



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249541
(11) (83)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 273/04

(22) Přihlášeno 06 10 80

(21) (PV 1950-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 10 79
(CI-1974) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 17 07 86

(45) Vydáno 15 09 88

(72)
Autor vynálezu

TAKÁCS KÁLMÁN ing., KISS ILONA ing., SIMAY ANTAL ing.,
LITERÁTI NAGY PÉTER ing., HETYEY MÁRIA ing., ECSERY MARIAN,
SZEGI JÓZSEF dr., VIRÁGH SÁNDOR dr., JUHÁSZ NAGY SÁNDOR dr.,
BUDAPEŠT (MLR)

(73)
Majitel patentu

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů 1,2,4-oxadiazinu

1

2

Řešení se týká způsobu výroby nových derivátů 1,2,4-oxadiazinu obecného vzorce I, kde znamenají

R¹ fenyl, popřípadě monosubstituovaný atomem chloru nebo methylovou skupinu,
R² fenyl,

R⁴ atom vodíku nebo methyl,

R⁵ cyklohexyl nebo R⁴ a R⁵ dohromady skupinu obecného vzorce V, přičemž

R⁶ znamená vodík nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

n a m mají hodnotu 0 nebo 1.

Tyto sloučeniny se vyrobí reakcí sloučeniny obecného vzorce II, kde význam R¹, R², m a n je stejný jako shora a Z znamená atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, se sloučeninou obecného vzorce III, kde význam R⁴ a R⁵ je stejný jako shora.

Nové sloučeniny vykazují antiflogistický, diuretický a antiarytmický účinek.

$$R^1-(CH)_m-(CH_2)_n-C \begin{array}{l} \nearrow NH \\ \searrow N \\ \parallel O \end{array} \begin{array}{l} CH_2 \\ | \\ CH-CH_2-N \end{array} \begin{array}{l} R^4 \\ | \\ R^5 \end{array} \quad (I)$$
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ -\text{CH}_2- \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ -\text{CH}_2- \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$$

(V)

$$R^1-(CH)_m-(CH_2)_n-C \begin{array}{l} \text{NH}-CH_2 \\ \parallel \\ N-O-CH-CH_2-Z \end{array} \quad (III)$$
$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagdown \\ \text{HN} \\ \diagup \\ \text{R}^5 \end{array}$$

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat ve farmacii ve formě účinné látky, jakož i preparátů obsahujících inertní pevné nebo kapalné, anorganické nebo orga-

(III)

nické nosiče. Preparáty se připravují způsobem obvyklým pro výrobu léčiv.

Preparáty se mohou formulovat ve formě tablet, dražé, roztoků, emulzí atd.

Obsah účinné látky v preparátech se může měnit v širokých mezích a pohybuje se mezi 0,005 až 90 %.

Denní dávka účinné látky se může měnit v širokých mezích a závisí na stáří, hmotnosti a stavu nemocného, dále na druhu formulace, jakož i na aktivitě té, které účinné látky. Denní dávka je obecně 1 až 500 miligramů/kg. Tyto údaje mají orientační charakter; podle požadavků jednotlivého případu a lékařského předpisu může se odchylka pohybovat směrem nahoru nebo dolů.

Další podrobnosti vynálezu lze seznat z následujících příkladů, jejichž údaje ale nejsou omezující.

Příklad 1

K 5,0 g 3-fenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu [Chem. Ber. **108**, 1911 (1975)] se přidá 37 ml cyklohexylaminu, načež se reakční směs vaří 10 hodin pod zpětným chladičem. Přebytek cyklohexylaminu se odpaří ve vakuu, ke zbytku se přidá 100 ml ethylacetátu, potom se směs zahřeje na teplotu varu a nerozpustný podíl se odfiltruje. Matečný louh se odpaří, potom se zbytek rozpustí v isopropanolu a získaný roztok se okyselí zaváděním plynného chlorovodíku. Získají se 4,0 g 3-fenyl-6-cyklohexylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinhydrochloridu.

T. t.: 240 až 244 °C (za rozkladu) z isopropanolu.

Analýza pro $C_{16}H_{25}N_3OCl_2$

vypočteno:

55,49 % C, 7,28 % H, 12,14 % N,
20,48 % Cl;

nalezeno:

55,27 % C, 7,40 % H, 12,04 % N,
20,25 % Cl.

LD_{50} = 51 mg/kg t. v. u myší. U narkotizovaných koček snižuje sloučenina krevní tlak o 20 % při dávce 2,5 mg/kg i. v. za 10 minut po aplikaci. U psů snižuje sloučenina periferní rezistenci o 15 % při dávce 10 mg/kg i. v. Při dávce 5,1 mg/kg poskytuje sloučenina 15% ochranný účinek při dextranovém edematózním testu u krys.

Příklad 2

Způsobem popsaným v příkladu 1 se reakcí 3-fenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu s methylcyklohexylaminem vyrobí 3-fenyl-6-(N-methyl-N-cyklohexyl-

amino)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinhydrochlorid.

T. t.: 243 až 246 °C (z abs. alkoholu).

Analýza pro $C_{17}H_{27}N_3OCl_2$

vypočteno:

56,66 % C, 7,55 % H, 11,66 % N,
19,68 % Cl;

nalezeno:

57,07 % C, 7,91 % H, 11,35 % N,
20,09 % Cl.

Příklad 3

Ke 2,0 g 3-fenyl-6-tosyloxymethyl-1,5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu se přidá 30 ml chlorbenzenu a 3 ml methylcyklohexylaminu. Reakční směs se vaří 8 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vyloučený produkt odfiltruje, rozpustí v ethylacetátu a roztok se okyselí alkoholem okyseleným kyselinou chlorovodíkovou. Získá se 1,1 g 3-fenyl-6-(N-methyl-N-cyklohexylamino)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazindihydrochloridu. Produkt je identický s produktem z příkladu 2.

Příklad 4

K 10,5 g 3-fenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu se přidá 6,7 g 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, 6,9 g bezvodého uhličitane draselného a 80 ml chlorbenzenu. Reakční směs se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem, potom se roztok za tepla zfiltruje a ochladí. Získá se 6,5 g 3-fenyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu v krystalické formě.

T. t.: 187 až 189 °C.

Příklad 5

K 3,46 g 3-fenyl-6-tosyloxymethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu se přidá 1,33 g 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, 1,38 g bezvodého uhličitane draselného a 30 ml chlorbenzenu. Reakční směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem, potom se za tepla odbarví a zfiltruje. Po ochlazení se získá 1,95 gramu 3-fenyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu v krystalické formě. Produkt taje při teplotě 187 až 189 °C.

Příklad 6

Postupuje se stejně jako v příkladu 5, jen s tím rozdílem, že se reakce provádí místo v chloroformu v 60 ml butanolu. Získá se 1,88 g 3-fenyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochi-

nolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu.

T. t.: 187 až 189 °C.

Příklad 7

Způsobem popsaným v příkladu 5 se získá reakcí 2,7 g 3-fenyl-6-mezylloxymethyl-5,6-dihydro-1H-1,2,4-oxadiazinu s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem 1,86 g 3-fenyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu. Produkt je identický s produktem příkladu 4.

T. t.: 187 až 189 °C.

Příklad 8

Způsobem popsaným v příkladu 4 se reakcí s 3-fenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu s 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem vyrobí 3-fenyl-6-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin.

T. t.: 162 až 163 °C (z abs. alkoholu).

Analýza pro $C_{21}H_{25}N_3O_3$

vypočteno:

68,64 % C, 6,86 % H, 11,44 % N;

nalezeno:

68,48 % C, 7,20 % H, 11,85 % N.

Hydrogenmaleinová sůl produktu se vyrobí v alkoholickém roztoku s kyselinou maleinovou.

T. t.: 177 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{29}N_3O_7$

vypočteno:

62,10 % C, 6,05 % H, 8,69 % N;

nalezeno:

61,85 % C, 5,97 % H, 8,62 % N.

LD₅₀ = 148 mg/kg i. v. u myši. V dávce 10 mg/kg i. v. snižuje sloučenina krevní tlak trvale u narkotizovaných koček.

Příklad 9

Způsobem popsaným v příkladu 4 se reakcí 3-(2-chlorfenyl)-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem vyrobí 3-(2-chlorfenyl)-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin.

T. t.: 147 až 150 °C (z ethylacetátu).

Molekulární hmotnost: 341,83

Analýza pro $C_{19}H_{20}N_3OCl$

vypočteno:

66,76 % C, 5,90 % H, 12,29 % N,
10,37 % Cl;

nalezeno:

66,38 % C, 5,83 % H, 12,00 % N,
10,69 % Cl.

Sůl dihydrochloridu produktu se vyrobí v isopropanolovém roztoku zaváděním plynného chlorovodíku.

T. t.: 227 až 230 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_3OCl_3$

vypočteno:

25,65 % Cl;

nalezeno:

25,42 % Cl.

Příklad 10

Způsobem popsaným v příkladu 4 reakcí 3-(4-chlorfenyl)-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinem se vyrobí 3-(4-chlorfenyl)-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin hemihydrát.

T. t.: 190 až 192 °C (z 96% alkoholu).

Analýza pro $C_{19}H_{20}N_3OCl \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno:

65,04 % C, 6,03 % H, 11,98 % N,
10,11 % Cl;

nalezeno:

65,48 % C, 6,20 % H, 11,84 % N,
10,50 % Cl.

Sůl dihydrochloridu produktu se vyrobí v isopropanolu zaváděním plynného chlorovodíku.

T. t.: 249 až 252 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_3OCl_3$

vypočteno:

25,56 % Cl;

nalezeno:

25,32 % Cl.

Příklad 11

K 5,94 g 3-(4-tolyl)-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu se přidá 5,32 g 1,2,3,4-tetrahydroisochinolínu, 5,52 g bezvodého uhličitanu draselného a 40 ml absolutního xylénu. Reakční směs se vaří 8 ho-

dín pod zpětným chladičem, potom se nerozpustná část odfiltruje. Po ochlazení filtrátu se produkt vyloučený v krystalech odfiltruje, usuší a v isopropanolovém roztoku zaváděním plynného chlorovodíku převede v sůl dihydrochloridu. Získá se 4,1 g 3-(4-tolyl)-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-dihydrochloridu.

T. t.: 250 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_3OCl_2$

vypočteno:

17,98 % Cl;

nalezeno:

18,44 % Cl.

LD_{50} = 69 mg/kg i. v. Sloučenina snižuje krevní tlak narkotizovaných koček.

Příklad 12

Způsobem popsaným v příkladu 1 se reakcí 3-(2,2-difenylethyl)-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu s cyklohexylaminem vyrobí 3-(2,2-difenylethyl)-6-cyklohexylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinhydrochlorid.

T. t.: 252 až 255 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{33}N_3OCl_2$

vypočteno:

63,99 % C, 7,38 % H, 9,33 % N,
15,74 % Cl;

nalezeno:

64,15 % C, 7,49 % H, 9,28 % N,
15,66 % Cl.

LD_{50} = 160 mg/kg i. v. na myších.

Příklad 13

Způsobem popsaným v příkladu 1 se reakcí 3-(2,2-difenylethyl)-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu s methylcyklohexylaminem vyrobí 3-(2,2-difenylethyl)-6-(N-methylcyklohexylamino)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazindihydrochlorid.

T. t.: 227 až 230 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{33}N_3OCl_2$

vypočteno:

64,64 % C, 7,60 % H, 9,05 % N,
15,27 % Cl;

nalezeno:

65,01 % C, 7,75 % H, 9,14 % N,
14,94 % Cl.

LD_{50} = 160,0 mg/kg i. v. na myších. 5 minut po aplikaci zvyšuje sloučenina v dávce 1 mg/kg u narkotizovaných psů průtok stehenní tepnou o 70 %. V dávce 1 mg/kg i. v. snižuje krevní tlak narkotizovaných koček o 20 %. V dávce 16 mg/kg poskytuje sloučenina 55% ochranný účinek při dextranematózním testu u krys. Sloučenina zvyšuje množství vyloučené moči u krys při dávce 16 mg/kg na 160 % (kontrola 100 %).

Příklad 14

K 1,2 g 3-(2,2-difenylethyl)-6-mezylloxymethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu se přidá 1,0 ml 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu a 15 ml chlorbenzenu. Reakční směs se vaří 10 hodin pod zpětným chladičem, potom se rozpouštědlo odpaří a ke zbytku se přidá ethylacetát. Získá se 0,6 g 3-(2,2-difenylethyl)-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu.

T. t.: 163 °C.

Příklad 15

Postupuje se stejně jako v příkladu 14, jen s tím rozdílem, že se jako výchozí produkt použije 2,0 g 3-(2,2-difenylethyl)-6-tolylloxymethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu. Získá se 1,0 g 3-(2,2-difenylethyl)-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinu.

T. t.: 163 °C.

Produkt je identický s produktem z příkladu 14.

Příklad 16

Vyrobí se tablety následujícího složení:

Účinná látka

3-fenyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-4H-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazindihydrochloridu	25 mg
škrob	80 mg
silikagel	22 mg
stearát hořečnatý	3 mg

Příklad 17

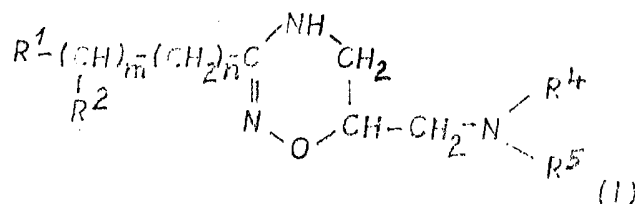
Vyrobí se kapsle následujícího složení:

Účinná látka

3-fenyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl)-methyl-4H-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazindihydrochloridu	25 mg
laktóza	40 mg
plnivo	5 mg

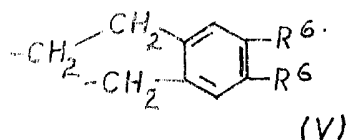
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 1,2,4-oxadiazinu obecného vzorce I



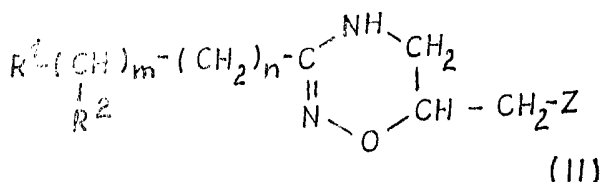
kde znamenají

R^1 fenyl, popřípadě monosubstituovaný
 atomem chloru nebo methylovou skupinou,
 R^2 fenyl,
 R^4 atom vodíku nebo methyl,
 R^5 cyklohexyl nebo
 R^4 a R^5 dohromady znamenají skupinu
 obecného vzorce V



přičemž

R^6 znamená vodík nebo alkoxy skupinu s
 1 až 4 atomy uhlíku a
 m a n mají hodnotu 0 nebo 1, jakož i far-
 makologicky nezávadných adičních solí s
 kyselinami a kvartérních solí, vyznačující
 se tím, že se nechá zreagovat sloučenina
 obecného vzorce II

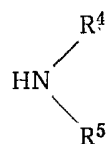


kde

význam R^4 a R^5 je stejný jako shora.

a

Z znamená atom halogenu nebo sulfonyl-
 oxyskupinu, se sloučeninou obecného vzor-
 ce III



(III)

kde

význam R^1 , R^2 , m a n je stejný jako shora

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
 tím, že se reakce provádí v tavenině nebo
 v organickém rozpouštědle při teplotě varu
 použitého rozpouštědla.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
 tím, že se reakce provádí v přítomnosti pro-
 středku, který váže kyseliny.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se
 tím, že prostředkem, který váže kyseliny je
 v přebytku použitý amin obecného vzorce
 III nebo hydroxid alkalického kovu nebo
 uhličitany alkalického kovu.