



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42731 (13) C2

(51) 7 C07D285/16, A61K31/54

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) АРИЛАЛКИЛТІАДІАЗИНОНИ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЇЇ
ОТРИМАННЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(21) 96010217

(22) 17.01.1996

(24) 15.11.2001

(31) P 19502699.3

(32) 28.01.1995

(33) DE

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Йонас Рохус, DE, Вольф Міхаель, DE, Клоков
Міхаель, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP 0618201, C07D285/16.

EP 0539806, C07D285/16.

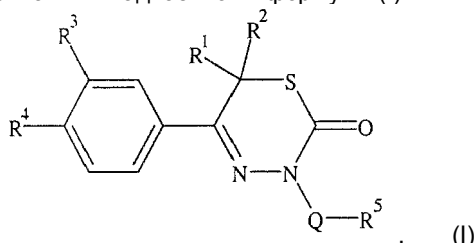
DE 4134893, C07D285/16.

DE 3719031, C07D285/16.

EP 0294647, C07D285/16.

EP 0618201, C07D285/16

(57) 1. Арилалкилтиадазиноны формулы (I)



где

 R^1 и R^2 каждый, независимо друг от друга, обозначает H или A, R^3 и R^4 каждый, независимо друг от друга, обозначает -OH, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -SO-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰,Hal, метилendiокси, -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁰ или -NR¹⁰R¹¹, R^5 обозначает незамещенный или одно-, или двукратно замещенный R^5 и/или R^7 фенильный остаток,

Q отсутствует или обозначает алкилен с 1-6 C-атомами,

 R^6 и R^7 каждый, независимо друг от друга, обозначает -NH₂, -NR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, Hal, -CN, -OA, -COOH или -COOA, R^8 и R^9 каждый, независимо друг от друга, обозначает H; ацил с 1-8 C-атомами, который может быть замещен 1-5-ю атомами фтора и/или хлора; -COOA, -S-A, -SO-A, -SO₂A, -CONH₂, -CONHA, -CONA₂, -CO-COOH, -CO-COOA, -CO-CONH₂, -CO-CONHA или -CO-CONA₂,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами, который может быть замещен 1-5-ю атомами фтора и/или хлора,

 R^{10} и R^{11} каждый, независимо друг от друга, обозначает A, циклоалкил с 3-7 C-атомами, метиленициклоалкил с 4-8 C-атомами или алкенил с 2-8 C-атомами, и

Hal обозначает F, Cl, Br или I,

а также их физиологически приемлемые соли.

2. Энантиомер соединения формулы (I) по п. 1.

3. Арилалкилтиадазиноны формулы 1, представляющие собой:

а) 3-(4-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

б) 3-(4-аминобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

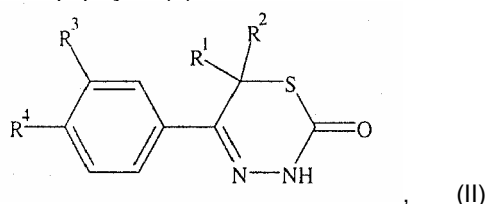
в) 3-(4-трифторацетамидобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

г) 3-(4-ацетамидобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

д) 3-(4-метоксифенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

е) 3-(2,6-дихлорбензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он.

4. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (III)где R^5 и Q имеют указанные значения, и X обозначает Cl, Br, OH или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной, OH-группу,или в соединении формулы (I) один остаток R^5 превращают в другой остаток R^5 , тем, что восстанавливают нитрогруппу, алкилируют или ацилируют первичную или вторичную аминогруппу или гидролизуют цианогруппу,

(13) C2

(11) 42731

(19) UA

и/или, в случае необходимости, соединение, которое соответствует формуле (I), однако вместо R^3 и/или R^4 содержит одну или две свободные OH-группы, вводят во взаимодействие с соединением формулы R^3-X или R^4-X , соответственно, где R^3 , R^4 и X имеют указанные значения, и/или основание формулы (I) путем обработки кислотой превращают в одну из его солей.

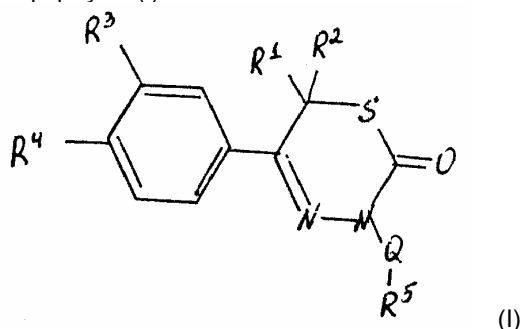
5. Способ получения фармацевтической композиции, **отличающийся** тем, что эффективное количество соединения формулы (I) по п. 1 и/или одной из его физиологически приемлемых солей вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким или полужидким носителем или вспомога-

тельным веществом доводят до пригодной дозировочной формы.

6. Фармацевтическая композиция, **отличающаяся** тем, что в качестве активного вещества она содержит эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) по п. 1 и/или одной из его физиологически приемлемых солей, при необходимости, вместе с обычными добавками.

7. Способ лечения заболеваний, **отличающийся** тем, что применяют эффективное количество соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей.

Изобретение относится к арилалкилтиадиазинонам формулы (I):



где

R^1 и R^2 каждый, независимо друг от друга, обозначает H или A;

R^3 и R^4 каждый, независимо друг от друга, обозначает -OH, -OR¹⁰, -S-R¹⁰, -SO-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, Гал, метилendioкси-группу, -NO₂, -NH₂, NHR¹⁰ или -NR¹⁰R¹¹;

R^5 обозначает незамещенный или одно- или двукратно замещенный с помощью R^6 и/или R^7 фенильный остаток;

Q отсутствует или обозначает алкилен с 1-6 C-атомами;

R^6 и R^7 каждый, независимо друг от друга, обозначает -NH₂, -NR⁹R⁹, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, Гал, -CN, -OA, -COOH или -COOA;

R^8 и R^9 каждый, независимо друг от друга, обозначает H; ацил с 1-8 C-атомами, который может быть замещен 1-5-ю атомами фтора и/или хлора; -COOA, -S-A, -SO-A, -SO₂A, -CONH₂, -CONHA, -CONA₂, -CO-COOH, -CO-COOA, -CO-CONH₂, -CO-CONHA или -CO-CONA₂;

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами, который может быть замещен 1-5-ю атомами фтора и/или хлора;

R^{10} и R^{11} каждый, независимо друг от друга, обозначает A, циклоалкил с 3-7 C-атомами, метиленициклоалкил с 4-8 C-атомами или алкенил с 2-8 C-атомами; и

Гал обозначает фтор, хлор, бром или иод; а также к их физиологически приемлемым солям.

Тиадиазиноны известны, например, из патентов ФРГ №№ 37 19 031-A1 и 41 34 893.

В основу изобретения положена задача нахождения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые могут применяться для получения лекарственных средств.

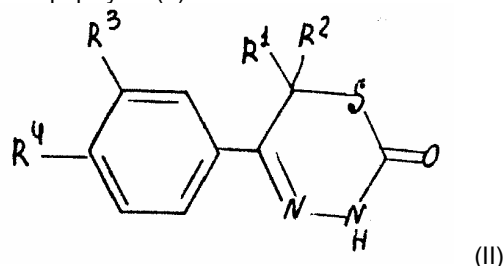
Найдено, что соединения формулы (I) обладают ценными фармакологическими свойствами и к тому же имеют хорошую совместимость.

В частности они обладают ингибирующим действием в отношении фосфодиэстеразы-1У и могут применяться для лечения астматических заболеваний. Антиастматическое действие можно определять, например, по методу T.Olsson: Acta allergologica, 26, 438-447 (1971).

Кроме того, соединения обладают ингибирующей активностью в отношении образования TNF (фактор некроза опухоли) и поэтому пригодны для лечения аллергических и воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и реакций отторжения трансплантатов. Их можно применять для лечения расстройств памяти.

Соединения поэтому можно применять в качестве биологически активных веществ лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Далее, их можно использовать в качестве промежуточных продуктов для получения других биологически активных веществ лекарственных средств.

Предметом изобретения, соответственно этому, являются соединения формулы (I), а также способ их получения, отличающийся тем, что соединение формулы (II):



где

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (III):



где

R^5 и Q имеют указанные значения и X обозначает Cl, Br, OH или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной, OH-группу;

или в соединении формулы (I) один остаток R^5 превращают в другой остаток R^5 тем, что восстанавливают нитро-группу, алкилируют или

ацилируют первичную или вторичную аминогруппу или гидролизуют циано-группу;

и/или, в случае необходимости соединения, которое соответствует формуле (I), однако вместо R^3 и/или R^4 содержит одну или две свободные OH-группы, вводят во взаимодействие с соединением формулы R^3-X , соответственно, R^4-X , где R^3 , R^4 и X имеют указанные значения, и/или основание формулы (I) путем обработки кислотой превращают в одну из его солей.

Выше- и нижеуказанные, остатки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q и X имеют указанные для формулы (I), (II) и (III) значения, если не указано ничего другого.

В формулах алкил предпочтительно неразветвлен, содержит предпочтительно 1, 2, 3 или 4 C-атома и предпочтительно обозначает метил, далее, предпочтительно этил или пропил, далее, предпочтительно изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, однако также n-пентил или изопентил.

Циклоалкил предпочтительно содержит 3-7 C-атомов и предпочтительно обозначает циклопропил и циклобутил, далее, предпочтительно циклопентил и циклогексил, далее, также циклогептил.

Метиленциклоалкил предпочтительно содержит 4-8 C-атомов и предпочтительно обозначает метиленциклопропил и метиленциклобутил, далее, предпочтительно метиленциклопентил и метиленциклогексил, далее, также метиленциклогептил.

Алкенил предпочтительно обозначает винил, пропенил, изопренил, бутенил, изобутенил, втор.-бутенил, далее, предпочтительно пентенил и изопентенил.

Алкилен предпочтительно неразветвлен и предпочтительно обозначает метилен или этилен, далее, предпочтительно пропилен или бутилен.

Из остатков R^1 и R^2 один предпочтительно обозначает H, в то время как другой предпочтительно обозначает пропил или бутил, особенно предпочтительно, однако, этил или метил. Далее, R^1 и R^2 также вместе, смотря по обстоятельствам, предпочтительно обозначают водород.

Остатки R^3 и R^4 могут быть одинаковыми или разными и предпочтительно находятся в положении 3 или 4 фенильного кольца. Они обозначают, например, независимо друг от друга, гидроксил, $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CH_3$, F, Cl, Br или I или вместе обозначают метилendioкси-группу. Особенно предпочтительно, однако, они обозначают метокси, этокси, пропокси, или, однако, фтор, дифтор, трифторметокси, 1-фтор, 2-фтор, 1,2-дифтор, 2,2-дифтор, 1,2,2-трифтор или 2,2,2-трифтор-этокси-группу.

Остаток R^5 обозначает предпочтительно фенил. Фенильный остаток предпочтительно одно- или двукратно замещен. Предпочтительными заместителями являются циано, нитро, amino, ацетида, трифторацетида, метокси-группы и/или хлор, далее, предпочтительны метилсульфонамидо, пропиониламино, 2-метилпропиониламино, изобутиламино- и/или пивалоиламино- группы; далее, предпочтительны метоксикарбониламино, метоксалиламино, уреидо- и/или карбокси-группы.

$Q-R^5$ представляют собой предпочтительно бензил; 2, 3 или 4-нитробензил; 2, 3 или 4-циан-

бензил; 2, 3- или 4-аминобензил; 2, 3 или 4-ацетидабензил, 2, 3- или 4-трифторацетидабензил; 2, 3- или 4-метоксибензил; 2, 3 или 4-хлорбензил; далее, предпочтительно 2, 3 или 4-метилсульфонамидбензил; 2, 3 или 4-пропиониламинобензил; 2, 3 или 4-(2-метилпропиониламино)-бензил; 2, 3- или 4-изобутириламинобензил; 2, 3- или 4-пивалиламинобензил; 2, 3- или 4-метоксикарбониламинобензил; 2, 3 или 4-уреидбензил; 2, 3- или 4-карбоксибензил; 2, 3- или 4-метоксалиламинобензил; далее, предпочтительно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-динитробензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, или 3,5-диаминобензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-диацетидабензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-бис-(трифторацетида)-бензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, или 3,5-диметоксибензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорбензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-диметилсульфонамидбензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дипропиониламинобензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-бис-(2-метилпропиониламино)-бензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-диизобутириламинобензил; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дипивалиламинобензил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-диметоксикарбонил-аминобензил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-диметоксалиламинобензил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-диуреидбензил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дикарбоксибензил.

Предметом изобретения, в частности, являются те соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены следующими частичными формулами (1a) - (1e), которые соответствуют формуле (I) и где подробнее указанные остатки имеют указанное в случае формулы (I) значение, где, однако:

в 1a: R^1 обозначает H, R^2 обозначает H или A, R^3 обозначает OA,

в 1b: R^1 обозначает H, R^2 обозначает метил или этил, R^3 и R^4 каждый обозначает OA,

в 1c: R^1 обозначает H, R^2 обозначает метил или этил, R^3 обозначает OA, R^4 обозначает моно-, ди- или трифторзамещенный алкил с 1-6 C-атомами,

в 1d: R^1 обозначает H, R^2 обозначает метил или этил, R^3 и R^4 обозначают OR^{10} , R^5 обозначает одно- или двукратно замещенный фенильный остаток,

в 1e: R^1 и R^2 обозначают H, R^3 и R^4 обозначают OA, и R^5 обозначает одно- или двукратно замещенный фенильный остаток.

Соединения формулы (I) получают, впрочем, само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg Thieme, Штутгарт), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом можно использовать также сами по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

В соединениях формулы (II) R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют указанные значения, в особенности указанные предпочтительные значения.

В соединениях формулы (III) Q предпочтительно обозначает метилен или этилен, далее, предпочтительно пропилен или бутилен.

R⁵ в соединениях формулы (III) имеет указанные значения, в особенности указанные предпочтительные значения, в то время, как X обозначает Cl, Br, OH или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной, OH-группу.

В случае, если X обозначает реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной, OH-группу, то она представляет собой предпочтительно алкилсульфонилокси-группу с 1-6 C-атомами, например, метансульфонилокси- или арилсульфонилокси-группу с 6-10 C-атомами, например, бензол, п-толуол- или 1- или 2-нафталинсульфонилокси-группу.

Исходные вещества в желательном случае также могут образовываться *in situ*, таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а сразу вводят во взаимодействие дальше до получения соединений формулы (I). С другой стороны, реакцию можно осуществлять ступенчато.

Исходные вещества формул (II) и (III) отчасти известны. Если они неизвестны, то их можно получать само по себе известными способами.

Тиадиазиноны формулы (II) и их получение описываются, например, в заявке на патент ФРГ Р 41 34 893.

Соединения формулы (III), впрочем, получают само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg Thieme, Штутгарт), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом также можно использовать само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

В частности, взаимодействие тиадиазинонов формулы (II) с соединениями формулы (III) протекает в присутствии или в отсутствие инертного растворителя при температурах примерно от -20°C до примерно +150°C, предпочтительно при 20-100°C. В качестве растворителя пригодны, например, углеводороды, как бензол, толуол, ксилолы или мезитилен; галогенированные углеводороды, как дихлорметан, трихлорэтилен или хлорбензол; спирты, как метанол, этанол или изопропанол; гликоли и простые гликолевые эфиры, как этиленгликоль, диэтиленгликоль, 2-метоксиэтанол; нитрилы, как ацетонитрил; простые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; амиды, как диметилформамид (ДМФ); сульфоксиды, как диметилсульфоксид. Также пригодны смеси этих растворителей.

Далее, в соединении формулы (I) один остаток R⁵ можно превращать в другой остаток R⁵, тем, что восстанавливают нитро-группу, алкилируют или ацилируют первичную или вторичную amino-группу или гидролизуют циано-группу.

Точно также соединение, которое соответствует формуле (I), однако вместо R³ и/или R⁴ содержит одну или две свободные OH-группы, можно вводить во взаимодействие с соединением формулы R³-X, соответственно, R⁴-X, где R³, R⁴, а также X имеют указанные значения. Этерификацию до образования простого эфира OH-групп осуществляют само по себе известными способами,

которые описаны в стандартных работах химической литературы (например, в Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg Thieme, Штутгарт или в "Organic Reactions, John Wiley and Sons Inc., New York"), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом можно использовать также само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

Полученное основание формулы (I) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения пригодны кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, серную кислоту; галогеноводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота; фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота; азотную кислоту, сульфаминовую кислоту; далее, органические кислоты, в частности, алифатические, алициклические, арилатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2-фенилпропионовая кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан или этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталинмоно- и -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота.

Свободные основания формулы (I), если желательнее, можно высвобождать из их солей путем обработки с помощью сильных оснований, как гидроксид натрия или калия, карбонат натрия или калия.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько асимметрических центров. В этом случае они обычно находятся в рацемической форме. Полученные рацематы можно разделять на их энантиомеры согласно само по себе известным способам, механически или химически. Предпочтительно из рацемической смеси путем введения ее во взаимодействие с оптически активным разделяющим средством образуются диастереомеры.

Естественно, также можно получать оптически активные соединения формулы (I) по вышеописанным способам, тем, что применяют исходные вещества, которые уже оптически активны.

Эта формула (I) охватывает все стереоизомеры и их смеси, например, рацематы.

Предметом изобретения, далее, является применение соединений формулы (I) и их физиологически приемлемых солей для приготовления фармацевтических композиций, в частности нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или вспомогательным веществом и в случае необходимости в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными

веществами доводят до пригодной дозировочной формы.

Предметом изобретения, далее, являются средства, в особенности фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и/или одну из его физиологически приемлемых солей.

Эти композиции могут применяться в качестве лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального), парентерального или топического применения и не реагируют с новыми соединениями, например, как вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, глицеринтриацетат, желатина, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, вазелин. Для орального применения, в частности, служат таблетки, драже, капсулы с лекарством, сиропы, соки или капли; для ректального применения служат свечи; для парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее, суспензии, эмульсии или имплантаты; для топического применения служат мази, кремы или порошки (пудры). Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применяют, например, для приготовления препаратов для инъекций. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержат вспомогательные вещества, как смазывающие средства, консерванты, стабилизаторы, и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматические вещества. Если желательно, они могут содержать также одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов.

Соединения формулы (I) можно применять при борьбе с заболеваниями, в особенности с астматическими заболеваниями, а также при лечении организма людей или животных.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводят по аналогии с известными антиастматическими средствами, как, например, Atrovent®, предпочтительно в дозах примерно 1÷100 мг, в особенности 2-20 мг на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,02-2 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например, от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состоянии здоровья, пола, от стоимости, от момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение. По сравнению с до сих пор используемыми для лечения сердечной недостаточности дигиталис-гликозидами, соединения формулы (I) отличаются улучшенным терапевтическим диапазоном и периферической разгрузкой.

В нижеследующих примерах термин "обычная обработка" обозначает: Добавляют, если необходимо, воду или разбавленный раствор гидроксида

натрия; экстрагируют с помощью органического растворителя, как этилацетат, хлороформ или дихлорметан; органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, выпаривают и остаток очищают путем хроматографии и/или кристаллизации.

Выше- и нижеуказанные, все температуры указаны в градусах Цельсия.

Пример 1

Раствор 2,8 г 5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она ("А") [получают путем взаимодействия 1-(3,4-диметоксифенил)-2-бром-бутан-1-она с метиловым эфиром гидразинтиоумравьиной кислоты] в 150 мл ацетона вместе с 3 г 4-нитробензилхлорида в присутствии 4 г карбоната калия кипятят в течение 8 часов. Нерастворимый остаток отфильтровывают и раствор концентрируют. Обрабатывают как обычно и получают 3-(4-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он в виде бесцветного масла.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "А" с 3-нитробензилхлоридом получают 3-(3-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с 2-нитробензилхлоридом получают 3-(2-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с 2,3-динитробензилхлоридом получают 3-(2,3-динитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с 2,4-динитробензилхлоридом получают 3-(2,4-динитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с 2-метоксибензилхлоридом получают 3-(2-метоксибензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с 4-метоксибензилхлоридом получают 3-(4-метоксибензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 120°C;

с 2-хлорбензилхлоридом получают 3-(2-хлорбензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 77°C;

с 2,6-дихлорбензилхлоридом получают 3-(2,6-дихлорбензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 187°C;

с 4-цианбензилхлоридом получают 3-(4-цианбензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с 4-карбоксибензилхлоридом получают 3-(4-карбоксибензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 106°C.

Пример 2

Аналогично прим. 1, путем взаимодействия 5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она ("В") с 4-нитробензилхлоридом получают 3-(4-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 155°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "В"

с 3-нитробензилхлоридом получают 3-(3-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с 2,4-динитробензилхлоридом получают 3-(2,4-динитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

ют 3-(4-аминобензил)-5-(3,4-метиленоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, т. пл. 132°C;

3-(4-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(3-нитробензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(3-аминобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-этокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, т. пл. 176°C;

3-(4-нитробензил)-5-(4-этокси-3-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(4-этокси-3-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитрофенетил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминофенетил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-метокси-4-диформетоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-метокси-4-диформетоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-метокси-4-фторметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-метокси-4-фторметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-метокси-4-трифторметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-метокси-4-трифторметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-фторметокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-фторметокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-дифторметокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-дифторметокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

3-(4-нитробензил)-5-(3-трифторметокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-фторметокси-4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он.

Пример 5

К охлажденному раствору 1,3 г NaOH в 100 мл воды при перемешивании добавляют 10 г 3-(4-цианбензил)-5-(3,4-дигидроксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она и дополнительно перемешивают в течение 10 часов. Осторожно нагревают и при этом пропускают через раствор ток воздуха. Затем добавляют охлажденную серную кислоту и воду. Обрабатывают как обычно и получают 3-(4-карбоксибензил)-5-(3,4-дигидроксифе-

нил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он.

Т. пл. 106°C.

Пример 6

Раствор 1,4 г 3-(4-аминобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она ("Д") в 60 мл дихлорметана и 1 мл триэтиламина, при охлаждении льдом и при перемешивании, смешивают с 0,8 мл трифторацетилхлорида и дополнительно перемешивают в течение 3-х часов. Растворитель удаляют и остаток обрабатывают как обычно. После перекристаллизации из смеси изопропанола с петролейным эфиром получают 1,9 г 3-(4-трифторацетамидобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-она. Т. пл. 124°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия "Д"

с ацетилхлоридом получают 3-(4-ацетамидобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он в виде масла; масс-спектр (EI) M^+ 427;

с метилсульфонилхлоридом получают 3-(4-метилсульфонамидобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, аморфный, масс-спектр (EI) M^+ 463;

с пропионилхлоридом получают 3-(4-пропиониламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, аморфный, масс-спектр (EI) M^+ 441;

с изобутирилхлоридом получают 3-(4-изобутириламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, аморфный, масс-спектр (EI) M^+ 455;

с метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(4-метоксикарбониламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, т. пл. 141°C;

с пивалилхлоридом получают 3-(4-пивалиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, т. пл. 155°C;

с хлорангидридом цикlopentanкарбоновой кислоты получают 3-(4-циклопентилкарбамоилбензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он; т. пл. 115°C;

с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(4-этоксикарбониламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, аморфное вещество, масс-спектр (EI) M^+ 457;

с метоксалилхлоридом получают 3-(4-метоксалиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он: аморфное вещество; масс-спектр (EI) M^+ 472;

с хлорформамидом получают 3-(4-уреидобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, т. пл. 140°C;

с бутирилхлоридом получают 3-(4-бутириламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он, т. пл. 77°C;

с пентаноилхлоридом получают 3-(4-пентаноиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он;

с гексаноилхлоридом получают 3-(4-гексаноиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадазин-2-он; аморфное вещество;

(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-этоксикарбониламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с пивалилхлоридом получают 3-(3-пивалиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с метоксалилхлоридом получают 3-(3-метоксалиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с хлорформамидом получают 3-(3-уреидобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с бутирилхлоридом получают 3-(3-бутириламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с пентаноилхлоридом получают 3-(3-пентаноиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с гексаноилхлоридом получают 3-(3-гексаноиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с пентафторпропионилхлоридом получают 3-(3-пентафторпропиониламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он;

с хлорангидридом цикlopentanкарбоновой кислоты получают 3-(3-циклопентилкарбамоилбензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он.

Пример 7

Раствор 1,4 г 3-(4-аминобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она в 60 мл дихлорметана и 1 мл триэтиламина, при охлаждении и перемешивании, смешивают с 1,5 мл бутилбромидом, растворенными в 20 мл дихлорметана, и дополнительно перемешивают в течение 3-х часов. Растворитель удаляют и остаток обрабатывают как обычно. Получают 3-(4-N,N-дибутиламинобензил)-5-(3,4-диметоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он.

Пример 8

Раствор 1,4 г 3-(4-пропиониламинобензил)-5-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она [получают путем взаимодействия 3-(4-аминобензил)-5-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она с пропионилхлоридом] в ТГФ после добавки одного эквивалента трифторметилиодида кипятят два часа.

Затем растворитель удаляют и остаток обрабатывают как обычно. Получают 3-(4-пропионил-амино)-5-(3-трифторметокси-4-метоксифенил)-6-этил-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он.

Пример 9

Аналогично прим. 4, путем превращения

3-(2-нитробензил)-5-(3,4-диметокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она получают 3-(2-аминобензил)-5-(3,4-диметокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он ("Е"), т. пл. 127°C;

3-(4-нитробензил)-5-(3-пропокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она получают 3-

(4-аминобензил)-5-(3-пропокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 125°C;

3-(4-нитробензил)-5-(3-циклопентилокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она получают 3-(4-аминобензил)-5-(3-циклопентилокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 123°C.

Пример 10

Аналогично прим. 6, путем взаимодействия "Е"

с ацетилхлоридом получают 3-(2-ацетидабензил)-5-(3,4-диметокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 210°C;

с трифторацетилхлоридом получают 3-(2-трифторацетидабензил)-5-(3,4-диметокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 200°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия 3-(4-аминобензил)-5-(3-пропокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-она

с ацетилхлоридом получают 3-(4-ацетидабензил)-5-(3-пропокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, аморфное вещество без определенной точки плавления;

с пропионилхлоридом получают 3-(4-пропиониламинобензил)-5-(3-пропокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 150°C;

с трифторацетилхлоридом получают 3-(4-трифторацетидабензил)-5-(3-пропокси-4-метокси)-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он, т. пл. 167°C.

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям:

Пример А

Стеклянные пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе из 100 г биологически активного вещества формулы (I) и 5 г динатрийгидрофосфата в 3 л дважды перегнанной воды устанавливают pH=6,5 с помощью 2N соляной кислоты, раствор стерильно фильтруют, заполняют им стеклянные пузырьки для препаратов для инъекции, в стерильных условиях лиофилизируют и стерильно закрывают. Каждый стеклянный пузырек с препаратом для инъекции содержит 5 мг биологически активного вещества.

Пример Б

Свечи

Расплавляют смесь 20 г биологически активного вещества формулы (I) со 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, выливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример В

Раствор

Готовят раствор из 1 г биологически активного вещества формулы (I), 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH=6,8, доливают до общего объема 1 л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять в форме глазных капель.

Пример Г

Мазь

Смешивают 500 мг биологически активного вещества формулы (I) с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример Д

Таблетки

Смесь 1 кг биологически активного вещества формулы (I), 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния обычным образом прессуют в таблетки, таким образом, что каждая таблетка содержит 10 мг биологически активного вещества.

Пример Е

Драже

Аналогично прим. Д, прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример Ж

Капсулы

2 кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы, так, что каждая капсула содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример З

Ампулы

Раствор 1 кг биологически активного вещества формулы (I) в 60 л дважды перегнанной воды стерильно фильтруют, заполняют им ампулы, в стерильных условиях лиофилизируют и стерильно закрывают (запаивают). Каждая ампула содержит 10 мг биологически активного вещества.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
