



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44249 (13) C2

(51) 6 A61K31/54, C07D417/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) 3-АЛКОКСИКАРБОНІЛТІАДІАЗИНОНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ,
СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ

1

2

(21) 96010108

(22) 10 01 1996

(24) 15 02 2002

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р

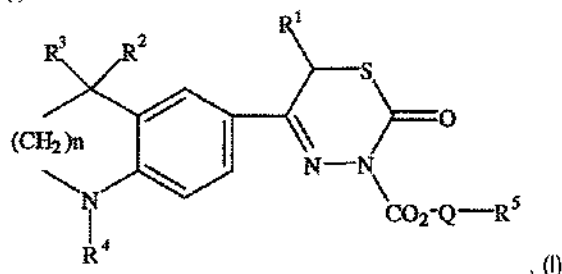
(31) P19500558 9

(32) 11 01 1995

(33) DE

(72) Йонас Рохус, DE, Лусс Інге, DE, Байер Нор-
берт, DE, Мінк Клаус-Отто, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP-A-0 294 647 EP-A-0 579 077 EP-A-0 618
201(57) 1 3-Алкоксикарбонил-тиадиазиноны формулы
(I)

где

R¹, R² и R³ каждый, независимо друг от друга, обо-
значают H или A,R⁴ обозначает C₁₋₁₅-ацил,R⁵ обозначает NH₂, NHA, NA₂ или насыщенный
трех-восьмичленный гетероциклический остаток
по меньшей мере с одним N-атомом, который мо-
жет быть замещен с помощью A и где дополни-
тельно другая CH₂-группа в кольце может быть
заменена на NH-, NA-группу, атом кислорода или
серы,Q отсутствует или обозначает разветвленный или
неразветвленный C₁₋₁₀-алкилен,

"n" обозначает 1, 2 или 3, и

A обозначает C₁₋₆-алкил,

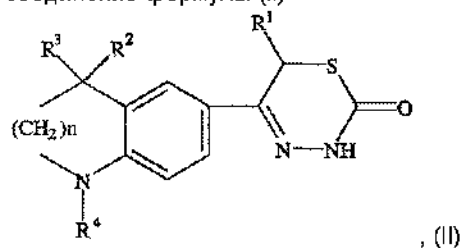
а также их физиологически приемлемые соли

2 3-алкоксикарбонилтиадиазиноны формулы (I)
по п. 1 в виде энантиомера3 3-алкоксикарбонилтиадиазиноны по п. 1, пред-
ставляющие собой(a) 3-[2-(N,N-диэтиламино)этоксикарбонил]-5-
[1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-
хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-

2-он,

(б) 3-[3-(N,N-диэтиламино)пропоксикарбонил]-5-
[1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-
хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-
2-он,(в) 3-[6-(N,N-диметиламино)гексилоксикарбонил]-
5-[1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-
хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-
2-он,(г) 3-[1-метил-2-(N,N-
диметиламино)этоксикарбонил]-5-[1,2,3,4-
тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил] -
6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-2-он,(д) 3-[1-метил-4-пиперидилоксикарбонил]-5-
[1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-
хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-
2-он,(е) 3-[2-(N,N-диэтиламино)этоксикарбонил]-5-
[1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-
диметил-6-хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-
тиадиазин-2-он,(ж) 3-[6-(N,N-диметиламино)гексилоксикарбонил]-
5-[1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-
4,4-диметил-6-хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-
1,3,4-тиадиазин-2-он,(з) 3-[1-метил-4-пиперидилоксикарбонил]-5-
[1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-
диметил-6-хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-
тиадиазин-2-он,(и) 3-[1-метил-2-(N,N-
диметиламино)этоксикарбонил]-5-[1,2,3,4-
тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-диметил-
6-хинолил]-6-метил-2Н-3,6-дигидро-1,3,4-
тиадиазин-2-он,

по п. 1, или энантиомер указанных соединений

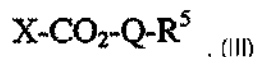
4 Способ получения соединений формулы (I) по
п. 1, а также их солей, отличающийся тем, что
соединение формулы (II)

(13) C2

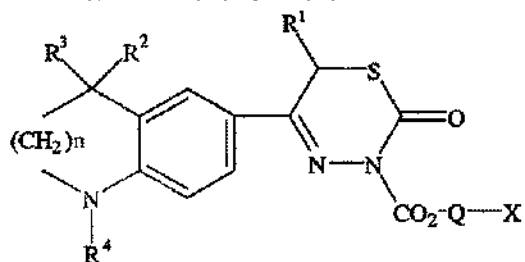
(11) 44249

(19) UA

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



где R^5 и Q имеют указанные выше значения и X обозначает Cl, Br, OH или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, или соединение формулы (IV)

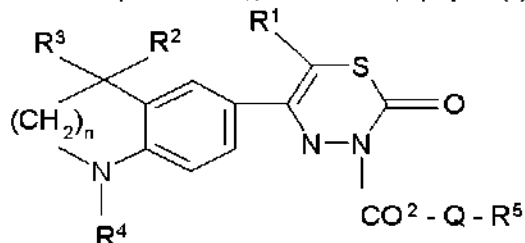


(IV)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q и "n" и X имеют указанные выше значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (V)

R^5-H , (V)

Изобретение относится к новым 3-алкоксикарбонил-тиадиазинонам формулы (1)



где

R^1 , R^2 и R^3 каждый, независимо друг от друга, обозначают H или A,

R^4 обозначает ацил с 1 – 15 C-атомами,

R^5 обозначает NH_2 , NHA , NA_2 или насыщенный трех- / восьмичленный гетероциклический остаток по меньшей мере с одним N-атомом, который может быть замещен с помощью A и где дополнительно другая CH_2 -группа в кольце может быть заменена на NH-группу, NA-группу, атом кислорода или серы,

Q отсутствует или обозначает разветвленный или неразветвленный алкилен с 1 – 10 C-атомами, "n" обозначает 1, 2 или 3, и

A обозначает алкил с 1 – 6 C-атомами,

а также к их физиологически приемлемым солям

Производные тиадиазинона, основная структура которых соответствует формуле (1), которые, однако, в остальном имеют другой образец замещения, известны из патента ФРГ 37 19 031 – A 1

В основу изобретения положена задача нахождения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые можно применять

где R^5 имеет уже указанные значения,

или соединение, которое соответствует формуле (I), однако, вместо R^5 содержит первичную или вторичную аминогруппу обычным образом алкилируют,

или соединение, которое соответствует формуле (I), однако, вместо остатка R^4 содержит атом водорода, обычным образом ацилируют, или в соединении формулы (I) один остаток R^4 превращают в другой остаток R^4 , и/или основание формулы (I) путем обработки кислотой превращают в одну из его солей

5 Способ получения фармацевтических композиций, отличающийся тем, что соединение формулы (I) по и 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей вместе с по меньшей мере одним твердым, жидким или полужидким носителем или вспомогательным веществом доводят до пригодной дозировочной формы

6 Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного вещества по крайней мере одно соединение формулы (I) по п.1 и/или одну из его физиологических приемлемых солей в эффективном количестве

для приготовления лекарственных средств

Найдено, что соединения Формулы (1) при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами. В особенности они обладают сильным антиаритмическим действием, а также положительно инотропным эффектом, далее, вещества действуют сосудорасширяющие и поэтому способствуют кровотоку. Сосудорасширяющее воздействие и действие на сердце можно обнаруживать, например, на находящихся под наркозом или бодрствующих собаках, кошках, обезьянах или поросятах, положительно инотропное действие также можно устанавливать на изолированных препаратах сердца (например, предсердие, сосочковая мышца или перфундированное все целиком сердце) крыс, морских свинок, кошек или собак, например, по методам, которые описываются в *Arzneimittelforschung*, том 31 (1) №1a (1981, с 141-170, или Schliep и др., 9-th International Congress of Pharmacol., London, Abstracts of papers 9P (1984))

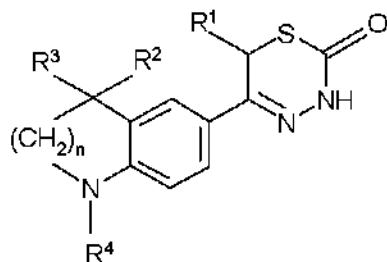
Далее, появляются антитромботические, подавляющие агрегацию тромбоцитов и влияющие на форму эритроцитов свойства. Влияние на функцию тромбоцитов в смысле подавления агрегации можно доказать на крысе *ex vivo* в тесте по Born (*Nature*, 194, 927-929, 1962), Антитромботическое действие проявляется в удлинении времени кровотечения согласно Stella (*Thrombos, Res* 7, 709-716, 1975), в уменьшении веса тромба в случае индуцированного холодом тромбоза яремной вены у крысы согласно Meng (*The, Ber* 47, 69-79, 1975) и в повышении необходимого для полного тромбоза лазерного импульса на *Mensental-Venale* крысы, соответственно изменению метода по Kovacs (*Microvasc Res*, 6, 194-201, 1973)

Благоприятное воздействие на деформируемость эритроцитов обнаруживается в нуклеопоровом фильтре согласно Schmid-Schonbein (Pflüger's Archiv, 338, 93-114, 1973). Также можно установить благоприятные воздействия на время фибринолиз/лизис эуглобулина согласно v Kaulla (Progr. Chem. Fibrinol., Thrombol. 1, 131-149, 1975, изд. J. F. Davidson, Raven Press, N.Y.).

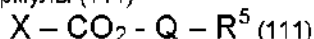
Далее, найдено, что введение основно замещенных алкоксикарбонильных остатков в тиадиазиноновое кольцо приводит к хорошо растворимым в воде соединениям, которые обладают хорошей биодоступностью.

Поэтому соединения можно применять в качестве биологически активных веществ лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Далее, они могут служить в качестве промежуточных продуктов для получения других биологически активных веществ лекарственных средств.

Соответственно этому, предметом изобретения являются соединения формулы (1), их соли присоединения кислот, а также способ их получения, отличающийся тем, что соединение формулы (11)

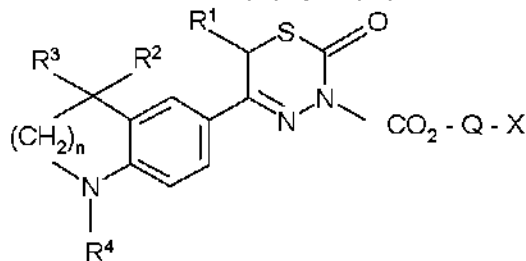


где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и "n" имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (111)



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

или соединение формулы (1У)



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , "n", Q и X имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением Формулы (У)



(У), где R имеет указанное значение, или соединение, которое соответствует формуле (1), однако вместо R^4 содержит атом водорода, обычным образом ацилируют,

или в соединении формулы (1) один остаток R^4 превращают в другой остаток R^4 ,

или соединение формулы (1), где остаток R^5 содержит первичную или вторичную амино-группу,

обычным образом алкилируют,

и/или основание формулы (1) путем обработки с помощью кислоты превращают в одну из его солей

Выше- и нижеуказанные, остатки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q и X, а также параметр "n" имеют указанные в случае формул (1), (11), (111), (1У) и (У) значения, если не указано ничего другого

В формулах остаток А предпочтительно неразветвлен, содержит предпочтительно 1, 2, 3 или 4 С-атома и предпочтительно обозначает метил, далее, предпочтительно этил или пропил, далее, предпочтительно изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, однако, также н-пентил, изопентил, н-гексил или изогексил

Q обозначает предпочтительно этилен, пропилен, бутилен, пентил, гексил, далее, например, также 1-метилэтилен

Q - R^5 обозначает предпочтительно также N-метилпиперидил

Остатки R^1 , R^2 и R^3 предпочтительно обозначают, смотря по обстоятельствам, H или метил

"n" предпочтительно обозначает 2

R^4 обозначает кислотный остаток карбоновой или сульфоновой кислоты, предпочтительно алканойл с 1-10, в особенности 1, 2, 3, 4 или 5 С-атомами, в частности, предпочтительно ацетил, далее, предпочтительно формил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил (триметилпропионил), далее, предпочтительно в случае необходимости замещенный ароматический остаток с 7-15 С-атомами, причем в качестве заместителей принимают во внимание в особенности 1-3, предпочтительно одну из следующих групп: алкил, алкоксил, алкилтио-группу, алкил-сульфинил или алкилсульфонил, смотря по обстоятельствам, с 1-3-мя, предпочтительно 1 или 2 С-атомами, метилendioкси-группу, далее, OH, F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , алкиламино-группу или диалкиламино-группу с 1-3, предпочтительно 1 или 2 С-атомами в каждой алкильной группе. Отдельными предпочтительными ароматическими остатками являются бензоил, о-, м- или п-толуил, о-, м- или п-метокси-бензоил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-диметокси-бензоил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- или 3,4,5-триметоксибензоил, о-, м-, или п-метилтиобензоил, о-, м-, или п-метилсульфинил-бензоил, о-, м-, или п-метилсульфонил-бензоил, 2,3- или 3,4-метилendioксибензоил, 1- или 2-нафтоил. Ацил, далее, может обозначать гетероарилкарбонил с 2-10 С-атомами, как 2- или 3-фурионил, 2- или 3-тенионил, пикотиноил, никотиноил, изоникотиноил, кроме того, арилалканойл, как фенилацетил, о-, м-, или п-метоксифенилацетил, 2- или 3-фенилпропионил, 2-, 3- или 4-фенилбутирил, циклоалкилкарбонил, как циклогексилкарбонил, алкилсульфонил, как метил-, этил-, пропил- или бутилсульфонил, арилсульфонил, как бензолсульфонил, о-, м- или п-толуолсульфонил, о-, м- или п-метокси-бензолсульфонил, 1- или 2-нафталинсульфонил.

Остаток R^5 предпочтительно обозначает метиламино-, диметиламино-, этиламино-, метилэтиламино-, диэтиламино- или, однако, пирролидино-, пиперидино- или морфолино-группу

Предметом изобретения являются в частности

те соединения формулы (1), 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) / (1h), которые соответствуют формуле (1) и где подробнее не обозначенные остатки имеют указанное в случае формулы (1) значение, где, однако

в 1a R^1 обозначает метил и "n" обозначает 2,
в 1b R^1 обозначает H и "n" обозначает 2,
в 1c R^1 обозначает метил, R^2 и R^3 обозначают H и "n" = 2,
в 1d R^1 и R^2 обозначают метил, R^3 обозначает H и "n" = 2,
в 1e R^1 , R^2 и R^3 обозначают метил и "n" = 2,
в 1f R^1 , R^2 и R^3 обозначают метил, R^4 обозначает ацил с 1-10 C-атомами и "n" обозначает 2,
в 1g R^1 и R^2 каждый, независимо друг от друга, обозначают H или метил, R^3 обозначает H, R^4 обозначает ацил с 1-10 C-атомами, Q обозначает разветвленный или неразветвленный алкилен с 1-6 C-атомами, R^5 обозначает NH_2 , $NHCH_3$, NHC_2H_5 , $N(CH_3)_2$ или $N(C_2H_5)_2$, и "n" = 2,
в 1h R^1 , R^2 и R^3 обозначает метил, R^4 обозначает ацил с 1-10 C-атомами и Q – R^5 обозначает пирролидиноэтил, пирролидинопропил, пиперидиноэтил, пиперидинопропил, морфолиноэтил, морфолинопропил, N-метилпирролидинил, N-этилпирролидинил, N-метилпиперидинил, N-этилпиперидинил или морфолинил

Соединения формулы (1), впрочем, получают само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в стандартных работах, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg-Thieme, Штутгарт), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом можно применять также само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты

Исходные вещества для заявляемого способа в желательном случае могут образовываться *in situ*, таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а тотчас вводят во взаимодействие далее до получения соединений формулы (1)

Исходные вещества формул (11) и (111) частично известны. Если они неизвестны, то их можно получать само по себе известными способами. Получение соединений формулы (11) известно из патента ФРГ 37 19 031

В частности, взаимодействие соединений формулы (11) с соединениями формулы (111) осуществляют в присутствии или в отсутствие инертного растворителя, при температурах примерно 0 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 или простые гликолевые эфиры, как этиленгликоль, диэтиленгликоль, 2-метоксиэтанол, нитрилы, как ацетонитрил, простые эфиры, как тетрагидрофуран или диоксан, амиды, как диме-

тил-формамид (ДМФ), сульфоксиды, как диметилсульфоксид. Также пригодны смеси этих растворителей

В соединениях формулы (111) X предпочтительно обозначает хлор или бром. Если X обозначает реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, то она предпочтительно обозначает алкилсульфонилокси-группу с 1-6 C-атомами, например, метансульфонилокси-группу, или арил-сульфонилокси-группу с 6-10 C-атомами, например, бензол-, p-толуол- или 1- или 2-нафталинсульфонилокси-группу

Далее, соединение формулы (1) также можно получать тем, что соединение формулы (1Y) вводят во взаимодействие с соединением формулы (Y)

Соединения формулы (1Y) можно получать тем, что соединение формулы (11) вводят во взаимодействие с соединением формулы Y - CO_2 - Q - OH, где Y обозначает Cl, Br или реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, в условиях, которые указаны выше для реакции между соединениями формул (11) и (111), и в случае необходимости затем функционализируют концевую OH-группу

Соединения формулы (Y) известны или их можно получать само по себе известными способами

Точно также один остаток R^4 можно превращать в другой остаток R^4 . Например, при применении само по себе известных реакций, можно этерифицировать до простой эфирной OH-группу или, однако, расщеплять простой арильный эфир. Далее, заместители остатка R^4 , как, например, S-A или SO-A-группы, можно окислять, поскольку реакция протекает селективно на остатке R^4

Соединение, которое соответствует формуле (1), однако, вместо R^4 содержит атом водорода, можно ацилировать с помощью ацилгалогенида формулы R^4 - Cl или R^4 - Br или ангидрида формулы $(R^4)_2O$, в инертном растворителе, целесообразно в присутствии основания, например, гидроксида щелочного или щелочноземельного металла, а также карбоната, алкоголята или гидроксида щелочного или щелочноземельного металла, как гидроксид, карбонат, метилат, этилат или гидрид натрия или калия, далее, вторичных или третичных аминов, например, триэтиламина или пиридина

Полученное основание формулы (1) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого взаимодействия пригодны кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, серную кислоту, галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, азотную кислоту, сульфаминовую кислоту, далее, органические кислоты, в особенности 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, ян-

тарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2- или 3-фенилпропионовая кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- и этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидрокси-этансульфокислота, бензосульфокислота, п-толуол-сульфокислота, нафталин-моно- и ди-сульфокислоты, лаурил-серная кислота. Соли с физиологически неприемлемыми кислотами, например, пикраты, можно применять для очистки соединений формулы (1)

Соединения формулы (1) могут содержать один или несколько асимметрических центров. В этом случае они обычно находятся в рацемической форме. Полученные рацематы можно разделять, механически или химически, на их энантимеры согласно само по себе известным методом. Предпочтительно из рацемической смеси путем введения во взаимодействие с оптически активным разделяющим агентом получают диастереомеры. В качестве разделяющего агента для основных соединений формулы (1) пригодны, например, оптически активные кислоты, как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислот, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфокислот, как β -камфорсульфокислота или, однако, оптически активная камфановая кислота, соответственно, другие оптически активные терпеновые кислоты

Естественно, также можно получать оптически активные соединения формулы (1) по вышеописанным способам тем, что применяют исходные вещества, которые уже оптически активны

Формула (1) охватывает все стереоизомеры и их смеси, например, рацематы

Предметом изобретения, далее, является применение соединений формулы (1) и их физиологически приемлемых солей для приготовления фармацевтических композиций, в особенности 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 можно доводить до пригодной дозировочной формы

Предметом изобретения, далее, являются средства, в особенности фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение формулы (1) и/или одну из его физиологически приемлемых солей

Эти композиции можно применять в качестве лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание 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 крахмалы, стеарат магния, тальк, вазелин

Для орального применения служат в особенности таблетки, драже, капсулы, 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, пластыри (Sticks) или порошки (пудры). Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекций

Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как смазки, 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 также содержать одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов

Соединения формулы (1) можно применять при борьбе с заболеваниями, в особенности с аритмиями и сердечными недостаточностями, а также при терапии человеческого или животного организма

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества как правило вводят по аналогии с известными, положительно инотропно действующими веществами, как Амринон, предпочтительно в дозах примерно 1 – 100 мг, в особенности 2 – 20 мг, на дозировочную единицу

Суточная доза составляет предпочтительно примерно 0,2 – 20 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента зависит, однако, от самых различных факторов, например, от эффективности используемого особого соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от стоимости, момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных веществ и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное применение. По сравнению с до сих пор применяемыми для лечения сердечной недостаточности Digitalis-гликозидами, соединения формулы (1) отличаются улучшенным терапевтическим диапазоном и периферической разгрузкой,

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает добавлять, если необходимо, воду или разбавленный раствор гидроксида натрия, экстрагируют органическим растворителем, как этилацетат, хлороформ или дихлорметан, разделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизации, Rf-значения определяют на силикагеле

Выше- и нижеуказанные, все температуры даны в градусах Цельсия

Пример 1

К раствору 10 г 3,6-дигидро-5-*1*, 2, 3, 4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-6-метил-2Н-1, 3, 4-тиадиазин-2-она ("А") и 9,8 мл триэтиламина в 100 мл дихлорметана при перемешивании прикалывают 6 г 2-*N*,*N*-

диэтиламиноэтилового сложного эфира хлормуравьиной кислоты, растворенные в 50мл дихлорметана, и дополнительно перемешивают в течение часа при 20°C. Растворитель удаляют, обрабатывают как обычно и получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил-/5-/1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-(3, 4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3, 6-дигидро-2Н-1, 3, 4-тиадазин-2-он, гидрохлорид. Аналогичным образом, путем взаимодействия "А" с 3-N,N-диэтиламино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил-/5-/1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-(3, 4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1, 3, 4-тиадазин-2-он, гидрохлорид,

с 6-N,N-диметиламино-гексильным эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-/6-(N,N-диметиламино)-гексипоксикарбонил-/5-/1, 2, 5 4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1, 3, 4-тиадазин-2-он, гидрохлорид,

с 2-N,N-диметиламино-1-метил-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-/1-метил-2-(N,N-диметиламино)-этоксикарбонил-/5-/1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-(3, 4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1, 3, 4-тиадазин-2-он, гидрохлорид,

с 1-метил-4-пиперидиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(1-метил-4-пиперидилоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он, полуфумарат,

с 2-морфолино-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(2-морфолино-этоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

с 3-морфолино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-морфолино-пропоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1, 3, 4-тиадазин-2-он,

с 2-тиоморфолино-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(2-тиоморфолино-этоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1, 3, 4-тиадазин-2-он,

с 3-тиоморфолино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-тиоморфолино-пропоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

с 2-пиперазино-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(2-пиперазино-этоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

с 3-пиперазино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-пиперазино-пропоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

с 2-пирролидино-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(2-пирролидино-этоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-

дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

с 3-пирролидино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-пирролидино-пропоксикарбонил)-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

Аналогичным образом, путем взаимодействия (+)-3,6-дигидро-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-2Н-1,3,4-тиадазин-2-она

с 2-N,N-диэтиламино-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают (+)-3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он, гидрохлорид, т.пл. 135°C,

с 3-N,N-диэтиламино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают (+)-3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он, гидрохлорид, т.пл. 130°C,

с 6-N,N-диэтиламино-гексильным эфиром хлормуравьиной кислоты получают (+)-3-/6-(N,N-диэтиламино)-гексипоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он, гидрохлорид, т.пл. 133°C,

с 6-N,N-диэтиламино-1-метил-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают (+)-3-/1-метил-2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он, гидрохлорид, т.пл. 168°C,

с 1-метил-4-пиперидиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают (+)-[3-/1-метил-4-пиперидилоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он, гидрохлорид, т.пл. 150°C

Аналогичным образом, путем взаимодействия в 2-N,N-диэтиламиноэтилового эфира хлормуравьиной кислоты

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-этокси-4-метоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-оном получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-этокси-4-метоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксibenzo-ил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-оном получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксibenzo-ил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидроксibenzo-ил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-оном получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидроксibenzo-ил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадазин-2-он

Пример 2

К раствору 10г 3,6-дигидро-5-/1,2,3,4-

тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-2Н -1,3,4-тиадиазин-2-она ("В") и 9,8мл пиридина в 100мл дихлорметана при перемешивании прикапывают 6г 2-N,N-диэтиламино-этилового эфира хлормуравьиной кислоты, растворенные в 50мл дихлорметана, и дополнительно перемешивают в течение часа при 20°C, Растворитель удаляют, обрабатывают как обычно и получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, Rf (ТГФ) = 0,65

Аналогичным образом, путем взаимодействия "В"

с 3-N,N-диэтиламино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, Rf (ТГФ) = 0,64,

с 6-N,N-диметиламино-гексиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-/6-(N,N-диметиламино)-гексеноксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, Rf (ТГФ) - 0,2,

с 2-N,N-диметиламино-1-метил-этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-/1-метил-2-(N,N-диметиламино)-этоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, Rf (ТГФ) = 0,25,

с 1-метил-4-пиперидиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(1-метил-4-пиперидилоксикарбонил)-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, Rf (ТГФ) = 0,65

Аналогичным образом, путем взаимодействия 2-N,N-диэтиламиноэтилового эфира хлормуравьиной кислоты

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-этокси-4-метоксибензоил)-6-хинолил/-4,4-диметил-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-этокси-4-метоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксикарбонил)-6-хинолил/-4,4-диметил-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксикарбонил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидроксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидроксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

Пример 3

К раствору 10г 3-/2-хлорэтоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-

хинолил-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она и 9мл пиридина в 100мл дихлорметана при перемешивании прикапывают 2,5г диэтиламина, растворенные в 30мл дихлорметана, и дополнительно перемешивают в течение часа при 20°C, Растворитель удаляют, обрабатывают как обычно и получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, гидрохлорид

Пример 4

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 3-N,N-диэтиламинопропилового эфира хлормуравьиной кислоты с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-этокси-4-метокси-бензоил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-этокси-4-метоксибензоил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксикарбонил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксикарбонил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидроксибензоил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидрокси-бензоил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он

Пример 5

Аналогично примеру 2, путем взаимодействия 3-N,N-диэтиламинопропилового эфира хлормуравьиной кислоты

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-метокси-бензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-этокси-4-метоксибензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксикарбонил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этоксикарбонил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

с 5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидрокси-бензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оном получают 3-/3-(N,N-диэтиламино)-пропоксикарбонил/-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-гидрокси-бензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он

Пример 6

Раствор 12г 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этоксикарбонил/-5-(1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она (получен аналогично примеру 1 путем взаимодей-

ствия 5-(1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она с 2-N,N-диэтиламиноэтиловым эфиром хлормуравьиной кислоты) в 100мл дихлорметана смешивают с 5мл триэтиламина, затем при перемешивании прикапывают 4мл ацетилхлорида. Перемешивают еще час при 20°C, разлагают водой, обрабатывают как обычно и получают 3-/2-(N,N-диэтиламино)-этокси-карбонил-/5-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он.

Аналогичным образом получают нижеследующие

3-/2-(N,N-диэтил-амино-этоксикарбонил)-[R]-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-оны, где -[R]- обозначает

5-(1-формил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,
5-(1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-

5-(1-бутирил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,
5-(1-изобутирил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-валерил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,
5-(1-изовалерил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-пивалоил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,
5-(1-бензоил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-метокси-бензоил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-/1-(3,4-метилendioкси-бензоил)-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-метилтио-бензоил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-метилсульфинил-бензоил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-метилсульфонил-бензоил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-пикколиноил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-никотиноил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-изоникотиноил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-метансульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-толуолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-формил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-ацетил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-пропионил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-бутирил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-изобутирил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-валерил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-изовалерил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-пивалоил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-бензоил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-

хинолил)-,

5-(1-п-метокси-бензоил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-/1-(3,4-метилendioкси-бензоил)-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-метилтио-бензоил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-метилсульфинил-бензоил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-метилсульфонил-бензоил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-пикколиноил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-никотиноил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-изоникотиноил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-метансульфонил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-бензолсульфонил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

5-(1-п-толуолсульфонил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолил)-,

Пример 7

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 3,6-дигидро-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-6-хинолил-/6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она с 3-морфолино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-морфолино-пропоксикарбонил)-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-6-хинолил-/6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

3,6-дигидро-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-6-хинолил-/6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она с 3-пиперидино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-пиперидино-пропоксикарбонил)-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-6-хинолил-/6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он

Пример 8

К раствору 10г 3-(3-пиперазино-пропоксикарбонил)-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она и 1,8г триэтиламина в 100мл толуола при перемешивании прикапывают 1,3г этилхлорида, растворенные в 10мл толуола, и перемешивают при нагревании в течение часа. Растворитель удаляют, обрабатывают как обычно и получают 3-/3-(1-этил-4-пиперазинил)-пропоксикарбонил-/5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметокси-бензоил)-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,2,3,4-тиадиазин-2-он

Пример 9

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 3,6-дигидро-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-4,4-диметил-6-хинолил-/6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она с 3-морфолинопропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-морфолино-пропоксикарбонил)-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-4,4-диметил-6-хинолил-/6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

3,6-дигидро-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-4,4-диметил-6-

хинолил/-6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она с 3-пиперидино-пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают 3-(3-пиперидино-пропоксикарбонид)-5/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3-метокси-4-этокси-бензоил)-4,4-диметил-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он,

3,6-дигидро-5/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил/-6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она с $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{20}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ получают 3-/10-(N,N-диметиламино)-децилоксикарбонил/-5/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, т.пл = 87°C,

3,6-дигидро-5/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил/-6-метил-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-она с 6-пирролидино-гексильовым эфиром хлормуравьиной кислоты получают

3-(6-пирролидино-гексилоксикарбонил)-5-/1,2,3,4-тетрагидро-1-(3,4-диметоксибензоил)-6-хинолил/-6-метил-3,6-дигидро-2Н-1,3,4-тиадиазин-2-он, т.пл = 107°C

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям, которые содержат биологически активные вещества формулы (1) или их соли,

Пример А Таблетки и драже

Обычным образом прессуют таблетки следующего состава, которые в случае необходимости покрывают оболочкой для драже на основе сахарозы

биологически активное вещество формулы (1)	100мг
микрокристаллическая целлюлоза	278,8мг
лактоза	110мг

кукурузный крахмал	11мг
стеарат магния	5мг
высокодисперсный диоксид кремния	0,2мг

Пример Б Твердые желатиновые капсулы

Обычные, состоящие из двух частей (разъемные) твердые желатиновые капсулы заполняют с помощью композиции следующего состава

биологически активное вещество формулы (1)	100мг
лактоза	150мг
целлюлоза	50мг

Пример В Мягкие желатиновые капсулы

Обычные мягкие желатиновые капсулы заполняют смесью из 50мг биологически активного вещества и 250мг оливкового масла

Пример Г Ампулы

Раствор 200мг биологически активного вещества в 2г пропан-1,2-диола доливают водой до 10мл и заполняют им ампулы так, что каждая ампула содержит 20мг биологически активного вещества

Пример Д Водная суспензия для орального введения

Готовят обычным образом водную суспензию биологически активного вещества. Разовая (единичная) доза (5мл) содержит 100мг биологически активного вещества, 100мг натрийкарбоната, симетилцеллюлозы, 5мг бензоата натрия и 100мг сорбита

Пример Е Свечи

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