obecného vzorce OA nebo $O-C_mH_{2m+1}-nX_n$,

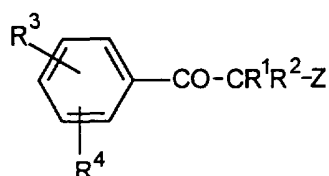
R^4 představuje skupinu obecného vzorce $-O-C_mH_{2m+1}-nX_n$,

X představuje atom fluoru nebo atom chloru,

A představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

m představuje číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a

- n představuje číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 nebo 13,
jakož i jejich soli.
2. Deriváty thiadiazinonu podle nároku 1, kterými jsou
- a/ 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on a
- b/ 5-/3-methoxy-4-difluormethoxyfenyl/-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on.
3. Způsob výroby derivátů thiadiazinonu 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



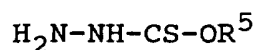
(II),

kde

R¹, R², R³ a R⁴ mají shora uvedený význam a

Z představuje atom bromu, chloru, jodu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu, jako je například alkansulfonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylsulfonyloxyskupina se 6 až 10 atomy uhlíku,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde

R⁵ představuje skupinu obecného vzorce A, amoniovou skupinu, atom sodíku nebo atom draslíku a

A má shora uvedený význam,

nebo že se sloučenina, která odpovídá obecnému vzorci I, avšak namísto R³ a/nebo R⁴ obsahuje jednu nebo dvě volné hydroxyskupiny, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce R³-Z, popřípadě R⁴-Z, v nichž R³, R⁴ a Z mají shora uvedený význam, a/nebo se báze obecného vzorce I reakcí s kyselinou převede na některou ze svých solí.

4. Farmaceutický přípravek pro inhibici fosfodiesterázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jeden derivát thiadiazinonu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo některou z jeho fyziologicky nezávadných solí.
5. Deriváty thiadiazinonu podle nároku 1 nebo 2 pro použití jako léčiva.

Konec dokumentu
