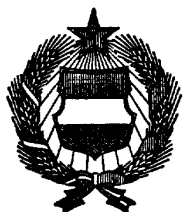


(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

(11) 185 979

A bejelentés napja: (22) 81.11.11.

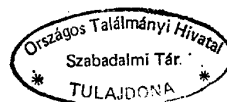
(21) 3367/81

A bejelentés elsőbbsége:

(33)  
GB(32)  
80.11.14.(31)  
(80.36680)

A közzététel napja: (41) (42) 83.09.28.

Megjelent: (45) 88. 04. 05.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO<sub>4</sub>  
C 07 D; 273/04;  
285/16;  
417/10;  
413/10

Feltaláló(k): (72)

BROWN David, vegyész, Macclesfield, DOWELL Robert Ian, ve-  
gyész, Congleton, HARGREAVES Rodney Brian, vegyész, Poynton,  
MAIN Brian Geffrey, vegyész, Sandbach, Cheshire, GB

Szabadalmas: (73)

Imperial Chemical Industries Plc., London, GB

(54)

## ELJÁRÁS OXA- ÉS TIADIAZIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás szív működést fokozó hatá-  
sú, új heterociklikus vegyületek és az azokat tartalmazó  
gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint a (II) általános képletű vegyülete-  
ket és azok sóit — a képletben

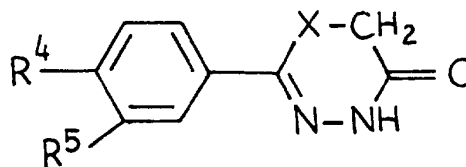
X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hid-  
rogénatom, ciano-, nitro-, amino-, hidroxil- vagy  
legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy  
valamely -Q-CO-OR<sup>6</sup>, -Q-CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -Q-CO-  
-R<sup>9</sup>, -Q-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> vagy -Q-SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> általános  
képletű csoport, ahol

Q jelentése közvetlen kötés vagy imino-csoport  
(-NH-) vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilén-  
-oxi-csoport;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> azonos vagy különböző le-  
het és jelentésük hidrogénatom, legfeljebb 6  
szénatomos alkil-, alkenil-, ciklo- alkil- vagy  
alkoxi-alkil-csoport, adott esetben halogén-  
helyettesített fenil-csoport vagy legfeljebb 10  
szénatomos fenilalkil-csoport, vagy R<sup>7</sup>, és R<sup>8</sup>  
a szomszédos nitrogén-atommal együtt,  
amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú telje-  
sen telített 1N atomot és adott esetben egy to-  
vábbi O atomot tartalmazó heterociklikus  
gyűrűt képeznek;

azzal a feltétellel, hogy R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> közül legalább az egyik  
hidrogénatomtól eltérő jelentésű — állítják elő oly mó-  
don, hogy a (III) általános képletű vegyületeket bázikus  
közegben (IV) általános képletű savakkal (ahol Hal halo-  
génatom) vagy azok reakcióképes származékaival reagál-  
tatják, majd kívánt esetben a kapott (II) általános képletű  
vegyületeket más (II) általános képletű vegyületekkel ala-  
kítják.



( II )

A találmány tárgya eljárás szív működést fokozó hatású, új oxa- és tiadiazin-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A szakirodalomban — így többek között a *Journal of Medicinal Chemistry* 17, 273—286 (1974) és *Journal of Heterocyclic Chemistry* 11, 755—761 (1974) közleményben és több szabadalmi leírásban — eddig már sok olyan 6-aril-dihidro-piridazin-3-on-származékot ismertettek, amelyek a gyógyászatban a szív- és érrendszerre ható szerekként használhatók fel.

A tudományos szakirodalomban a piridazin-gyűrűbe egy további heteroatom beiktatásával kialakítható, viszonylag egyszerű szerkezetű vegyületeket is ismertettek. Így például

— a 2-fenil-4H,6H-1,3,4-tiadiazin-5-ont és a vegyület 6-metil-analógját a *Chemical Abstracts* 42, 5919 (1948) és 50, 7817 (1956) referátum,

— az 5-fenil-3H,6H-1,3,4-tiadiazin-2-ont és a vegyület 6-metil-, p-bróm-fenil- és 4-bifenilil-analógját a *Liebig's Annalen der Chemie*, 791 (1977) közlemény,

— a 2-fenil-4H,6-1,3,4-oxadiazin-5-ont a *Receuil des Travaux Chimiques des Pays Bas* 48, 417 (1929) közlemény,

— a fenti vegyület o-hidroxi-fenil-analógját a *J. Heterocyclic Chemistry* 7, 927 (1970) közlemény,

— a 3-fenil-4,5-dihidro-5-metil-1H-1,2,4-triazin-6-ont a *J. Heterocyclic Chemistry* 15, 1271 (1978) közlemény, és

— a 6-fenil-4,5-dihidro-2H-1,2,4-triazin-3-ont és a vegyület 4-metil-analógját a *Chemical Abstracts* 73, 35334 (1970) referátum ismerteti.

A szabadalmi irodalomból ismert az is, hogy az 5-fenil-3-H,6H-1,3,4-oxadiazin-2-on és a vegyület 4-bróm-fenil- és 2-naftil-analógja a műanyagiparban habosítószerként használható fel (4 097 425., 4 105 848. és 4 158 094. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás).

Az utóbb idézett tudományos közlemények és szabadalmi leírások a felsorolt vegyületeknek semmiféle gyógyászati hatást nem tulajdonítottak. Gyógyászati hatású, rokonszerkezetű vegyületeket eddig csak a 3 514 455. és 3 946 010. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban ismertettek. Az előbbi szabadalmi leírás lázcsillapító, fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és ödémaellenes hatással rendelkező 4,6-diszubsztituált-2-fenil-4H,6H-1,3,4-tiadiazin-5-on-származékokat ismerteti, míg az utóbbi szabadalmi leírás gyulladásgátlóként felhasználható 3-(o-amino-fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazin-6-on-származékokról számol be.

A szív működést fokozó hatású vegyületek közül jelenleg az „Amirone” néven forgalomba hozott (I) képletű piridon-származék tart nagy érdeklődésre számot.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a fenil-gyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében különféle szubsztituenseket hordozó oxa- és tiadiazin-származékok jelentős szív működést fokozó hatást fejtenek ki.

A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű új heterociklusos vegyületek és sóik előállítására — ahol a képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, ciano-, nitro-, amino-, hidroxil- vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy valamely -Q-CO-OR<sup>6</sup>, -Q-CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -Q-CO-R<sup>9</sup>, -Q-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> vagy -Q-SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> általános képletű csoport, ahol

Q jelentése közvetlen kötés vagy imino-csoport (-NH-) vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilén-oxi-csoport, ahol az oxigénatom a fenil-gyűrűhöz kapcsolódik;

5 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, adott esetben halogénhelyettesített fenil-csoport vagy cikloalkil- vagy alkoxi-alkil-csoport, legfeljebb 10 szénatomos fenil-alkil-csoport, vagy R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú teljesen telített 1N atomot és adott esetben egy további O atomot tartalmazó heterociklikus gyűrűt képeznek;

15 azzal a feltétellel, hogy R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű.

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> alkil-tio-csoportként például metil-tio- vagy etil-tio-csoportot jelenthet.

Q alkilén-oxi-csoportként például metilénoxi-csoportot jelent.

20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> alkil-, alkenil-, cikloalkil- illetve alkoxi-alkil-csoportként például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, izobutil-, n-hexil-, allil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy metoxi-metil-csoportot jelenthet.

25 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> fenil-alkil-csoportként például benzil- vagy fenil-etil-csoportot jelenthet.

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> a közbezárt nitrogénatommal együtt például pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoportot alkothat.

30 A (II) általános képletű vegyületek sói közül példaként a bázisokkal — például alkálifém-, ammónium- vagy aminbázisokkal — képezett sókat, így a nátrium-, kálium- és benzilamin-sókat említjük meg. Ilyen sókat képeznek az R<sup>6</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek.

35 A (II) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

X jelentése kénatom;

R<sup>4</sup> jelentése valamely -COOR<sup>6</sup> vagy -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoport; ahol

40 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése a korábbiakban megadott és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, és az R<sup>6</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek bázisokkal képezett addíciós sói.

45 A (II) általános képletű vegyületek egyes képviselőit a példákban soroljuk fel. Ezek közül a következő vegyületek bizonyultak előnyösnek:

p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-

-benzoesav és a vegyület metil- és izopropilésztere,

50 p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzamid és a megfelelő N-metil- és N,N-dimetil-benzamid,

p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-oxadiazin-2-il)-benzamid.

55 A felsorolt vegyületek közül kiemelkedően előnyös az N,N-dimetil-p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzamid.

A találmányunk tárgyát képező eljárást az jellemzi, hogy valamely (III) általános képletű hidrazid- vagy tiohidrazid-származékot (mely képletben R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és X jelentése a fent megadott) bázikus körülmények között valamely (IV) általános képletű karbonsavval (ahol Hal jelentése halogénatom) vagy reakcióképes

származékával reagáltatunk, majd kívánt esetben egy kapott (II) általános képletű vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

i)  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X jelentése a korábbiakban megadott), a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén nitrocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a korábbiakban megadott) redukáljuk; vagy

(ii)  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X jelentése a korábbiakban megadott), a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén alkoxi-karbonil- vagy amino-karbonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a korábbiakban megadott) hidrolizáljuk; vagy

(iii)  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén karboxil- vagy karbamoil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X jelentése a korábbiakban megadott), a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén cianocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a korábbiakban megadott) hidrolizáljuk; vagy

(iv)  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén valamely Q csoportot magában foglaló csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol Q jelentése iminocsoport és X jelentése a korábbiakban megadott), a megfelelő, amino-csoporttal helyettesített vegyületet acilezzük vagy valamely izocianáttal reagáltatjuk; vagy

(v)  $R^4$   $R^5$  helyén  $-CO-OR^6$  vagy  $-CO-NR^7R^8$  általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X,  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^8$  jelentése a korábbiakban megadott), a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén karboxilcsoportot vagy aktivált származékát tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a korábbiakban megadott) valamely  $R^6OH$  általános képletű alkohollal (ahol  $R^6$  jelentése a korábbiakban megadott) vagy  $HNR^7R^8$  általános képletű aminnal (ahol  $R^7$  és  $R^8$  jelentése a korábbiakban megadott) reagáltatunk; vagy

(vi)  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén valamely  $-Q-CO-OR^6$  vagy  $-Q-CO-NR^7R^8$  általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol Q alkilén-oxi-csoport;  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^8$  jelentése a korábbiakban megadott), a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a korábbiakban megadott) valamely Hal-alk- $-CO-OR^6$  általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Hal jelentése halogénatom és -alk- jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkilén-csoport), majd kívánt esetben a kapott vegyületben levő  $-CO-OR^6$  általános képletű csoportot egy  $HNR^7R^8$  általános képletű aminnal történő reagáltatással  $-CO-NR^7R^8$  általános képletű csoporttá alakítjuk (ahol  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^8$  jelentése a korábbiakban megadott); majd kívánt esetben egy kapott (II) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk.

Az X helyén oxigénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket előnyösen a (IV) általános képletű savak reakcióképes származékaival, például a megfelelő savhalogenidekkel reagáltatjuk. A reakciót előnyösen két lépésben végezzük. Az első lépésben a benzoiil-hidrazin-vegyületet közömbös oldószerben (például toluolban), bázis (például kálium-karbonát) jelenlétében reagáltatjuk a megfelelő savhalogeniddel, majd a képződött diacil-hidrazin-vegyületet dipoláros aprotikus oldószerben (például dimetil-formamidban) bázissal (például nátrium-hidriddel) vagy acetonban egy alkálifém-

karbonáttal kezelhetjük. A reakciót megnövelt hőmérsékleten, például 100 °C körüli hőmérsékleten végezzük.

A kapott (II) általános képletű vegyületeket kívánt esetben egy vagy több alábbi átalakításnak vethetjük alá:

5 Az (i) eljárás szerint az  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek hidrolízisével állíthatjuk elő.

10 Az (ii) eljárás szerint az  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén karboxil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén alkoxi-karbonil- vagy amino-karbonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek hidrolízisével állíthatjuk elő.

15 Az (iii) eljárás szerint az  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén karboxil- vagy karbamoil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén ciano-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket hidrolizáljuk.

20 A (iv) eljárás szerint az  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén -Q- csoportot tartalmazó oldalláncot hordozó (II) általános képletű vegyületeket, ahol Q imino-csoportot jelent, a megfelelő amino-szubsztituált vegyületek acilezésével vagy izocianáttal végzett reakciójával állíthatjuk elő.

25 Az (v) eljárás szerint az  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén  $-CO-OR^6$  vagy  $-CO-NR^7R^8$  általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén karboxil-csoport vagy reakcióképes karboxil-származék áll,  $R^6OH$  általános képletű alkoholokkal vagy  $HNR^7R^8$  általános képletű aminokkal reagáltatjuk.

30 A (vi) eljárás szerint az  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén  $-Q-CO-OR^6$  vagy  $-Q-CO-NR^7R^8$  általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket (ahol Q alkilén-oxi-csoport) úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő,  $R^4$  vagy  $R^5$  helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk — ahol Hal-alk- $-CO-OR^6$  általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk — ahol Hal halogénatomot és -alk- legfeljebb 4 szénatomos alkilén-csoportot jelent, míg  $R^6$  jelentése a fenti —, majd a kapott terméket kívánt esetben egy  $HNR^7R^8$  általános képletű aminnal reagáltatjuk — a képletben  $R^7$  és  $R^8$  jelentése a fenti.

35 Miként már korábban közöltük, a (II) általános képletű he'erociklusos vegyületek és sóik szív működést elősegítő hatással rendelkeznek, amit az jelez, hogy a vegyületek altatott macskákon növelik az aortás vérnyomás változásának sebességét. A vegyületek a vizsgált esetekben a hatásos — azaz az artériás vérnyomás változási sebességét legalább 25%-kal növelő — dózisban semmiféle toxikus tünetet nem váltottak ki.

40 A (II) általános képletű vegyületek egyes képviselői perifériás értágító hatással is rendelkeznek, amit az jelez, hogy szervpreparátumon (perfundált kutyahátsólábon) növelik a véráramlás sebességét.

45 A (II) általános képletű vegyületeket a humán- és állatgyógyászatban gyógyászati készítmények formájában használhatjuk fel. A gyógyászati készítmények hatóanyagként legalább egy (II) általános képletű vegyületet tartalmaznak, adott esetben só formájában, gyógyászati-lag alkalmazható hígító-, hordozó- és/vagy segédanyagokkal együtt.

50 A gyógyászati készítmények, például tabletták, kapszulák, vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, emulziók, injektálható vizes vagy olajos oldatok vagy szusz-

penziók, diszpergálható porkészítmények, permetek vagy aeroszolos készítmények lehetnek. Ezeket a készítményeket ismert gyógyszer technológiai műveletekkel állíthatjuk elő.

A gyógyászati készítmények a találmány szerint előállított új hatóanyagokon kívül adott esetben egy vagy több, további gyógyhatású anyagot is tartalmazhatnak, amelyek közül példaként a következőket soroljuk fel: nyugtatók, így fenobarbiton, meprobamat, klórpromazin és benzodiazepin-típusú nyugtatók (például klórdiazepoxid és diazepam), értágítók, így hidralazin, glicerin-trinitrát, pentaeritrit-tetranitrát és izoszorbid-dinitrát, diuretikumok, így klórtiazid, hidroklor-tiazid, amilorid, bendrofluazid és klórtalidon, szívmembrán-stabilizáló anyagok, így kinidin, a Parkinson-kór és egyéb reszketegségek kezelésére alkalmas anyagok, így benzhexol, valamint egyéb szívserkentő anyagok, így digitális-készítmények.

Ha az új vegyületeket a humán gyógyászatban kívánjuk felhasználni akut vagy krónikus szív működési rendellenességek kezelésére, a hatóanyagokat várhatóan 100–2000 mg-os napi orális dózisokban, 6–8 óránként adagolt részdózisok formájában kell a szervezetbe juttatnunk. A vegyületek hatásos intravénás dózisa ugyanilyen esetekben várhatóan 5–100 mg.

Az orálisan adagolható gyógyszerformák előnyösen 50–500 mg, célszerűen 100–500 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták vagy kapszulák lehetnek. Az intravénásan adagolható gyógyszerformák közül előnyösek a 0,05–1 súly% hatóanyagot, célszerűen 0,1 vegyes% hatóanyagot tartalmazó steril vizes oldatok.

A (II) általános képletű vegyületek kardiotioniás hatását az alábbi teszttel igazoljuk:

Mindkét nemű, 1,8–3,0 g testsúlyú macskákat nátrium-pentobarbitonnal (40) mg/kg) érzéstelenítünk, majd vagotomizálunk és tracheotomizálunk és spontán lélegezni hagyunk. A bal karotid artériát kannülezük az aortás vérnyomás feljegyzése és e nyomásváltozás mértékének elektronikus differenciálással történő regisztrálása céljából. A jobb femorális artériát a szisztémás vérnyomás feljegyzése céljából kannülezük és a jobb femorális véna kannülezése révén a teszt-vegyületet intravénásan adagoljuk. A vezetékes II. ECG-t és a szív működést feljegyezzük; az állatok hőmérsékletét 37 °C-on tartjuk.

Teljes  $\beta$ -blokkolás előidézése céljából intravénásan atenololt adunk be (5 mg/kg), majd 20 perc múlva a teszt-vegyületet intravénásan adagoljuk. A teszt-vegyület 10 mg-ját 0,5 ml dimetil-szulfoxid és 9,5 ml poli(etilén-glikol) elegyében oldjuk és az oldatot felhasználás előtt poli(etilén-glikol)-lal és fiziológias konyhasó-oldattal 100  $\mu$ g/ml értékre hígítjuk.

A teszt-vegyületet egymásután 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0 és 2,0 mg/kg i.v. dózisban addig adagoljuk, míg az aortás vérnyomás változásának 50%-os emelkedését elérjük. A teszt-vegyület aktivitását a fenti növekedés elérését előidéző akkumulatív dózissal mérjük.

A kapott eredményeket az alábbi Táblázatokban foglaljuk össze:

(IIA) általános képletű vegyületek

1. táblázat

|    | R <sup>4</sup>                                                      | R <sup>5</sup>                    | 50%-os növekedést előidéző dózis (mg/kg) |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| 5  |                                                                     |                                   |                                          |
| 10 |                                                                     |                                   |                                          |
|    | -COOH                                                               | H                                 | 300                                      |
|    | -CONHCH <sub>3</sub>                                                | H                                 | 120                                      |
| 15 | -CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                  | H                                 | 260                                      |
|    | -CONHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)                              | H                                 | 100                                      |
|    | -CONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                  | H                                 | 280                                      |
|    | -CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | H                                 | 250                                      |
| 20 | (IX)                                                                | H                                 | 700                                      |
|    | (X)                                                                 | H                                 | 185                                      |
|    | -COOCH <sub>3</sub>                                                 | H                                 | 140                                      |
|    | -COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (izo)                             | H                                 | 390                                      |
| 25 | -OH                                                                 | H                                 | 360                                      |
|    | -OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>                               | H                                 | 260                                      |
|    | -OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> O <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H                                 | 13                                       |
|    | -OCH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | H                                 | 380                                      |
| 30 | -NH <sub>2</sub>                                                    | H                                 | 260                                      |
|    | -NHCOCH <sub>3</sub>                                                | H                                 | 17                                       |
|    | (XI)                                                                | H                                 | 300                                      |
| 35 | -NHCONHCH <sub>3</sub>                                              | H                                 | 3,5                                      |
|    | -NHCONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                | H                                 | 56                                       |
|    | -NHCONHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)                            | H                                 | 95                                       |
|    | -NHCONHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                           | H                                 | 90                                       |
| 40 | -NHCONHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                             | H                                 | 800                                      |
|    | H                                                                   | -CN                               | 410                                      |
|    | H                                                                   | -OCH <sub>2</sub> -               |                                          |
|    |                                                                     | -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 120                                      |
| 45 | H                                                                   | OCH <sub>2</sub> -                |                                          |
|    |                                                                     | -CONHCH <sub>3</sub>              | 200                                      |
|    | H                                                                   | -NO <sub>2</sub>                  | 28                                       |
| 50 |                                                                     |                                   |                                          |
| 55 |                                                                     |                                   |                                          |

## (IIB) általános képletű vegyületek

2. táblázat

| R <sup>4</sup>                      | R <sup>5</sup>                                    | 50%-os növekedést előidéző dózis (mg/kg) |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|
| -CONH <sub>2</sub>                  | H                                                 | 1000                                     |
| -CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                                 | 500                                      |
| -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>    | H                                                 | 450                                      |
| -NHCONHCN <sub>3</sub>              | H                                                 | 25                                       |
| H                                   | -CN                                               | 1000                                     |
| H                                   | -SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 375                                      |
| H                                   | -SCH <sub>3</sub>                                 | 720                                      |

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

## 1. példa

10,45 g p-acetamido-tio-benzhidrazid és 50 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyéhez keverés közben 6,95 g brómecetsavat adunk. A reakcióelegyet 75 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrési segédanyagon keresztül szűrjük. A szűrletet ecetsavval pH = 4-re savanyítjuk, és az elegyet szűrjük. A kapott szilárd terméket vizes metanolból kristályosítjuk. 266–267 °C-on olvadó N-[p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-fenil]-acetamidot kapunk. Kitermelés: 5,0 g.

A kiindulási anyagként felhasznált p-acetamido-tio-benzhidrazidot a következőképpen állítjuk elő:

5

57,0 g p-acetamido-benzaldehid, 52,5 ml piperidin és 16,8 g kénvirág elegyét 15 percig keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez újabb 40 ml piperidint adunk, további 1 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk, majd jeges vízbe öntjük. Az elegyet szűrjük, a kapott szilárd terméket szárítjuk, majd etanolból kristályosítjuk. 201–202 °C-on olvadó (p-acetamido-tiobenzil)-piperidint kapunk.

10

52,4 g így kapott (p-acetamido-tiobenzil)-piperidin, 200 ml kloroform és 29,2 g brómecetsav elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd az elegyet szűrjük. Szilárd maradékként N-[p-acetamido-α-(karboximetil-tio)-benzilidén]-piperidinium-bromidot kapunk; op.: 123 °C (bomlás közben).

15

80,1 g így kapott N-[p-acetamido-α-(karboximetil-tio)-benzilidén]-piperidinium-bromid és 250 ml etanol elegyét jégűtés közben, 4 órán át hidrogén-szulfidot vezetünk, majd az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakcióelegyet lassú ütemben 2 liter jeges vízbe öntjük. A kapott elegyet szűrjük. Szilárd maradékként 224–226 °C-on olvadó p-acetamido-ditiobenzoesav-karboximetil-észtert kapunk.

20

40,35 g így kapott terméket 75 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldunk, az oldathoz 7,5 ml hidrazin-hidráttal adunk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyet szűrjük. Szilárd maradékként p-acetamido-tiobenzhidrazidot kapunk; op.: 220–221 °C.

25

30

## 2. példa

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban kiindulási anyagokként egyéb tiobenzhidrazidokat használunk fel. A III. táblázatban felsorolt, X helyén kénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyekben az „A” benzolgyűrűhöz nem kapcsolódik R<sup>4</sup> en és R<sup>5</sup>-ön kívül további szubsztituens.

35

3. táblázat

| R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | Op. °C           | Kristályosításhoz használt oldószer(ek) |
|--------------------|----------------|------------------|-----------------------------------------|
| H                  | nitro-         | 165–167          | etanol/petroléter                       |
| hidroxil-          | H              | 288–289          | dimetil-formamid/dietil-éter            |
| H                  | hidroxil-      | 215–217          | etanol                                  |
| amino-             | H              | 192–197          | etanol/petroléter                       |
| H                  | ciano-         | 193–197          | etanol                                  |
| karboxil-          | H              | 306–308 (bomlás) | dimetil-formamid/dietil-éter            |
| dimetil-karbamoil- | H              | 208              | izopropanol                             |

A kiindulási anyagokként felhasznált thiohidrazid-vegyületeket az 1. példa második részében ismertetett eljárás

rással állítjuk elő. A kiindulási anyagok, valamint az előállításukkor képződő közbelső termékek olvadáspontját a IV. és V. táblázatba soroljuk fel.

4. táblázat

| R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | Olvadáspont, °C                |                                 |
|--------------------|----------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                    |                | (V) általános képletű vegyület | (VI) általános képletű vegyület |
| H                  | nitro-         | 81 – 83                        |                                 |
| hidroxil-          | H              | 169 – 170                      | 179 – 180                       |
| amino-*            | H              | 162 – 164                      |                                 |
| H                  | ciano-         | 71 – 73                        | 166 – 168                       |
| karboxil-          | H              | 222 – 223                      | 198 – 199                       |
| dimetil-karbamoil- | H              | 158                            | 168                             |

\*Ezt a vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő 4-nitro-vegyületet (op.: 164 – 167 °C) vizes etanolos nátrium-szulfid-oldattal 80 °C-on redukáljuk.

5. táblázat

| R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | Olvadáspont, °C                  |                                   |
|--------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                    |                | (VII) általános képletű vegyület | (VIII) általános képletű vegyület |
| hidroxil-          | H              | 193 – 197                        | 203 – 205<br>(bomlás)             |
| amino-             | H              | 127 – 130                        | 168 – 169                         |
| H                  | ciano-         | 113                              |                                   |
| karboxil-          | H              | 218 – 221                        | > 310                             |
| dimetil-karbamoil- | H              | 158                              |                                   |

## 3. példa

8,28 g, a 2. példa szerint előállított 2-(p-amino-fenil)-4H,6H-1,3,4-tiadiazin-5-on 40 ml piridinnel készített oldatához 6,89 g klórhangyasav-fenilésztert adunk. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk, és az olajos maradékot petroléterrel eldörzsöljük. 138 – 142 °C-on olvadó 2-(p-fenoxikarboxamido-fenil)-4H,6H-1,3,4-tiadiazin-5-ont kapunk.

3,27 g így kapott termék, 1,0 g morfolin és 25 ml dioxán elegyét 2,5 órán át 100 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük, és a szűrletet lassú ütemben dietil-éterrel hígítjuk. Az elegyet szűrjük, és a szilárd terméket dioxánból kristályosítjuk. 268 – 269 °C-on olvadó 4-N-[p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-fenil]-karbamoil-morfolint kapunk. Kitermelés: 0,75 g.

## 4. példa

3,1 g, a 2. példa szerint előállított 2-(p-amino-fenil)-4H,6H-1,3,4-tiadiazin-5-on 100 ml forrásban lévő etanollal készített oldatához lassú ütemben 2 ml metil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. Szilárd terméként 1-metil-3-[p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-fenil]-karbamidot kapunk; op.: 275 °C. Kitermelés: 2,55 g.

A 4. példában közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy metil-izocianát helyett egyéb izocianátokat használunk fel. A VI. táblázatban felsorolt (II) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyek képletében X kénatomot, R<sup>5</sup> hidrogénatomot és R<sup>4</sup> R'NHCONH- általános képletű csoportot jelent.

6. táblázat

| R <sup>7</sup> | Op. °C    | Kristályosításhoz használt oldószer(ek) |
|----------------|-----------|-----------------------------------------|
| etil-          | 297 – 299 | dimetil-formamid/dietil-éter            |
| n-propil-      | 250       | etanol                                  |
| allil-         | 266       | etanol                                  |
| metoxi-metil-  | 220       | dimetil-formamid/dietil-éter            |

## 5. példa

10,9 g, a 2. példa szerint előállított 2-(p-hidroxi-fenil)-4H,6H-1,3,4-tiadiazin-5-on, 8,35 g brómecetsav-etilészter, 6,9 g vízmentes kálium-karbonát és 50 ml dimetil-formamid elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük. A kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, végül az oldószert lepároljuk. A szilárd maradékot etil-acetát és petroléter elegyből kristályosítjuk. 142–144 °C-on olvadó p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-fenoxi-ecet-sav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 5,85 g.

2,94 g így kapott termék, 10 ml etanol és 9 ml 33%-os etanolos metil-amin-oldat elegyét 2 órán át keverjük, majd az elegyet szűrjük. A szilárd maradékot metanolból kristályosítjuk. 212–213 °C-on olvadó N-metil-p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-fenoxi-acetamidot kapunk. Kitermelés: 1,7 g.

5. példa 2. bekezdésében közöltek szerint járunk el, azonban metil-amin helyett egyéb aminokat használunk fel. A VII. táblázatban felsorolt (II) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyek képletében X kénatomot, R<sup>5</sup> hidrogénatomot és R<sup>4</sup> R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> NCOCH<sub>2</sub>O- általános képletű csoportot jelent.

7. táblázat

| R <sup>7</sup> | R <sup>5</sup> | Op. °C  | Kristályosításhoz használt oldószer |
|----------------|----------------|---------|-------------------------------------|
| etil-          | H              | 216–217 | metanol                             |
| n-propil-      | H              | 202–203 | metanol                             |
| metil-         | metil-         | 199–200 | vizes dimetilformamid               |
| benzil-        | H              | 192–194 |                                     |

## 6. példa

1,0 g, a 2. példa szerint előállított 2-(m-hidroxi-fenil)-4H,6H-1,3,4-tiadiazin-5-on, 0,61 ml brómecetsav-etilészter, 25 ml etanol és 0,84 g nátrium-hidrogénkarbonát elegyét 48 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot kloroform és metanol 9:1 térfogatarányú elegyében oldjuk, és az oldatot 100 g szilikagéllel töltött oszlopra visszük fel. Az oszlop eluálásához ugyanezt az oldószer elegyet használjuk. Az eluátumfrakciókat rétegekromatográfiás módszerrel (adszorbens: szilikagél-lemezek, eluálószer: 9:1 térfogatarányú kloroform/metanol elegy) vizsgáljuk. Azokat a frakciókat, amelyek a vizsgálat szerint R<sub>f</sub> = 0,7 értékű anyagot tartalmaznak, egyesítjük, az oldószert lepároljuk, és a maradékot etanolból kristályosítjuk. 113–115 °C-on olvadó m-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-fenoxi-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 0,36 g.

1,5 g, a fentiek szerint kapott termék és 25 ml 33%-os etanolos metil-amin-oldat elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd az illékony komponenseket lepároljuk. A maradékot etanol és dimetil-formamid 25:1 térfogatarányú elegyből kristályosítjuk. 195–197 °C-on olvadó N-metil-m-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-fenoxi-ecet-amidot kapunk. Kitermelés: 0,78 g.

## 7. példa

21,24 g, a 2. példa szerint előállított p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav, 20,8 g triklór-fenol, 7,25 ml pridin és 500 ml etil-acetát elegyéhez keverés közben 19,5 g N,N'-dicklohexil-karbodiimidet adunk, és a reakcióelegyet 16 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 10 ml ecetsavat adunk, az elegyet szűrjük, és a szilárd maradékot etil-acetáttal alaposan mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, az illékony anyagokat lepároljuk, és a maradékot metanol és dimetil-formamid elegyből kristályosítjuk. 220–222 °C-on olvadó p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav-2,4,5-triklór-fenil-észtert kapunk.

30 g így kapott termék 150 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 40 ml 33%-os etanolos dimetil-amin-oldatot adunk, a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd vízzel hígítjuk és szűrjük. A szilárd terméket szárítjuk és izopropanolból kristályosítjuk. 208 °C-on olvadó N,N-dimetil-p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzamidot kapunk. Kitermelés: 18,1 g.

Az előző bekezdésben közöltek szerint járunk el, azonban dimetil-amin helyett egyéb aminokat használunk fel. A VIII. táblázatban felsorolt (II) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyek képletében X kénatomot, R<sup>5</sup> hidrogénatomot és R<sup>4</sup> R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> NCO- általános képletű csoportot jelent.

8. táblázat

| R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                                                        | Op. °C  | Kristályosításhoz használt oldószer(ek) |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------|
| H              | H                                                                     | 268–270 | izopropanol                             |
| metil-         | H                                                                     | 236–237 | etanol                                  |
| etil           | H                                                                     | 222–224 | metanol                                 |
| n-propil       | H                                                                     | 236–237 | etanol/dietil-éter                      |
| allil-         | H                                                                     | 227–229 | izopropanol                             |
| benzil-        | H                                                                     | 219–220 | izopropanol                             |
| ciklohexil-    | H                                                                     | 245–246 | izopropanol                             |
| metil-         | etil-                                                                 | 125–126 | (kromatografálással) tisztított termék) |
| etil-          | etil-                                                                 | 154–155 | izopropanol                             |
|                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 180–181 | etanol                                  |
|                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                    | 163–166 | metanol                                 |

## 8. példa

0,5 g, a 2. példa szerint előállított p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav, 0,25 ml tömény kénsav és 100 ml izopropanol elegyét 36 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyből 70 ml izopropanolt lepárolunk, és a kapott koncentrátumot lehűtjük, majd szűrjük. A szilárd maradékot metanoltól kristályosítjuk. 141–143 °C-on olvadó p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-

-tiadiazin-2-il)-benzoesav-izopropilésztert kapunk. Kitermelés: 0,25 g.

A 8. példában közöltek szerint járunk el, azonban izopropanol helyett egyéb alkoholokat használunk fel. A IX. táblázatban felsorolt (II) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyek képletében X kénatomot, R<sup>5</sup> hidrogénatomot és R<sup>4</sup> R<sup>6</sup>OC(O)- általános képletű csoportot jelent.

9. táblázat

| R <sup>6</sup> | Op. °C  | Kristályosításhoz használt oldószer |
|----------------|---------|-------------------------------------|
| metil-         | 205–206 | metanol                             |
| n-propil-      | 148–150 | metanol                             |

## 9. példa

1,18 g, a 2. példa szerint előállított p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav, 0,72 g 1-hidroxi-benzotriazol, 0,47 g anilin és 25 ml dimetil-formamid elegyét 45 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 1,6 ml diklohexil-karbodiimidet adunk, a keverést 15 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk, majd az illékony komponenseket csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot dietil-éterrel elkeverjük, az elegyet szűrjük, és a szilárd maradékot etanoltól kristályosítjuk. 264–266 °C-on olvadó N-fenil-p-(5,6-dihidro-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzamidot kapunk.

A fenti eljárást ismételjük meg azzal a különbséggel, hogy anilin helyett n-butanolt, illetve izobutanolt használunk fel. 185–188 °C-on olvadó p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav-n-butilésztert (etil-acetát és dietil-éter elegyből kristályosított termék) és 166–168 °C-on olvadó p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav-izobutylésztert (etil-acetátból kristályosított termék) kapunk.

## 10. példa

0,5 g, a 2. példa szerint előállított p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav és 30 ml dimetil-formamid elegyét 15 percig szobahőmérsékleten kever-

jük. Az elegyhez 1,06 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd az illékony komponenseket lepároljuk. A maradékot metanollal elkeverjük, az elegyet szűrjük, és a szilárd sót tisztítás céljából vizes oldatából etanollal kicsapjuk. p-(5,6-Dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoesav-nátriumsó kapunk; op.: > 300 °C.

## II. példa

2,3 g N-(m-ciano-benzoil)-N'-klóracetil-hidrazin 40 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 500 mg nátrium-hidridet (50%-os ásványolajos diszperzió) adunk, és az elegyet 2 órán át 100 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk, majd vizes sósav-oldattal pH=1-re savanyítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, majd az oldószerrel lepároljuk. A maradékot etil-acetátból kristályosítjuk. 229–230 °C-on olvadó 2-(m-ciano-fenil)-4H,6H-1,3,4-oxadiazin-5-ont kapunk. Kitermelés: 0,07 g.

A kiindulási anyagként felhasznált diacil-hidrazin-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

10,6 g m-ciano-benzoesav-etilészter, 6,0 ml hidrazin-hidrát és 100 ml etanol elegyét 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük, és a kapott 5,6 g szilárd hidrazid-származékot etanollal mossuk, majd szárítjuk. A terméket 100 ml toluolban

szuszpendáljuk, a szuszpenzióhoz keverés közben 4,5 g vízmentes kálium-karbonátot adunk, majd a reakcióelegybe 4,0 g klór-acetil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet 30 percig keverjük, majd vízzel mossuk, és a toluolos oldatot bepároljuk. Maradékként N-(m-ciano-benzoi)-N'-klór-acetil-hidrazint kapunk, amit tisztítás nélkül használunk fel a további műveletben.

### 12. példa

A 11. példában közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy m-ciano-benzoészav-etilészter helyett egyéb benzoészav-etilészterekből indulunk ki, oldószerként toluol helyett dioxánt használunk fel, és bázisként kálium-karbonát helyett trietil-amint alkalmazunk. Az így kapott diacil-hidrazin-vegyületeket a 11. példa első bekezdésében közöltek szerint reagáltatjuk tovább. Az X. táblázatban felsorolt (II) általános képletű vegyületeket kapjuk, ahol a képletben X oxigénatomot jelent.

10. táblázat

| R <sup>4</sup>           | R <sup>5</sup>           | Op. °C  | Kristályosításhoz használt oldószer(ek) |
|--------------------------|--------------------------|---------|-----------------------------------------|
| nitro-                   | H                        | 220–222 | etanol                                  |
| ciano-                   | H                        | 261–264 | acetone                                 |
| dimetil-amino-szulfanil- | H                        | 249–254 | metanol                                 |
| H                        | metil-tio-               | 142–144 | metanol                                 |
| H                        | metán-szulfanil-         | 218–220 | metanol                                 |
| H                        | dimetil-amino-szulfonil- | 202–205 | metanol/petroléter                      |

### 13. példa

0,2 g N-(m-metilsulfamoil-benzoi)-N'-klóracetil-hidrazin, 0,09 g kálium-karbonát és 10 ml acetone elegyét 16 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk, majd az elegyet szűrjük, és a szűrletből lepároljuk az illékony anyagokat. A maradékot metanolból kristályosítjuk. 227–229 °C-on olvadó N-metil-m-5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-oxadiazin-2-il-benzol-szulfonamidot kapunk. -szulfonamidot kapunk.

A fentiek szerint állítjuk elő a megfelelő diacil-hidrazin-vegyületekből a XI. táblázatban felsorolt (II) általános képletű vegyületeket — a képletben X oxigénatomot jelent. A termékeket metanolból kristályosítjuk.

11. táblázat

| R <sup>4</sup>     | R <sup>5</sup> | Op. °C                               |
|--------------------|----------------|--------------------------------------|
| H                  | karbamoi-      | 278–280                              |
| H                  | szulfamoil-    | 237–238                              |
| szulfamoil-        | H              | 249–251<br>(0,25 mól kristályvízzel) |
| dimetil-karbamoil- | H              | 203–204                              |

### 14. példa

2,2 g, a 12. példa szerint előállított 2-(p-nitro-fenil)-4H,6H-1,3,4-oxadiazin-5-on 250 ml etil-acetáttal készített oldatát szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson 5%-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében 670 ml hidrogén felvételéig hidrogénezük. Az elegyet

szűrjük, és a szűrletből lepároljuk az illékony anyagokat. Szilárd maradékként 2-(p-amino-fenil)-4H,6H-1,3,4-oxadiazin-5-on-t kapunk; op.: 253–255 °C (bomlás közben). Kitermelés: 2,0 g.

### 15. példa

A 4. példában közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a 14. példa szerint előállított 2-(p-amino-fenil)-4H,6H-1,3,4-oxadiazin-5-onból indulunk ki. A terméket etanolból kristályosítjuk. 298–300 °C-on olvadó 1-metil-3-[p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-oxadiazin-2-il)-fenil]-karbamidot kapunk.

### 16. példa

0,25 g, a 12. példa szerint előállított 2-(p-ciano-fenil)-4H,6H-1,3,4-oxadiazin-5-on, 0,86 g vízmentes kálium-karbonát, 12,5 ml acetone és 2,5 ml víz elegyében 20 °C-on, keverés közben 2 ml 30 térfogat%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot csepegtetünk. Az elegyet további 18 órán át keverjük, majd szűrjük. A szilárd anyagot metanolból kristályosítjuk. 295–298 °C-on olvadó p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-oxadiazin-2-il)-benzamidot kapunk.

### 17. példa

0,231 g, a 2. példa szerint előállított N,N-dimetil-p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzamid és 12 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 22 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet 2 n vizes sósav-oldattal megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük és metanolból kristályosítjuk. 306–308 °C-on bomlás közben olvadó p-(5,6-dihidro-5-oxo-4H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-benzoészavat kapunk.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (II) általános képletű oxa- és tiadiazin-származékok

(mely képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> azonos vagy különböző lehet, és jelentésük hidrogénatom, ciano-, nitro-, amino-, hidroxil- vagy legfeljebb 4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy valamely -Q-CO-OR<sup>6</sup>, -Q-CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -Q-CO-R<sup>9</sup>, -Q-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> vagy -Q-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> általános képletű csoport, ahol Q jelentése közvetlen kötés vagy imino-csoport (-NH-)

vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilén-oxi-csoport; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és R<sup>9</sup> azonos vagy különböző lehet, és jelentésük hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkenil-, cikloalkil- vagy alkoxi-alkil-csoport, adott esetben halogénhelyettesített fenilcsoport vagy legfeljebb 10 szénatomos fenil-alkil-csoport, vagy R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú teljesen telített, 1 N atomot és adott esetben egy további O atomot tartalmazó heterociklikus gyűrűt képeznek; azzal a feltétellel, hogy R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű)

és sóik előállítása, azzal jellemezve, hogy valamely (III) általános képletű hidrazid- vagy tiohidrazid-származékot (mely képletben R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és X jelentése a fent megadott) bázikus körülmények között valamely (IV) általános képletű karbonsavval (ahol Hal jelentése halogénatom) vagy reakcióképes származékával reagáltatunk, majd kívánt esetben egy kapott (II) általános képletű vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

(i) R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén amino-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott), a megfelelő, R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén nitro-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott) redukáljuk, vagy

(ii) R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén karboxil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott), a megfelelő, R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén alkoxi-karbonil- vagy amino-karbonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott) hidrolizáljuk; vagy

(iii) R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén karboxil- vagy karbamoil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott), a megfelelő, R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén ciano-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott) hidrolizáljuk; vagy

(iv) R<sup>4</sup> helyén valamely Q csoportot magában foglaló csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol Q jelentése imino-csoport és X jelentése a tárgyi körben megadott), a megfelelő, amino-

-csoporttal helyettesített vegyületet acilezzük vagy valamely izocianáttal reagáltatjuk; vagy

(v) R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén -CO-OR<sup>6</sup> vagy -CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol X, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése a tárgyi körben megadott), a megfelelő, R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén karboxil-csoportot vagy aktivált származékát tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott) valamely R<sup>6</sup>OH általános képletű alkohollal (ahol R<sup>6</sup> jelentése a tárgyi körben megadott) vagy HNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű aminnal (ahol R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése a tárgyi körben megadott) reagáltatunk; vagy

(vi) R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén valamely -Q-CO-OR<sup>6</sup> vagy -Q-CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol Q alkilén-oxi-csoport; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> és X jelentése a tárgyi körben megadott), a megfelelő, R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol X jelentése a tárgyi körben megadott) valamely Hal-alk-CO-OR<sup>6</sup> általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben Hal jelentése halogénatom és -alk- jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkilén-csoport), majd kívánt esetben a kapott vegyületben levő -CO-OR<sup>6</sup> általános képletű csoportot egy HNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű aminnal történő reagáltatással -CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoporttá alakítjuk (ahol R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése a tárgyi körben megadott); majd kívánt esetben egy kapott (II) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás X helyén kénatomot, R<sup>4</sup> helyén -COOR<sup>6</sup> vagy -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> általános képletű csoportot és R<sup>5</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítására (ahol R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott), azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

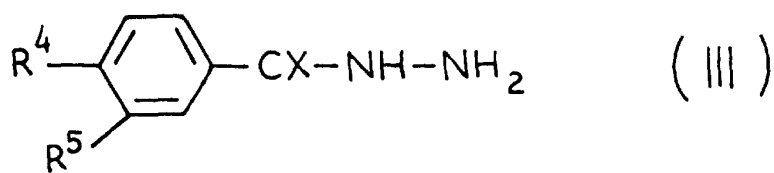
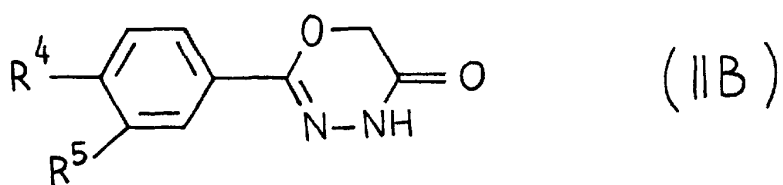
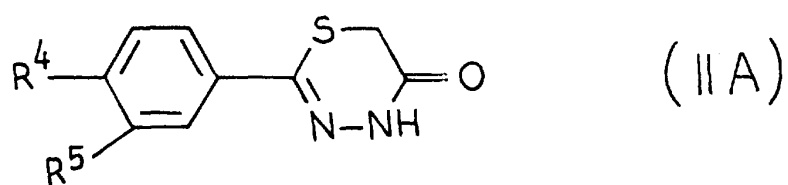
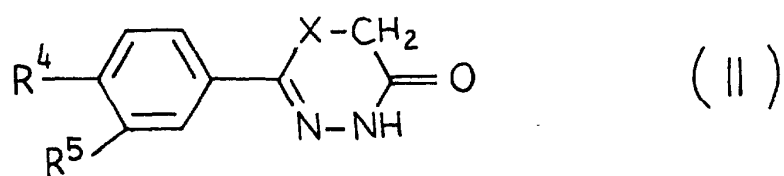
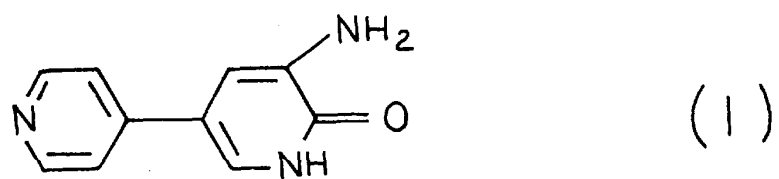
3. A 2. igénypont szerinti eljárás R<sup>4</sup> helyén -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítására (ahol X és R<sup>5</sup> jelentése a 2. igénypontban megadott), azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

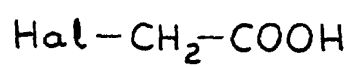
4. Eljárás gyógyászati készítmények — különösen akut és krónikus szívrendellenességek kezelésére alkalmazható humán- vagy állatgyógyászati készítmények — előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> és X jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászati alkalmas sóját mint hatóanyagot — adott esetben további, a (II) általános képletű vegyületekkel szinergetikus határt nem mutató gyógyászati hatóanyagokkal vagy anyagokkal együtt — szokásos inert gyógyászati hígító-, hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverünk, és humán- vagy állatgyógyászati készítménnyé alakítunk.

(2 rajz)

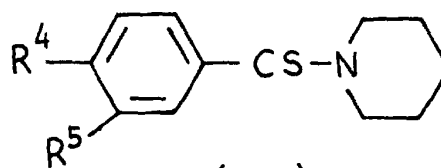
Kiadja az Országos Találmány: Hivatal  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

86.0161/3 MSZH Nyomda, Budapest

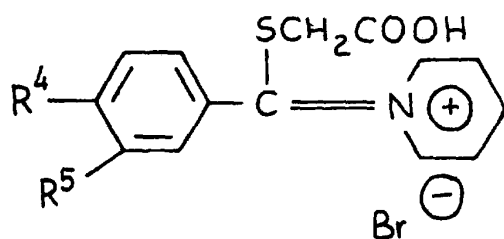




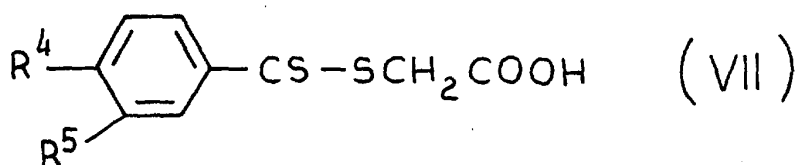
(IV)



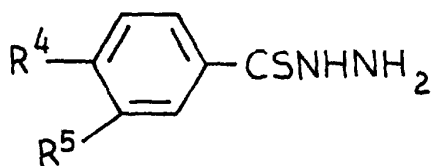
(V)



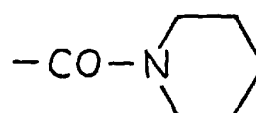
(VI)



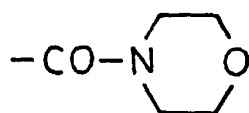
(VII)



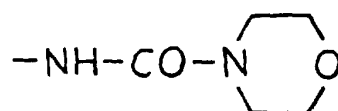
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)