

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

179986

Bejelentés napja: 1979. VII. 27. (HO—2168)

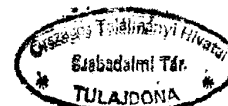
Elsőbbsége: 1978. VII. 31. (8184/78), 1979. V. 15.
(4505/79)
Svájc

Közzététel napja: 1982. V. 28.

Megjelent: 1984. V. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 498/04



Feltalálók:

dr. Muller Jean-Claude vegyész, Rixheim,
Franciaország
dr. Ramuz Henri vegyész, Birsfelden, Svájc

Szabadalmas:

F. Hoffmann-La Roche et Co. AG.,
Basel, Svájc

Eljárás oxadiazolo-triazin-származékok előállítására

1

Találmányunk (I) általános képletű új oxadiazolo-triazin-származékok és sóik előállítására vonatkozik [mely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom és

R² jelentése valamely —CO—R⁴, —COOR⁵ vagy —CH(R⁶)COOR⁷ általános képletű csoport;

vagy R¹ és R² azonos és jelentésük hidrogénatom vagy egy —CH(R⁶)COOR⁷ általános képletű csoport;

R³ jelentése diallilamino- vagy 1,2,5,6-tetrahidro-piridin-1-il-csoport;

R⁴ jelentése C₁₋₇ alkil-, halogén-(C₁₋₄)-alkil-, (C₁₋₄)-alkoxi-(C₁₋₄)-alkil-, fenoxi-(C₁₋₄)-alkil-, adott esetben egy vagy két 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenil-(C₁₋₄)-alkil-, adott esetben egy vagy két halogénatommal, 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi-, 1—4 szénatomos alkanooxi- vagy ciano-csoporttal helyettesített fenilcsoport (C₁₋₄)-alkoxikarbonil-(C₁₋₅)-alkil-csoport, valamely —C(R⁸)=C(R⁹,R¹⁰) általános képletű csoport, C₁₋₄ alkoxikarbonil-C₁₋₅ alkilkarbonil-csoport, vagy 5- vagy 6-tagú, egy kén-, oxigén- vagy nitrogénatomot tartalmazó, adott esetben metilén-csoporton keresztül kapcsolódó heterociklikus csoport;

R⁵ jelentése 1—6 szénatomos alkil-, (C₁₋₄)-alkoxi-(C₁₋₄)-alkil-, fenil-(C₁₋₄)-alkil- vagy allilcsoport;

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy C₁₋₄ alkilcsoport;

R⁷ jelentése C₁₋₄ alkilcsoport;

R⁸ és R⁹ jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil-, fenil- vagy furilcsoport és

2

R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport].

A leírásban egyéb helyen használt „alkilcsoport” kifejezés — önmagában vagy kombinációkban — egyes- vagy elágazóláncú, 1—7 szénatomos alkilcsoportokra vonatkozik (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, tercier butilcsoport stb.). Az „alkoxi-csoport” a fenti értelmezésnek megfelelő alkilcsoportokat tartalmazó alkiléter csoportokra vonatkozik. A „halogénalkilcsoportok” egy vagy több hidrogénatomja halogénatommal (vagy atomokkal) van helyettesítve. A „halogénatom” kifejezés mind a négy halogénatomot — azaz fluor-, klór-, bróm- és jódatomot — felöleli. A fenil-alkil-csoport pl. benzil- vagy feniltilcsoport stb. lehet. Az 5—6-tagú heterociklikus csoport pl. furil-, nikotil-, izonikotinil-, piridil-, tienil-, pirrolinil-, piperidinil-csoport stb. lehet. Az „alkanoiloxi-csoport” kifejezés alkánkarbonsavak aciloxi-maradékára vonatkozik. Az alkánkarbonsavak alkil-része előnyösen 1—3 szénatomot tartalmazhat. E kifejezés a hangyasav acil-maradékát is magában foglalja. Az alkanooxi-csoport pl. formiloxi-, acetyl-oxi-, propioniloxi-, butiriloxi-csoport stb. lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az R³ helyén diallilamino-csoportot tartalmazó származékok. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben R¹ jelentése hidrogénatom és R² jelentése hidrogénatom vagy valamely —COR⁴ általános képletű csoport. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben R⁴ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, alkoxilalkil-cso-

179986

port, egy $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{CR}^9, \text{R}^{10}$ általános képletű csoport vagy 5—6-tagú, adott esetben metilén-csoporton keresztül kapcsolódó fent említett heterociklus. Igen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek az R^4 helyén fenil-, metoximetil-, etoximetil-csoportot, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ vagy $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ csoportot vagy furilcsoportot tartalmazó származékok.

Fentiekből következik, hogy az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselőiben R^3 diallilamino-csoportot, R^1 hidrogénatomot, és R^2 hidrogénatomot vagy egy $-\text{COR}^4$ általános képletű csoportot jelent, ahol R^4 jelentése fenil-, metoximetil-, etoximetil-, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ vagy $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ csoport vagy furilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid;

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-acetamid;

2-etoxi-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-acetamid;

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-metil-akrilolamid;

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-furánkarbonsavamid;

7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on;

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-3-metil-krotonoilamid.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) R^1 és R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R^3 jelentése fent megadott), valamely (II) általános képletű vegyületet (ahol R^3 a fenti jelentésű) foszgénnel reagáltatunk; vagy

b) R^1 helyén hidrogénatomot és R^2 helyén valamely $-\text{COOR}^5$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R^3 és R^5 a fenti jelentésű), valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R^3 és R^5 a fenti jelentésű) mintegy 50—200 $^\circ\text{C}$ -ra való melegítés vagy valamely bázissal történő kezelés útján ciklizálunk; vagy

c) R^1 helyén hidrogénatomot és R^2 helyén valamely $-\text{COR}^4$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^3 és R^4 a fenti jelentésű), valamely (Ia) általános képletű vegyületet (mely képletben R^3 a fenti jelentésű) valamely R^4-COX általános képletű savhalogéniddel vagy $(\text{R}^4-\text{CO})_2\text{O}$ általános képletű savanhidriddel (mely képletekben X jelentése halogénatom és R^4 jelentése a fent megadott) reagáltatunk; vagy

d) R^1 helyén hidrogénatomot és R^2 helyén valamely $-\text{COOR}^5$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^3 és R^5 a fenti jelentésű), valamely (Ia) általános képletű vegyületet (mely képletben R^3 a fenti jelentésű) valamely (III) általános képletű klórhangyasav-észterrel reagáltatunk (mely képletben R^5 a fenti jelentésű); vagy

e) R^1 helyén hidrogénatomot és R^2 helyén valamely $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{COOR}^7$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén

(mely képletben R^3 , R^6 és R^7 jelentése a fent megadott), valamely (Ia) általános képletű vegyületet (mely képletben R^3 a fenti jelentésű) valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R^6 , R^7 és X jelentése a fent megadott); vagy

f) R^1 és R^2 helyén valamely $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{COOR}^7$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^3 , R^6 és R^7 jelentése a fent megadott), valamely (Ib) általános képletű vegyületet (mely képletben R^3 , R^6 és R^7 a fenti jelentésű) valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben X, R^6 és R^7 jelentése a fent megadott), majd kívánt esetben egy, az a)–f) eljárások bármelyike szerint kapott (I) általános képletű vegyületet sójává vagy egy sőt másik sóvá alakítunk.

Eljárásunk a) változata szerint a (II) általános képletű vegyületek és foszgén reakcióját önmagában ismert módon oldószer vagy oldószerkelet jelenlétében véghezvesszük el. Oldószerként aromás szénhidrogéneket (pl. benzol, toluol vagy xilol), klórozott szénhidrogéneket (pl. kloroform, metilénklorid, dimetilformamidot stb.) vagy ezek elegyét alkalmazhatjuk. A reakciót célszerűen atmoszferikus nyomáson és kb. $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és $50\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $0\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, savmegkötőszer jelenlétében hajthatjuk végre. Savmegkötőszerként tercier szerves bázisokat (pl. trietilamin, etildiizopropilamin vagy piritin) vagy szervetlen bázisokat (pl. alkálifémhidroxidok, mint pl. nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid; alkáliföldfémhidroxidok pl. báriumhidroxid vagy kalciumhidroxid; karbonátok pl. káliumkarbonát vagy nátriumkarbonát; hidrogénkarbonátok pl. nátriumhidrogénkarbonát stb.) alkalmazhatunk.

Eljárásunk c) változata szerint az acilezést önmagukban ismert módszerekkel hajthatjuk végre. Acilezőszerként különösen előnyösen aktivált savszármazékokat pl. R^4-COX általános képletű savhalogénideket vagy $(\text{R}^4-\text{CO})_2\text{O}$ általános képletű savanhidrideket alkalmazhatunk. A reakciót iners oldószerben vagy oldószerkeletben kb. $0-70\text{ }^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten, különösen előnyösen szobahőmérsékleten véghezvesszük el. Adott esetben savmegkötőszer jelenlétében dolgozhatunk. Oldószerként elsősorban aromás szénhidrogéneket (pl. benzol, toluol vagy xilol), klórozott szénhidrogéneket (pl. metilénklorid vagy kloroform), étereket (pl. tetrahidrofurán vagy dioxán), dimetilformamidot, dimetilszulfoxidot, hexametilfoszforsavtriamidot stb. alkalmazhatunk. Savmegkötőszerként előnyösen tercier szerves bázisokat (pl. trietilamin, etildiizopropilamin vagy piritin) vagy szervetlen bázisokat (pl. alkálifémhidroxidok mint pl. nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid; alkáliföldfémhidroxidok pl. báriumhidroxid vagy kalciumhidroxid; karbonátokat pl. káliumkarbonát vagy nátriumkarbonát; hidrogénkarbonátokat pl. nátriumhidrogénkarbonát stb.) alkalmazhatunk.

Eljárásunk d) változatát iners oldószerben vagy oldószerkeletben savmegkötőszer jelenlétében véghezvesszük el. Oldószerként előnyösen klórozott szénhidrogéneket (pl. metilénklorid vagy kloroform), étereket (pl. dietiléter, tetrahidrofurán vagy dioxán), dimetilformamidot stb. vagy ezek elegyeit alkalmazhatjuk. A reakciót víztartalmú oldószerben vagy víz jelenlétében kétfázisú rendszerben (pl. metilénklorid—víz elegy) is elvégeztethetjük. Savmegkötőszerként bázisokat (pl. trietilamin,

etilidizopropilamin, dimetilamin, piridin, alkálifémhidroxidok stb.) alkalmazhatunk.

Amennyiben a reakció folyékony bázis jelenlétében végezzük el, ez az oldószer szerepét is betöltheti. A reakciót célszerűen kb. $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $0-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hajthatjuk végre.

Eljárásunk *b*) változata szerint a (IV) általános képletű vegyületek ciklizációját önmagában ismert módon kb. $50-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleten, előnyösen kb. $100-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végrehajtott melegítéssel végezhetjük el. A reakciót oldószer vagy oldószerkelet jelenlétében vagy anélkül végezhetjük el. Amennyiben a reakciót oldószer vagy oldószerkelet jelenlétében végezzük el, reakcióközégeként aromás szénhidrogéneket (pl. benzol, toluol vagy xilol), klórozott szénhidrogéneket (pl. kloroform), alkoholokat (pl. butanol vagy izobutanol), éterekeket (pl. dioxán-dibutiléter vagy dietilén-glikoldimetiléter), dimetilformamidot, dimeilszulfoxidot stb. vagy ezek eleveit alkalmazhatjuk. Nyilvánvalóan olyan oldószerkelet alkalmazhatunk, melyek forráspontja a reakcióhőmérsékletnél magasabb vagy az oldószer forráspontján visszafolyatósított alkalmazás mellett történő forralás közben dolgozunk. Oldószerként előnyösen dimetilformamidot vagy toluolt alkalmazhatunk. A reakcióidő az alkalmazott hőmérséklettől függ és általában 15 perc és 18 óra közötti érték. Amennyiben az előnyös kb. $100-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os hőmérséklet-tartományban dolgozunk, a reakcióidő kb. $0,25-12$ óra, előnyösen $0,25-2$ óra. Amennyiben oldószerként valamely alkoholt alkalmazunk, az átszereződés elkerülése céljából olyan alkoholt kell alkalmaznunk, mely a kiindulási anyag alkoholkomponensének megfelel. Az eljárás másik előnyös fogantatási módja szerint a reakciót bázis jelenlétében végezzük el; ily módon a hőmérséklet lényegesen alacsonyabb értéken tartható. A reakciót ekkor kb. $0-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végezhetjük el. Bázisként szerves bázisokat (pl. alkálifémhidroxidok mint pl. nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid; alkáliföldfémhidroxidok pl. báriumhidroxid vagy kalciumhidroxid; karbonátok pl. káliumkarbonát vagy nátriumkarbonát; vagy hidrogénkarbonátok pl. nátriumhidrogénkarbonát) vagy szerves bázisokat (pl. dimetilamin, trietilamin, etilidizopropilamin stb.) alkalmazhatunk. Amennyiben bázis jelenlétében dolgozunk, a reakciót megfelelő oldószerben vagy oldószer-elegyben végezzük el. Szerves bázisok felhasználása esetén célszerűen víztartalmú oldószer-elegyben, illetve víz jelenlétében kétfázisú rendszerben (pl. metilén-klorid-víz-elegy) dolgozhatunk. Amennyiben a fentiekben említett észterezést szándékosan elő kívánjuk idézni, előnyösen bázis jelenlétében dolgozhatunk.

Eljárásunk *e*) és *f*) változata szerint az (Ia) illetve (Ib) általános képletű vegyületek és az (V) általános képletű vegyületek reakcióját önmagukban ismert módszerekkel iners oldószerben (pl. acetone, metanol, tetrahydrofuran, dimetilformamid, hexametilfoszforsavtriamid stb.) savmegkötőszer (pl. nátriumkarbonát, káliumkarbonát, trietilamin, etilidizopropilamin stb.) kb. $0-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, előnyösen szobahőmérsékleten végezhetjük el. Ezen eljárás-változatok előnyös fogantatási módja szerint acetoneban káliumkarbonát jelenlétében szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok részben új és részben ismert vegyületek. Ismertek az R^3 helyén diallilamino-csoportot tartalmazó (II) általános képletű

vegyületek. Az R^3 helyén 1,2,5,6-tetrahydro-piridin-1-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. E vegyületek előállításával analóg módon történik. Két előállítási eljárást az A-reakciósémán tüntetünk fel. A részletesebb reakciókörülményeket a példákban ismertetjük.

A (IV) általános képletű vegyületek szintén újak és előállításuk találmányunk tárgyát képezi. E vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű klórhangyasavészterrel reagáltatunk. A reakciót az (Ia) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatása kapcsán ismertetett körülmények között végezhetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek sókká alakíthatók. A sóképzéshez szerves bázisokat (pl. alkálifémhidroxidokat mint pl. nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid; alkáliföldfémhidroxidokat pl. kalciumhidroxid) vagy szerves bázisokat (pl. monoalkilaminok mint pl. metilamin; dialkylaminok pl. dimetilamin; trialkylaminok pl. trietilamin; bázikus aminosavak pl. arginin; piperidin; aza-biciklo-oktánok vagy -nonánok pl. 3-aca-biciklo-[3.2.1]oktán vagy 3-azabicyclo[3.2.2]nonán) alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek sóit továbbá más sókká is alakíthatjuk. A sók közül az (I) általános képletű vegyületeknek gyógyászati alkalmas bázisokkal képezett sói különösen előnyösek.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik hosszantartó értékes értágító és/vagy vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek és a vérérték állapotával összefüggő hipertónia kezelésére vagy perifériás vérátáramlási zavarok esetében értágítószerként alkalmazhatók.

A vérnyomáscsökkentő hatást az alábbi teszttel igazolhatjuk:

Az artériás vérnyomást oszcillometrián és a szívfrekvenciát palpatorián mérjük.

Az alapértékek meghatározása után a teszt-vegyület gyorsszondán keresztül egy éjjelen át éheztetett kutyáknak beadjuk. Az egyes dózisokat egy napos időközönként kumulatív módon adagoljuk. Az artériás vérnyomást és a szívfrekvenciát az egyes adagok beadolása után $0,5, 1, 1,5, 3, 6$ és 22 órával megmérjük. A kísérleti állatok viselkedését a kísérlet ideje alatt, majd az utolsó adagolás után 2 napig megfigyeljük.

A vérnyomáscsökkentő hatást az alábbi módszerrel ébren levő spontán hipertóniás patkányokon is meghatározzuk.

A szisztolés vérnyomást és a szívfrekvenciát a teszt-vegyület beadása előtt kétszer megmérjük. A teszt-vegyületet nyelősonda segítségével naponta kétszer — reggel és délután — adagoljuk. Mindkét paramétert az adagolás után $1, 3, 6$ és 24 órával megmérjük és a kontroll-értékekhez viszonyított százalékos változást kiszámítjuk.

A szisztolés vérnyomást patkányok farok-arteriáján közvetett módon, Gerold és Tsai módszerével [Helv. Physiol. Acta 24, 58—69 (1966); Arzneimittelforschung 18, 1285—7 (1968)] mérjük.

Az alábbi táblázatokban az N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]-s-triazin-7-il)-benzamidra kapott eredményeket foglaljuk össze, melyek 5 kísérlet átlagértékei.

I. táblázat

Dózis, mg/kg, p.o.	Teszt-vegyület bevétele után eltelt órák száma						
	0 ¹	0,5	1,0	1,5	3,0	6,0	22
Vérnyomás, % (Hgmm)							
1,0	135 ± 1,3	-2,2 ± 1,5	-3,2 ± 2,8	-2,2 ± 1,5	-3,2 ± 3,8	-3,2 ± 2,6	-3,2 ± 2,1
3,0	135 ± 1,3	-8,2 ± 5,7	-9,2 ± 6,4	-8,2 ± 6,3	-8,2 ± 5,5	-10,2 ± 3,5	-8,0 ± 3,0
10,0	135 ± 1,3	-15,2 ± 3,4	-18,2 ± 3,8	-20,2 ± 5,0	-22,2 ± 6,4	-15,2 ± 5,5	-13,2 ± 4,0
30,0	135 ± 1,3	-21,2 ± 1,3	-22,2 ± 2,3	-26,2 ± 1,9	-21,2 ± 3,7	-18,2 ± 4,4	-13,8 ± 1,5
Szívfrekvencia %							
1,0	80 ± 1,8	2,2 ± 3,2	3,0 ± 2,3	1,8 ± 3,0	3,8 ± 2,2	7,0 ± 6,3	14,8 ± 9,9
3,0	80 ± 1,8	21,8 ± 10,1	27,0 ± 14,6	26,2 ± 14,3	29,0 ± 13,6	43,4 ± 16,3	51,0 ± 7,9
10,0	80 ± 1,8	56,2 ± 6,1	56,5 ± 5,6	62,5 ± 5,0	65,8 ± 6,3	60,5 ± 14,7	69,2 ± 2,3
30,0	80 ± 1,8	72,2 ± 7,7	71,0 ± 9,6	71,0 ± 9,6	72,2 ± 6,9	73,4 ± 7,5	57,0 ± 9,8

¹ Bázisérték

II. táblázat

Dózis, mg/kg, p.o.	Vérnyomás, %	Szívfrekvencia, %	Hatás időtartama órában
1,0	-15,0%	+7,2%	24
3,0	-21,6%	+7,1%	24
10,0	-32,8%	+22,1%	24
30,0	-45,0%	+26,5%	24

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat a gyógyászatban a hatóanyagot és enterális vagy paren-
terális adagolásra alkalmas, szerves vagy szervetlen
gyógyászati iners hordozóanyagokat tartalmazó gyó-
gyászati készítmények alakjában alkalmazhatjuk. Iners
hordozóanyagként pl. vizet, zselatint, gumiarábikumot,
tejcukrot, keményítőt, magnéziumsztearátot, talkumot,
növényi olajokat, polialkilenglikolokat, vazelint stb.
használhatunk.

A hatóanyagot szilárd (pl. tableta, draszté, kúp, kap-
szula) vagy folyékony alakban (pl. oldat, szuszpenzió
vagy emulzió) készíthetjük ki. A készítmények adott
esetben sterilizálhatók, ill. segédanyagokat (pl. konzerv-
áló-, stabilizáló-, nedvesítő- vagy emulgeálószer-
ek, az ozmózisnyomás változását előidéző sók vagy pufferek)
és/vagy további gyógyászati értékes anyagokat tartal-
mazhatnak.

A napi hatóanyag-dózis orális adagolás mellett általá-
ban kb. 10–500 mg, míg i. v. adagolás esetében kb.
1–50 mg. A fenti értékek azonban csupán tájékoztató
jellegűek és a mindenkor alkalmazandó dózis az adott
eset súlyosságától és az orvos előírásaitól függ.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban is-
mertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra kor-
látoznánk. A megadott olvadáspontok nem-korrigált
értékek.

1. példa

75 g (0,337 mól) 2,4-diamino-6-diallilamino-sz-triazin-
-3-oxidot 800 ml metilénkloridban szuszpendálunk és
keverés közben 0 C°-ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten

egyidejűleg 180 ml (0,346 mól) 20%-os toluolos foszgen-
oldatot és annyi 10%-os nátriumhidroxid-oldatot cse-
pegetünk hozzá 45 C°-on, hogy a pH 7 és 7,5 közötti
érték legyen. A reakcióelegyet további 1 órán át kever-
jük, majd metilénkloridot és metanolt adunk hozzá a ki-
váló termék feloldása céljából. A két fázist elválasztjuk
és a vizes réteget metilénkloriddal kétszer extraháljuk.
Az egyesített szerves extraktumokat magnéziumszulfát
felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott
7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-
-triazin-2-on 211–213 C°-on olvad. Kitermelés: 74,5 g
(90%).

2. példa

6 g (0,016 mól) dietil-6-diallilamino-sz-triazin-2,4-di-
karbamát-3-oxidot 120 ml dimetilformamidban szusz-
pendálunk és a reakcióelegyet argon-atmoszférában 20
percen át 140 C°-on melegítjük. Az oldószert vákuumban
ledesztilláljuk és a maradékot metilénklorid etanol-
dietiléter-elegyből átkristályosítjuk. A kapott tiszta
etil-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-
-triazin-7-karbamát 172–174 C°-on olvad. Kitermelés:
3,1 g (57%).

A fenti eljárással analóg módon

4,4 g (0,013 mól) dimetil-6-diallilamino-sz-triazin-2,4-
-dikarbamát-3-oxidból kiindulva 184–185 C°-on olva-
dó metil-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-
-a]-sz-triazin-7-karbamátot (kitermelés: 47%) és

5,9 g (0,014 mól) diizobutil-6-diallilamino-sz-triazin-
-2,4-dikarbamát-3-oxidból kiindulva 160–162 C°-on
olvadó izobutil-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadia-
zolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamátot állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált dietil-6-diallilami-
no-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidot a következőkép-
pen állítjuk elő:

5,0 g (0,0225 mól) 2,4-diamino-6-diallilamino-sz-tria-
zin-3-oxidot 200 ml metilénklorid és 20 ml trietilamin
elegyében szuszpendálunk és 0 C°-on keverés közben
8 ml (0,084 mól) klórhangyasavetilésztert 25 ml metilén-
kloridban adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 C°-on 1 órán
át keverjük, majd vízzel mossuk, a szerves fázist nátri-

umszulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilénkloridból és etanolból átkristályosítjuk. A kapott tiszta dietil-6-diallilamino-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxid 123—125 °C-on olvad. Kitermelés: 6,8 g (82%).

A fenti eljárással analóg módon

5,0 g (0,0225 mól) 2,4-diamino-6-diallilamino-sz-triazin-3-oxid és 5 ml (0,063 mól) klórhangyasavmetilészter reakciójával dimetil-6-diallilamino-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidot (op.: 158—160 °C, kitermelés: 73%) és 5,0 g (0,0225 mól) 2,4-diamino-6-diallilamino-sz-triazin-3-oxid és 7 ml (0,053 mól) klórhangyasavizobutilészter reakciójával diizobutil-6-diallilamino-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidot (op.: 90—92 °C, kitermelés: 75%) állítunk elő.

3. példa

18 g (0,043 mól) diizobutil-6-diallilamino-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidot keverés közben 560 ml metilénkloridban oldunk és 1800 ml vízzel és annyi tömény nátriumhidroxid-oldattal elegyítjük, hogy a reakcióelegy pH-ja 12,7 legyen. A reakcióelegyet 75 percen át keverjük és a két fázist elválasztjuk. A lúgos vizes réteg pH-ját 3 n sósavval 4-re állítjuk be, majd metilénkloriddal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta izobutil-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamát 161—163 °C-on olvad. Kitermelés: 10,1 g (68%).

4. példa

4,0 g (0,016 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 50 ml metilénklorid és 5 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk és 0 °C-ra hűtjük. Az elegybe keverés közben lassan 5 ml (0,035 mól) klórhangyasavbenzilésztert csepegtetünk. A reakcióelegyet további 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd vízzel elegyítjük és 2 n sósavval pH=4 értékre állítjuk be. A vizes fázist metilénkloriddal kétszer extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta benzil-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamát 171—173 °C-on olvad. Kitermelés: 4,5 g (73%).

A fenti eljárással analóg módon

4,6 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4 ml (0,030 mól) klórhangyasavbutilészter reakciójával tiszta butil-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamátot (op.: 135—137 °C; kitermelés: 83%),

2,0 g (0,008 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 3 ml (0,026 mól) klórhangyasav-2-metoxi-etilészter reakciójával tiszta (2-metoxietil)-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamátot (op.: 171—173 °C, kitermelés: 75%) és

4,0 g (0,016 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 5 ml (0,047 mól)

klórhangyasavallilészter reakciójával tiszta allil-5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamátot (op.: 173—175 °C, kitermelés: 78%) állítottunk elő.

5

5. példa

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 100 ml metilénklorid és 10 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk. Ezután keverés és hűtés közben 4,8 ml (0,036 mól) fenilacetil-kloridot és 30 ml metilénkloridot csepegtetünk hozzá.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 70 percen át keverjük, majd vízzel elegyítjük és a pH-t 3 n sósavval 4-re állítjuk be. A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-fenilacetamid 165—167 °C-on olvad. Kitermelés: 3,5 g (53%)

A fenti eljárással analóg módon 4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 10,8 g (0,05 mól) homoveratrumsvaklorid reakciójával 139—141 °C-on olvadó N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamidot állítunk elő. Kitermelés: 42%.

35 6. példa

4,5 (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 100 ml metilénklorid és 10 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk. A szuszpenziót keverés közben kb. 5 °C-ra hűtjük és 2,5 ml (0,024 mól) 2,4-diklór-benzoilklorid és 20 ml metilénklorid elegyével elegyítjük. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on tartjuk, majd 100 ml vízzel hígítjuk. A két fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilénkloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 99:1 arányú kloroform—metanol-eleggyel eluáljuk. A maradékot kloroformból és dietiléterből kristályosítva 163—164 °C-on olvadó 2,4-diklór-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot kapunk. Kitermelés: 5,4 g (71%).

A fenti eljárással analóg módon

4,3 g (0,017 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4,8 g (0,023 mól) 3,4-diklór-benzoilklorid reakciójával 190—191 °C-on olvadó tiszta 3,4-diklór-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot (kitermelés: 60%); és

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 7,2 g (0,036 mól) 3,5-dimetoxi-benzoilklorid reakciójával 161—164 °C-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-3,5-dimetoxi-benzamidot állítottunk elő. Kitermelés: 73%.

65

7. példa

5,0 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 150 ml kloroformmal 10 ml trietilammal és 4,5 ml (0,032 mól) 2,6-diklór-benzoilkloriddal elegyítünk és a reakcióelegyet 7 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük, vízzel hígítjuk, a pH-t sósavval 4-re állítjuk be és kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kovasavgélen krómátografáljuk és 99:1 arányú metilénklorid—metanol-eleggyel eluáljuk. A terméket izopropiléter és metilénklorid elegyből átkristályosítva 133—135 C°-on olvadó tiszta 2,6-diklór-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot kapunk. Kitermelés: 2,6 g (31%).

8. példa

5,0 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 7 ml trietilamin és 150 ml metilénklorid elegyében szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz keverés és kb. 0 C°-ra való hűtés közben 3,4 ml (0,026 mól) 4-klór-benzoilkloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át kb. 0 C°-on keverjük, majd vizet adunk hozzá és a pH-t híg sósavval 4-re állítjuk be. A két fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk.

A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta p-klór-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid 192—194 C°-on olvad. Kitermelés: 5,6 g (72%).

A fenti eljárással analóg módon

3,5 g (0,014 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 2,2 ml (0,017 mól) 2-klór-benzoilklorid reakciójával tiszta o-klór-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot (op.: 179—181 C°, kitermelés: 44%);

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 3,2 ml (0,025 mól) 3-klór-benzoilklorid reakciójával 172—173 C°-on olvadó tiszta m-klór-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot (kitermelés: 43%);

5,0 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 5 g (0,025 mól) 2-acetil-szalicilsavklorid reakciójával 159—161 C°-on olvadó tiszta o-{{(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-karbamoil}}-fenil-acetátot (kitermelés: 37%);

4,2 g (0,017 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 3,1 g (0,019 mól) p-toluoilklorid reakciójával 151—153 C°-on olvadó N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-p-toluamidot; kitermelés: 48%;

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 3,4 g (0,022 mól) m-toluoilklorid reakciójával 159—160 C°-on olvadó N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-m-toluamidot (kitermelés: 53%);

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-

oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4,0 g (0,023 mól) áízssavklorid reakciójával 185—186 C°-on olvadó N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-p-áízssamidot (kitermelés: 45%); és

5 4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 3,0 g (0,019 mól) 4-cián-benzoiesavklorid reakciójával 197—199 C°-on olvadó p-ciano-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot (kitermelés: 69%
10 állítunk elő.

9. példa

15 7,0 g (0,028 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 250 ml metilénklorid és 10 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk, majd a szuszpenziót keverés közben 0 C°-ra hűtjük és 4,5 ml (0,039 mól) benzoilklorid és 35 ml metilénklorid oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet 1 órán át 0 C°-on keverjük, majd vízzel hígítjuk és sósavval pH 4 értékre állítjuk be. A két fázist elválasztjuk, a vizes réteget metilénkloriddal kétszer extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban 20 C°-on bepároljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid 182—183 C°-on olvad. Kitermelés: 6,0 g (60%).
20
25
30

10. példa

35 10,4 g (0,042 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 300 ml metilénkloridban és 12 ml trietilaminban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót keverés közben 0 C°-ra hűtjük és 10 g (0,044 mól) benzoiesavhidriddel és 1,1 g 4-dimetilamino-piridinnel elegyítjük. A reakcióelegyet 45 percen át 0 C°-on keverjük, majd vízzel mossuk. A szerves fázist magnéziumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers-terméket metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid 182—183 C°-on olvad. Kitermelés: 10,7 g (75%).
40
45

11. példa

50 3,3 g (0,027 mól) benzoiesavat 70 ml metilénklorid és 2,7 g (0,027 mól) trietilamin elegyében oldunk. Az oldatot 0 C°-on keverés közben 3,5 g (0,027 mól) klórhangyasavizobutilészter és 25 ml metilénklorid oldatával elegyítjük. Az elegyet 30 percen át 0 C°-on, majd 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot 5 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on, 200 ml metilénklorid, 12,5 ml trietilamin és 0,6 g 4-dimetilamino-piridin szuszpenziójával elegyítjük. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázisokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot cszlopkromatográfiás úton tisztítjuk. A kapott tiszta
55
60
65

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid 182—183 C°-on olvad. Kitermelés: 3,4 g.

12. példa

4,5 g (0,0128 mól) N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot 100 ml acetonitrilben oldunk és 12,8 ml (0,0128 mól) 1 n nátriumhidroxid-oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot acetonitril—víz—dietiléter-elegyből átkristályosítjuk. A kapott tiszta nátriumsó 120—130 C°-on olvad. Kitermelés: 4,5 g.

13. példa

3,5 g (0,01 mól) N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot 50 ml acetonitrilben oldunk és 1,8 ml g diciklohexilammal elegyítjük. A tiszta diciklohexilamin-sót dietiléterrel csapjuk ki. Op.: 141—142 C°.

14. példa

3,52 g (0,10 mól) N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot 50 ml acetonitrilben 1,3 g N-etil-diizopropilamin és 50 ml acetonitril oldatával elegyítjük. Az etil-diizopropilamin-sót dietiléter hozzáadásával kicsapjuk. Op.: 106—108 C°.

15. példa

3,52 g (0,01 mól) N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamidot 50 ml acetonitrilben 1,2 g trisz-(hidroximetil)-aminometán, 20 ml acetonitril és 5 ml víz oldatával elegyítjük. Az elegyet 30 percen át keverjük. A kiváló só 174—175 C°-on olvad.

16. példa

5 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 80 ml metilénklorid és 5 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk. Az elegyhez 0 C°-on 2,2 ml (0,024 mól) propionsav-klorid és 20 ml metilénklorid elegyét csepegtetjük. A reakcióelegyet 90 percen át keverjük, majd vízzel hígítjuk, a pH-t 4-re állítjuk be és metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és kloroformmal eluáljuk. Metilénkloridból és dietiléterből történő átkristályosítás után 157—159 C°-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-propionamidot kapunk. Kitermelés: 4,5 g (74%).

A fenti eljárással analóg módon

4 g (0,016 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 5 ml (0,07 mól) acetilklorid reakciójával 164—165 C°-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-

-triazin-7-il)-acetamidot (op.: 164—165 C°, kitermelés: 53%);

3,6 g (0,014 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 5 ml (0,048 mól) vajsavklorid reakciójával 156—158 C°-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-butiramidot (kitermelés: 43%); és

5 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 3,2 ml (0,026 mól) pivalinsavklorid reakciójával 129—131 C°-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-pivalamidot (kitermelés: 36%) állítunk elő.

15

17. példa

6 g (0,024 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 60 ml vízmentes piridinben és 8 ml (0,08 mól) ecetsavanhidridben 18 órán át szobahőmérsékleten keverünk. Az oldószert 40 C°-on ledesztilláljuk és a maradékot 220 ml metilénkloridban oldjuk. A kapott oldatot 1 n sósavval mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilénklorid és dietiléter között megosztjuk, átkristályosítjuk. A kapott N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-acetamid 164—165 C°-on olvad. Kitermelés: 5,5 g (78%).

30

18. példa

6,0 g (0,024 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 200 ml metilénkloridban és 10 ml trietilaminban szuszpendálunk. Az elegyet kb. 0 C°-ra hűtjük, majd keverés közben 3 ml (0,030 mól) furán-2-karbonsavklorid és 50 ml metilénklorid oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 100 ml vízzel hígítjuk és sósavval pH=4 értékre savanyítjuk. A két fázist elválasztjuk, a szerves réteget magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta N-[5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-furánkarbonsavamid 159—162 C°-on olvad. Kitermelés: 7,4 g (89%).

45

19. példa

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 100 ml metilénkloridbar és 15 ml trietilaminban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0 C°-on lassan 4,5 g (0,025 ml) nikotinsavklorid-hidrokloridnak 50 ml metilénkloriddal képezett szuszpenzióját csepegtetjük. A sötétszínű oldatot 2 órán át 0 C°-on keverjük, vízzel kétszer mossuk és nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. A kapott nyersterméket metilénkloridban sósavas di-oxánnal elegyítjük. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-nikotinsavamid-dihidroklorid 135—140 C°-on olvad. Kitermelés: 4,2 g (55%).

60

A fenti eljárással analóg módon

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4,5 g (0,025 mól) izonikotinsavklorid-hidroklorid reakciójával N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-izonikotinsavamid-dihidrokloridot (op.: 130–140 C°, kitermelés: 30%);

3,6 g (0,014 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4,3 g (0,024 mól) 2-pikolinsavklorid-hidroklorid reakciójával tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-piridin-karboxamidot (op.: 213–215 C°, kitermelés: 91%) és

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 2,4 ml (0,0225 mól) tiofén-2-karbonsavklorid reakciójával tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-tiofén-karboxamidot (op.: 179–181 C°, kitermelés: 73% állítunk elő).

20. példa

5,0 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 100 ml metilénkloridban és 10 ml trietilaminban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz keverés közben kb. 5 C°-on 2,5 g (0,022 mól) metoxiecetsavklorid és 20 ml metilénklorid oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át kb. 5 C°-on tartjuk, majd vízzel hígítjuk és a pH-t 3 n sósavval 4-re állítjuk be. A két fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-metoxi-acetamid 135–136 C°-on olvad. Kitermelés: 4,8 g (75%).

A fenti eljárással analóg módon

7,5 g (0,03 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 2,9 ml (0,036 mól) klóracetilklorid reakciójával 159–162 C°-on olvadó 2-klór-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-acetamidot (kitermelés: 33%);

5,2 g (0,021 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 2,6 g (0,021 mól) etoxiecetsavklorid reakciójával 2-etoxi-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-acetamidot (op.: 111–113 C°, kitermelés: 48%) és

4,8 g (0,019 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 5,2 g (0,030 mól) fenoxiecetsavklorid reakciójával N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-fenoxi-acetamidot (op.: 164–166 C°, kitermelés: 65%) állítunk elő.

21. példa

6,5 g (0,026 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 120 ml metilénklorid és 8 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz keverés közben 3 ml (0,037 mól) akrilsavklorid és 35 ml metilénklorid oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, 100 ml vízzel hígítjuk és 2 n sósavval pH=4 értékre savanyítjuk. A két fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilénkloriddal extrahál-

juk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és metilénkloriddal és metanollal eluáljuk. A célvegyületet metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-akriloilamid 157–161 C°-on olvad. Kitermelés: 6,6 g (83%).

A fenti eljárással analóg módon

5 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 2,3 ml (0,024 mól) metakrilsavklorid reakciójával 110–112 C°-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-metil-akriloilamidot (op.: 110–112 C°, kitermelés: 31%);

4,5 g (0,118 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 2,25 ml (0,023 mól) krotonsavklorid reakciójával 154–157 C°-on olvadó N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-krotonamidot (op.: 154–157 C°, kitermelés: 61%);

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4,5 g (0,028 mól) fahéjsavklorid reakciójával 4,9 g 215–216 C°-on olvadó N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-fahéjsavamidot;

5,2 g (0,021 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4,0 g (0,025 mól) 3-(2-furil)-akrilsavklorid reakciójával 224–226 C°-on olvadó N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-furil-akriloilamidot (kitermelés: 66%) állítunk elő.

22. példa

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 10 ml trietilamin és 150 ml metilénklorid elegyében szuszpendálunk. Az elegyet keverés közben lehűtjük és 3,6 ml (0,026 mól) glutársav-monometilészter-kloriddal elegyítjük. A reakcióelegyet 45 percen át keverjük, majd vízzel hígítjuk és a pH-t sósavval 4,5-re állítjuk be. Ezután metilénkloriddal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A nyersterméket kovasavgélen kromatografáljuk és 99:1 arányú kloroform–metanol-eleggyel eluáljuk. A maradék metilénklorid-dietiléter-elegyből kristályosítva 164–165 C°-on olvadó tiszta metil-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-glutáramid-félésztert kapunk. Kitermelés: 4,7 g (69%).

A fenti eljárással analóg módon

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 2,15 ml (0,019 mól) malonsav-monometilészterklorid reakciójával 138–140 C°-on olvadó tiszta metil-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-malonamid-félésztert (kitermelés: 32%) és

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 3,6 ml (0,028 mól) borostyánkősav-monometilészterklorid reakciójával 129–131 C°-on olvadó tiszta metil-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-szukcinamid-félésztert (kitermelés: 41%) állítunk elő.

23. példa

3,0 g (0,012 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazint 100 ml acetonban oldunk és 4 ml (0,045 mól) klórecetsav-metilésztert és 4 g káliumkarbonátot adunk hozzá. Az elegyet 21 órán át erőteljesen keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilénklorid és víz elegyében oldjuk és metilénkloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat káliumkarbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket kovasav-gélen kromatografáljuk és 99:1 arányú metilénklorid-metanol-eleggyel eluáljuk. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-glicin-metilészter acetonból és petroléterből történő átkristályosítás után 173–174 C°-on olvad. Kitermelés: 40%.

A fenti eljárással analóg módon

5 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo [2,3-a]-sz-triazin-2-on és 7,8 ml (0,06 mól) 2-bróm-propionsav-etilészter reakciójával 135–137 C°-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-DL-alanin-etilésztert (kitermelés: 59%);

5,0 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo [2,3-a]-sz-triazin-2-on és 8,9 ml (0,06 mól) 2-bróm-vaszavetilészter reakciójával 94–95 C°-on olvadó tiszta etil-racém-2-((5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-amino)-butirátot (kitermelés: 19%) állítunk elő.

24. példa

3,0 g (0,012 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 120 ml acetonban oldunk és 6 ml (0,07 mól) klórecetsavmetilésztert és 15 g káliumkarbonátot adunk hozzá. Az elegyet 52 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot metilénkloridban és vízben oldjuk és metilénkloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat káliumkarbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasav-gélen kromatografáljuk és 0,5% metanolt tartalmazó metilénklorid-metanol-eleggyel eluáljuk. A kapott dimetil-((5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-imino)-diacetát izopropiléteres átkristályosítás után 93–95 C°-on olvad. Kitermelés: 55%.

Ezenkívül 173–174 C°-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-glicin-metilésztert nyerünk ki. Kitermelés: 32%.

A fenti eljárással analóg módon

8,2 g (0,033 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 22 ml (0,2 mól) brómcetsavetilészter reakciójával 103–104 C°-on olvadó tiszta dietil-((5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-imino)-diacetátot (kitermelés: 80%) és

3 g (0,012 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on és 4 ml (0,027 mól) brómcetsav-tercier butilészter reakciójával 93–95 C°-on olvadó di-tercier butil-((5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-imino)-diacetátot (kitermelés: 71%) állítunk elő.

25. példa

4,8 g (0,014 mól) dietil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamat-3-oxidot 100 ml vízmentes dimetilformamiddal elegyítünk és 30 percen át 140 C°-on keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta etil-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamat 220–225 C°-on bomlás közben olvad. Kitermelés: 1,5 g (36%).

A fenti eljárással analóg módon

4,8 g (0,015 mól) dimetil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamat-3-oxidból kiindulva 217–220 C°-on olvadó metil-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamatot és

6,5 g (0,016 mól) diizobutil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-karbamat-3-oxidból kiindulva izobutil-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamatot (op.: 210–215 C°, bomlás, kitermelés: 39%) állítunk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált dietil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamat-3-oxidot a következőképpen állíthatjuk elő:

300 g (2,06 mól) 2-klór-4,6-diamino-sz-triazin, 180 g (2,16 mól) 1,2,5,6-tetrahidro-piridin és 170 g (2,02 mól) nátriumhidrogénkarbonát 1700 ml n-butanollal kepezett elegyét 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük és a maradékot etanollal digeráljuk, majd szűrjük. A szűrleteket egyesítjük és bepároljuk. A kapott tiszta 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin 200–202 C°-on olvad. Kitermelés: 229,4 g (58%).

191 g (1 mól) 90%-os m-klór-perbenzoesavat 800 ml dimetoxietánban oldunk és az oldatot –5 C°-ra hűtjük. Ezután 2,5 óra alatt 103 g (0,495 mól) szilárd 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazint adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és egy éjjelen át keverjük. Az oldószert vákuumban 20 C°-on bepároljuk és 200 ml vizet adunk hozzá. A pH-t nátriumhidroxiddal 10-re állítjuk be és az oldatot kloroformmal 20 órán át folyamatosan extraháljuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a nyersterméket kovasav-gélen kromatografáljuk. A kapott tiszta 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-3-oxid (kitermelés: 10,6 g, 9%) 261–265 C°-on olvad (bomlás). Ezt a vegyületet a következőképpen is előállíthatjuk:

40 g (0,335 mól) 1,2,5,6-tetrahidro-piridin-hidrokloridot és 30 g (0,337 mól) nátriumdiciánamidot 400 ml n-butanolban és 30 ml vízben szuszpendálunk és egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet lehűtjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 100 ml vízben digeráljuk, a szilárd anyagot szűrjük és o-xilolból átkristályosítjuk. A kapott tiszta 1-(1,2,5,6-tetrahidro-piridil)-3-ciano-guanidin 131–133 C°-on olvad. Kitermelés: 45 g (85%).

60 g (0,4 mól) 1-(1,2,5,6-tetrahidro-piridil)-3-ciano-guanidint 1000 ml vízmentes tetrahidrofuránnal és 46 g (0,41 mól) káliumtercier-butilláttal elegyítünk és 5 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet 5 C°-ra hűtjük és 43 g (0,406 mól) brómcianid elegyítjük, miközben a hőmérséklet 30 C°-ra emelkedik. Ezután 46 g (0,41 mól) kálium-tercier butilátot

adunk hozzá és a reakcióelegyet 15 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot 500 ml vízben oldjuk és 28 g (0,403 mól) hidroxilamin-hidrokloridot adunk hozzá. Az elegyet 45 percen át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük, sósavval megsavanyítjuk és metilénkloriddal kétszer extraháljuk.

A vizes fázist nátriumhidroxiddal 9-re állítjuk be és egy éjjelen át kloroformmal extraháljuk. Az oldószer ledesztillálása után tiszta 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-3-oxidot izolálunk. Op.: 260—265 °C (bomlás), kitermelés: 17,1 g (20%).

10 g (0,048 mól) 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-3-oxidot 350 ml metilénklorid és 40 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk és 5 °C-ra hűtjük. Keverés közben lassan 10 ml (0,105 mól) klórhangyasavetilészter és 60 ml metilénklorid oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át 5 °C-on és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, vízzel mossuk és a vizes fázist metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta dietil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxid 143—148 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 15,3 g (91%).

A fenti eljárással analóg módon

6,2 g (0,030 mól) 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-3-oxid és 6 ml (0,076 mól) klórhangyasavetilészter reakciójával dimetil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidot (op.: 190—200 °C, bomlás, kitermelés: 49%) és

5,8 g (0,028 mól) 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-3-oxid és 7 ml (0,0533 mól) klórhangyasavizobutilészter reakciójával diizobutil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidot (op.: 133—135 °C, kitermelés: 59%) állítunk elő.

26. példa

8 g (0,019 mól) diizobutil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidot 300 ml metilénklorid és 1000 ml víz elegyében oldunk és a pH-t tömény nátriumhidroxid-oldattal 12,7-re állítjuk be. A reakcióelegyet 75 percen át keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, a vizes réteg pH-ját 3 n sósavval 4-re állítjuk be.

Az ily módon kapott savas oldatot metilénkloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott tiszta izobutil-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamát 210—215 °C-on olvad. Kitermelés: 4,23 g (44%).

A fenti eljárással analóg módon

dietil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidból kiindulva etil-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamátot (op.: 220—225 °C) és dimetil-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-2,4-dikarbamát-3-oxidból kiindulva metil-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamátot (op.: 217—220 °C) állítunk elő.

10

27. példa

9,5 g (0,046 mól) 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-sz-triazin-3-oxidot 250 ml metilénkloridban szuszpendálunk és a szuszpenziót keverés közben 5 °C-ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten egyidejűleg 25 ml (0,048 mól) 20%-os toluolos foszgén-oldatot és 10%-os nátriumhidroxid-oldatot csepegtetünk hozzá 30 perc alatt olyan ütemben, hogy a pH-t 7 és 8 közötti értéken tartjuk. A reakcióelegyet további 1 órán át keverjük és a két fázist elválasztjuk. A vizes réteget metilénkloriddal és metanollal kétszer extraháljuk és a szerves extraktumokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott tiszta 7-amino-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin 230—235 °C-on bomlás közben olvad. Kitermelés: 8,9 g (83%).

28. példa

6,9 g (0,029 mól) 7-amino-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazint 200 ml metilénklorid és 8 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk és 0 °C-on keverés közben 5,2 ml (0,055 mól) klórhangyasavetilészter és 70 ml metilénklorid oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on tartjuk, majd a pH-t 1 n sósavval 4,5 értékre állítjuk be és a két fázist elválasztjuk. A szerves fázist nátriumsulfát felett szárítjuk és az oldószeret ledesztilláljuk. A maradékot metilénkloridból és dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta etil-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-karbamát 218—225 °C-on bomlás közben olvad. Kitermelés: 5,5 g (61%).

29. példa

5,0 g (0,02 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 100 ml metilénklorid és 10 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk. Az elegyhez kb. 0 °C-ra való hűtés és keverés közben 5,8 ml (0,04 mól) tiofén-2-acetilklorid és 20 ml metilénklorid oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet további 4 órán át kb. 5 °C-on keverjük, majd vízzel elegyítjük és a pH-t 3 n sósavval 3,7 értékre állítjuk be. A két fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilénkloriddal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és metilénkloriddal és metanollal eluáljuk. Metilénklorid-dietiléter elegyből történő átkristályosítás után 140—142 °C-on olvadó tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-tiofén-acetamidot kapunk. Kitermelés: 4,1 g (55%).

30. példa

4,5 g (0,018 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 100 ml trietilamin és 0,5 g 4-dimetilamino-piridin elegyében szuszpendálunk. Az elegyhez keverés és kb. 0 °C-ra való hűtés közben 11,6 g (0,07) mól tiofén-3-acetilklorid és 40 ml metilén-

klorid oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át kb. 5 C°-on keverjük, majd vízzel elegyítjük és a pH-t 3 n sósavval 4-re állítjuk be. A két fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kevés metilénkloridból és sok dietiléterből átkristályosítjuk. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-3-tiofén-acetamid 159—161 C°-on olvad. Kitermelés: 2,7 g (40%).

31. példa

15 g (0,06 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 300 ml metilénklorid, 30 ml trietilamin és 0,9 g 4-dimetilamino-piridin elegyében szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz keverés és kb. 5 C°-ra való hűtés közben 10,66 g (0,09 mól) 3,3-dimetil-akrilsavklorid és 100 ml metilénklorid oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet további 1 órán át 0 C°-on keverjük, vízzel elegyítjük és a pH-t 3 n sósavval 4-re állítjuk be. A két fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilénklorid-dietiléter-elegyből átkristályosítjuk. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-3-metil-krotonoilamid 165—166 C°-on olvad. Kitermelés: 14,2 g (71%).

32. példa

22 g (0,089 mól) 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-ont 500 ml metilénklorid és 25 ml trietilamin elegyében szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz keverés közben szobahőmérsékleten 19,6 g (0,1 mól) 3,3-dimetil-akrilsavanhidrid és 5400 ml metilénklorid oldatát adjuk. A reakcióelegyet további 90 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel és utána 3 n sósavval mossuk. A kapott szerves fázist nátriumsulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilénklorid és dietiléter elegyből átkristályosítjuk. A kapott tiszta N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-3-metil-krotonoilamid 165—166 C°-on olvad. Kitermelés: 22,9 g (78%).

33. példa

3,22 g (0,01 mól) N-[5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il]-glicin-metilésztert 100 ml acetóban oldunk, majd 4 ml (0,045 mól) klórecetsavmetilészterrel és 12 g kálium-karbonáttal elegyítünk. A reakcióelegyet 30 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot metilénklorid és víz között megosztjuk és a vizes fázist metilénkloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat kálium-karbonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket kovasavgélen kromatografáljuk és metilénklorid és metanol 199 : 1 arányú elegyével eluáljuk. A kapott tiszta dimetil-[(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-

-il)-imino}-diacetát izopropiléteres átkristályosítás után 93—95 C°-on olvad.

34. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

5	I	N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid (mikronizált)	50,0 mg
			Tejcukor pulv.
10	II	Fehér kukoricakeményítő	75,0 mg
			Dioktilnátriumsulfoszukcinát
15	III	Fehér kukoricakeményítő	8,0 mg
			Víz
20	IV	Fehér kukoricakeményítő	20,0 mg
			Talkum
25		Magnéziumsztearát	1,0 mg
			Összsúly

Az I. sz. keverék anyagait szitáljuk és összekeverjük. A kapott keveréket a II. sz. kukoricakeményítő-csirrrel megnedvesítjük és összegyűrjük. A nyert nedves masszát granuláljuk, szárítjuk, és megfelelő szemcsenagyságra öröljük. A III. sz. anyagot hozzákeverjük. Az így módon nyert terméket a IV. sz. keverékkel rövid ideig összekeverjük. Az így módon nyert keverékből törőszegéllyel ellátott, 250 mg súlyú, 10 mm átmérőjű tablettákat préselünk.

30

35. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

35	I	N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid (mikronizált)	100,0 mg
			Tejcukor pulv.
40	II	Fehér kukoricakeményítő	50,0 mg
			Dioktilnátriumsulfoszukcinát
45	III	Fehér kukoricakeményítő	8,0 mg
			Víz
	IV	Fehér kukoricakeményítő	20,0 mg
			Talkum
		Magnéziumsztearát	1,0 mg
			Összsúly

Az I. sz. keverék anyagait szitáljuk és összekeverjük. A kapott keveréket a II. sz. kukoricakeményítő-csirrrel megnedvesítjük és összegyűrjük. A nyert nedves masszát granuláljuk, szárítjuk és megfelelő szemcsenagyságra öröljük. A III. sz. anyagot hozzákeverjük. Az így módon nyert terméket a IV. sz. keverékkel rövid ideig összekeverjük. Az így módon nyert keverékből törőszegéllyel ellátott, 250 mg súlyú, 10 mm átmérőjű tablettákat préselünk.

36. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

60	I	N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid (mikronizált)	250,0 mg
			Tejcukor pulvis
65		Fehér kukoricakeményítő	100,0 mg

	Dioktilnátriumsulfoszukcinát	0,4 mg	
II	Fehér kukoricakeményítő	16,0 mg	
	Víz	q.s.	
III	Fehér kukoricakeményítő	40,0 mg	
IV	Talkum	8,0 mg	5
	Magnéziumsztearát	2,0 mg	
	Összsúly	500,0 mg	

Az I. sz. keverék anyagait szitáljuk és összekeverjük. A kapott keveréket a II. sz. kukoricakeményítőcsirizzel megnedvesítjük és összegyúrjuk. A nyert nedves masszát granuláljuk, szárítjuk és megfelelő szemcsenagyságra öröljük. A III. sz. anyagot hozzákeverjük. Az ily módon nyert terméket a IV. sz. keverékkel rövid ideig összekeverjük. Az ily módon nyert keverékből törőszegéllyel ellátott, 500 mg súlyú, 12 mm átmérőjű tablettákat préselünk.

37. példa

Alábbi összetételű injekciós készítményt állítunk elő:

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid	50—250 mg
Mannit	180—80 mg
2 n nátriumhidroxid-oldat ad pH 12,3	q.s.
1 n sósav ad pH 9,3	q.s.
Injekciós célokra alkalmas víz ad	5,0 ml

Befecskendezésre alkalmas adagokat oly módon készítünk, hogy egy száraz ampulla tartalmát 4,9 ml vízben feloldjuk. 5,0 ml oldat 50—250 mg hatóanyagot tartalmaz.

38. példa

A 33—36. példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy hatóanyagként az alábbi (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerilag alkalmas sóikat alkalmazzuk:

N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-3-metil-krotonamid;
N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-metil-akrilamid

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű oxadiazolo-triazin-származékok és sóik előállítására

(mely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom és

R² jelentése valamely —CO—R⁴, COOR⁵ vagy

—CH(R⁶)COOR⁷ általános képletű csoport;

vagy R¹ és R² azonos és jelentésük hidrogénatom vagy egy —CH(R⁶)COOR⁷ általános képletű csoport;

R³ jelentése diallilamino- vagy 1,2,5,6-tetrahidro-piridin-1-il-csoport;

R⁴ jelentése C₁₋₇ alkil-, halogén-(C₁₋₄)-alkil-, (C₁₋₄)-alkoxi-(C₁₋₄)-alkil-, fenoxi-(C₁₋₄)-alkil-csoport, adott esetben egy vagy két 1—4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-(C₁₋₄)-alkil-csoport,

adott esetben egy vagy két halogénatommal, 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi-, 1—4 szénatomos alkanooxi- vagy cianocsoporttal helyettesített fenilcsoport, (C₁₋₄)-alkoxikarbonil-(C₁₋₅)-alkilcsoport, valamely —C(R⁸)=C(R⁹R¹⁰) általános képletű csoport, C₁₋₄ alkoxikarbonil-C₁₋₅ alkilkarbonil-csoport, vagy 5- vagy 6-tagú, egy kénatomot, egy oxigénatomot vagy egy nitrogénatomot tartalmazó, adott esetben metilén-csoporton keresztül kapcsolódó heterociklikus csoport;

R⁵ jelentése 1—6 szénatomos alkil-, (C₁₋₄)-alkoxi-

-(C₁₋₄)-alkil-, fenil-(C₁₋₄)-alkil- vagy allilcsoport;

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy C₁₋₄ alkilcsoport;

15 R⁷ jelentése C₁₋₄ alkilcsoport;

R⁸ és R⁹ jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil-, fenil- vagy furilcsoport és

R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport), azzal jellemezve, hogy

20 a) R¹ és R² helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R³ jelentése fent megadott), valamely (II) általános képletű vegyületet (ahol R³ a fenti jelentésű) foszfénnel reagáltatunk; vagy

25 b) R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén valamely —COOR⁵ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol R³ és R⁵ a tárgyi körben megadott jelentésű), valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R³ és R⁵ a fenti jelentésű) mintegy 50—200 C°-ra való melegítés vagy valamely bázissal történő kezelés útján ciklizálunk; vagy

35 c) R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén valamely —COR⁴ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R³ és R⁴ a tárgyi körben megadott jelentésű), valamely (Ia) általános képletű vegyületet (mely képletben R³ a fenti jelentésű) valamely R⁴—COX általános képletű savhalogennel vagy (R⁴—CO)₂O általános képletű savanhidriddel (mely képletben X jelentése halogénatom és R⁴ jelentése a fent megadott) reagáltatunk; vagy

45 d) R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén valamely —COOR⁵ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R³ és R⁵ a tárgyi körben megadott jelentésű), valamely (Ia) általános képletű vegyületet (mely képletben R³ a fenti jelentésű) valamely (III) általános képletű klórhangyasav-észterrel reagáltatunk (mely képletben R⁵ a fenti jelentésű); vagy

50 e) R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén valamely —CH(R⁶)COOR⁷ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R³, R⁶ és R⁷ jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (Ia) általános képletű vegyületet (mely képletben R³ a fenti jelentésű) valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R⁶ és R⁷ jelentése a fent megadott és X halogénatomot jelent); vagy

65 f) R¹ és R² helyén valamely —CH(R⁶)COOR⁷ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R³, R⁶ és R⁷ jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (Ib) általános képletű vegyületet (mely képletben R³, R⁶ és R⁷ a fenti jelentésű) valamely (V) általános képletű ve-

—COR⁴ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R⁴ jelentése fenil-, metoximetil-, etoximetil-csoport, egy —C(CH₃)=CH₂ vagy —CH=C(CH₃)₂ csoport vagy furilcsoport), azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1979. V. 15.)

8. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-benzamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1978. VII. 31.)

9. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-metoxi-acetamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1978. VII. 31.)

10. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja 2-etoxi-N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-acetamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1978. VII. 31.)

11. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-metil-akrilamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1978. VII. 31.)

12. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-2-furánkarbonsavamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1978. VII. 31.)

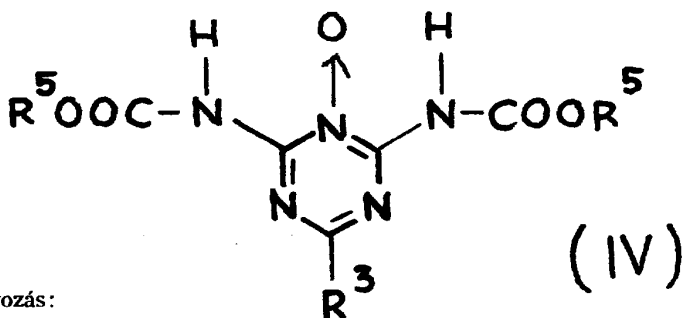
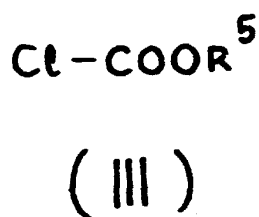
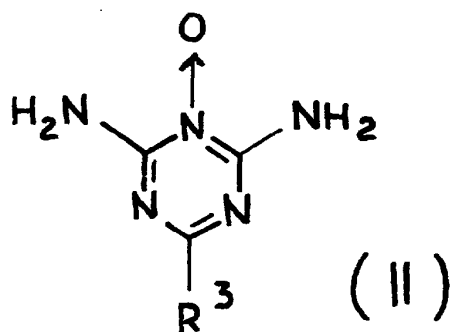
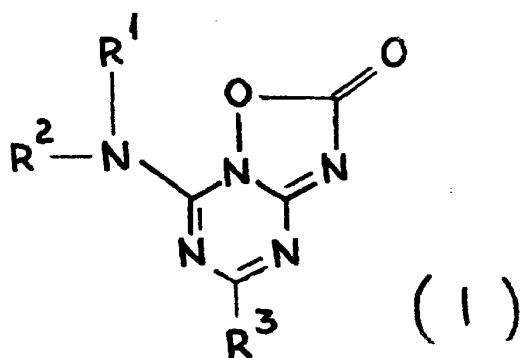
13. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás foganatosítási módja 7-amino-5-diallilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1978. VII. 31.)

14. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja N-(5-diallilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-sz-triazin-7-il)-3-metil-krotonamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1979. V. 15.)

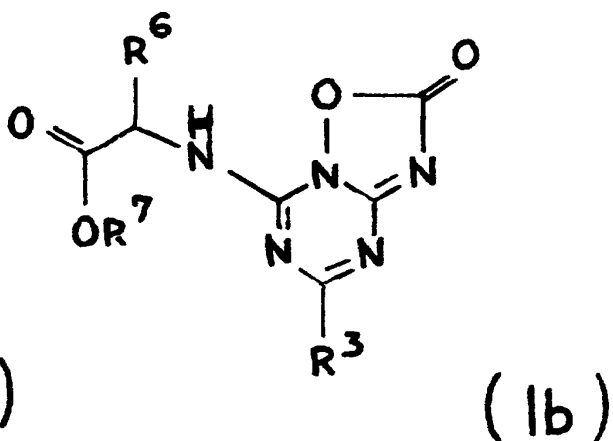
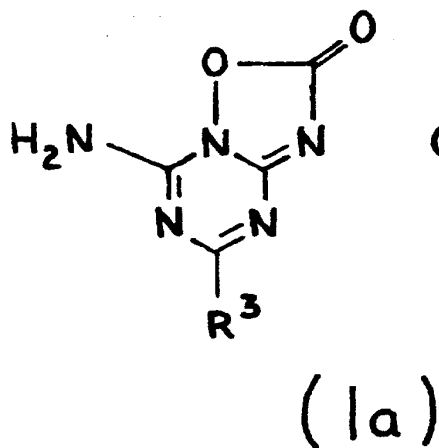
15. Eljárás gyógyászati készítmények, különösen antihipertenzív és/vagy értágító hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárások bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben R¹, R² és R³ jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászati alkalmas sóját mint hatóanyagot gyógyászati alkalmas, iners, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbség: 1979. V. 15.)

16. Eljárás gyógyászati készítmények, különösen antihipertenzív és/vagy értágító hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárások bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben R¹, R² és R³ jelentése a 2. igénypontban megadott) vagy gyógyászati alkalmas sóját mint hatóanyagot gyógyászati alkalmas, iners, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbség: 1978. VII. 31.)

2 lap képletekkel



179986
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 498/04



A reakciósema

