

Brevet N° **82823**
 du **03.10.1980**
 Titre délivré : **- 2 FEV. 1981**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Chinois Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., (1)
 1-5 Tó utca, 1045 Budapest, Hongrie, représentée par
 Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg, agissant en (2)
 qualité de mandataire
 dépose(nt) ce trois octobre mil neuf cent quatre-vingt (3)
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 Neue 1,2,4-Oxadiazin-Derivate, ihre Herstellung, bei ihrer (4)
 Herstellung anwendbare Zwischenprodukte sowie pharmazeutische
 Mittel.
 2. la délégation de pouvoir, datée de Budapest le 30.9.1980
 3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires;
 4. / planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le trois octobre mil neuf cent quatre-vingt
 déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 voir annexe (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) brevet
 déposée(s) en (7) Hongrie
 le onze octobre mil neuf cent soixante dix-neuf sous le no. (8)
CI-1974
 au nom de Chinois Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. (9)
 élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg. (10)
 sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à / mois. (11)
 Le mandataire
Waxweiler

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

03.10.1980

à 15.00 heures

Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.



A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu, représenté par, agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses des inventeurs — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

LISTE DES INVENTEURS

Kálmán Takács, 12, Vas utca, 1088 Budapest, Hongrie

Kiss née Ilona Ajzert, 33/b, Ajtósi Dürer sor, 1146 Budapest, Hongrie

Antal Simay, 30, Pagony u., 1124 Budapest, Hongrie

Péter Literáty Nagy, 38, VII. u., 1172 Budapest, Hongrie

Hetyey née Mária Papp, 113/1, Vörös Hadsereg u., 1021 Budapest,
Hongrie

Ecsery née Marian Puskás, 27, Arany J. u., 1051 Budapest, Hongrie

Dr. József Szegi, 19, Szondy u. VI., 1067 Budapest, Hongrie

Dr. Sándor Virágh, 11, Rákóczi u., 1088 Budapest, Hongrie

Dr. Sándor Juhász Nagy, 7, Szomolka u., 1034 Budapest, Hongrie

Ujvári

PRIORITÄTS-BEANSPRUCHUNG

L- 2549

der Patent-Anmeldung

in Ungarn

vom 11. Oktober 1979 unter Nr. CI-1974

B E S C H R E I B U N G

ZU EINER PATENTANMELDUNG

IM

GROSSHERZOGTUM LUXEMBURG

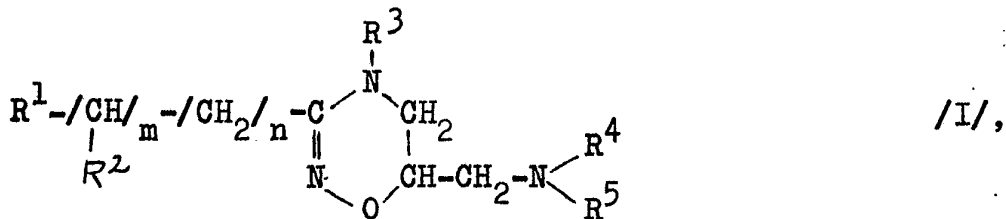
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT.

NEUE 1,2,4-OXADIAZIN-DERIVATE, IHRE
HERSTELLUNG, BEI IHRER HERSTELLUNG
ANWENDBARE ZWISCHENPRODUKTE SOWIE
PHARMAZEUTISCHE MITTEL.

NEUE 1,2,4-OXADIAZIN-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG, BEI IHRER
HERSTELLUNG ANWENDBARE ZWISCHENPRODUKTE SOWIE PHARMAZEUTISCHE
MITTEL

Die Erfindung betrifft neue 1,2,4 -Oxadiazin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, bei ihrer Herstellung anwendbare Zwischenprodukte sowie pharmazeutische Mittel.

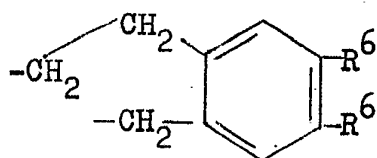
Die erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I



worin

R¹ für Wasserstoff oder Phenylgruppe, welche gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogenatom, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoff-

- atomen oder Nitrogruppe substituiert sein kann, steht,
- R^2 Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppe mit 5-7 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogenatom, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe oder Naphthylgruppe bedeutet,
- R^3 für Wasserstoff, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Acylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht,
- R^4 Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^5 Cycloalkylgruppe mit 5-7 Kohlenstoffatomen, Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, im Phenylring gegebenenfalls durch Halogenatom, Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe substituierte Alkylphenylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil bedeutet, oder
- R^4 und R^5 gemeinsam eine Gruppe der allgemeinen Formel V



/V/,

bilden, wobei

R^6 für Wasserstoff oder Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, und

m und n 0, 1 oder 2 sind.

In den Schutzzumfang der allgemeinen Formel I fallen ferner die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und quaternären Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

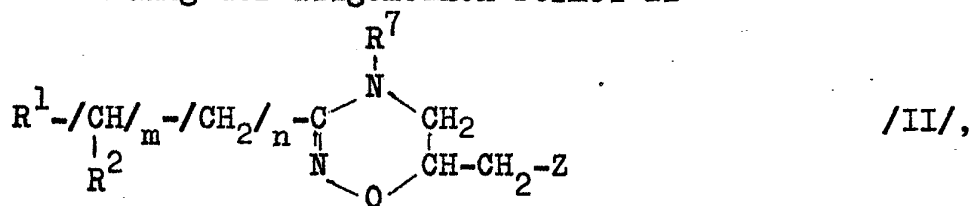
Der Ausdruck "Alkylgruppe" bezeichnet - sowohl

an sich wie auch in Zusammensetzungen, zum Beispiel:
 Alkoxygruppe oder Alkanoylgruppe - gerade oder verzweigte,
 aliphatische gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen.

Die Acylgruppe in der Bedeutung von R^3 ist vor-
 teilhaft eine Alkanoylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
 eine gegebenenfalls durch Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoff-
 atomen, Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Nitrogruppe
 oder Halogenatom substituierte Benzoylgruppe oder Tozyl-
 gruppe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie
 die pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze
 und quaternären Salze werden erfindungsgemäss hergestellt,
 indem man

a/ zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,
 die an der Stelle des Substituenten R^3 einen Substituent
 R^7 enthalten, worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ,
 m und n wie oben angegeben ist und R^7 für Wasserstoff
 oder Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, eine
 Verbindung der allgemeinen Formel II

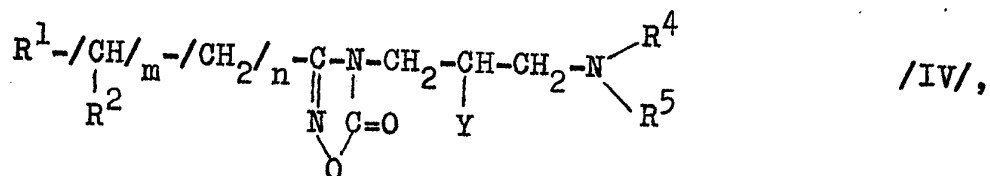


worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^7 , m und n wie oben
 angegeben ist und Z Halogenatom oder Sulfonyloxygruppe
 bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin die Bedeutung von R^4 und R^5 wie oben angegeben ist,
 umgesetzt, oder

- b/ zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I
worin R^3 für Wasserstoff steht und die Bedeutung von R^1 ,
 R^2 , R^4 , R^5 , m und n wie oben angegeben ist, eine Ver-
bindung der allgemeinen Formel IV



worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m und n wie
oben angegeben ist und Y Halogenatom bedeutet, mit einer
Base umgesetzt, oder

- c/ zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,
worin R^3 für Acylgruppe steht, und die Bedeutung von
 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m und n wie oben angegeben ist, eine
Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^3 für Wasser-
stoff steht und die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m und
n wie oben angegeben ist, in an sich bekannter Weise
acyliert, oder
- d/ zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,
worin R^3 für Wasserstoff steht, und die Bedeutung von
 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m und n wie oben angegeben ist, eine
Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^3 für Acyl-
gruppe steht und die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m und
n wie oben angegeben ist, in an sich bekannter Weise
hydrolisiert, und

gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen
Formel I zu Säureadditionssalzen oder quaternären Salzen
umsetzt oder aus ihren Salzen freisetzt.

Gemäss Variante a/ des erfindungsgemässen Verfahrens wird die Reaktion in Schmelze oder in einem Lösungsmittel durch Erwärmen, vorteilhaft bei Temperaturen zwischen 80 °C und 180 °C vorgenommen. Als Lösungsmittel kann auch das im Überschuss verwendete Amin der allgemeinen Formel III dienen. Als organisches Lösungsmittel können ferner aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, oder deren chlorierte Derivate, wie Chlorbenzol, Dichlorbenzol usw. in Frage kommen. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels durchgeführt. Als Säurebindemittel sind Alkalihydroxyde, -carbonate, -hydrogencarbonate sowie das im Überschuss verwendete Amin bevorzugt.

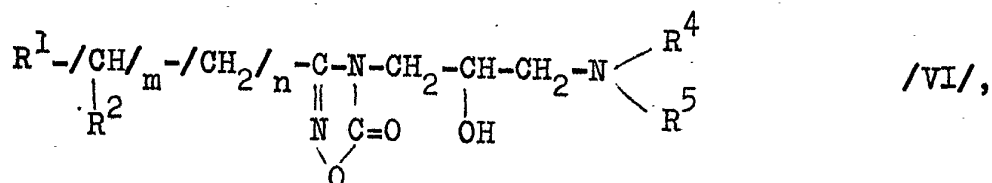
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II können nach bekannten Methoden [Chem. Ber. 108, 1911 /1975/ 7] aus den entsprechenden 6-Hydroxy-methyl-1,2,4-oxadiazin-Derivaten durch Halogenierung oder durch Acylierung mit Sulfonsäurehalogeniden hergestellt werden.

Die Reaktion gemäss Verfahrensvariante b/ wird vorzugsweise in einer wässrigen Alkalihydroxydlösung, wie Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd am Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt. Zur Erhöhung der Löslichkeit der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV wird die Reaktion zweckmässig in einem Gemisch von einer wässrigen Alkalihydroxydlösung und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Äthanol, Methanol, Dioxan usw. vorgenommen.

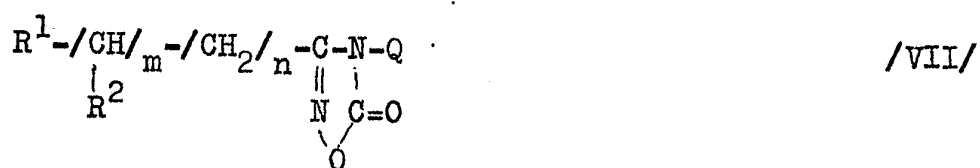
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel IV können in an sich bekannter Weise von Verbindungen der

allgemeinen Formel VI durch Umsetzen mit Halogenierungsmitteln, wie Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid usw. hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI



worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m und n wie oben angegeben ist, sind ebenfalls neu. Sie können analoger Weise zu bekannten Verfahren [Chem. Ber. 108. 1911 /1975/7] zum Beispiel durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII



worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , m und n wie oben angegeben ist und Q für 3-Chlor-2-hydroxy-propyl- oder 2,3-Epoxy-propyl-gruppe steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III hergestellt werden.

Die Acylierung gemäss Verfahrensvariante c/ wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als Acylierungsmittel sind Säurehalogenide, Säureanhydride und Säureazide bevorzugt.

Die gemäss den obigen Verfahrensvarianten erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in an sich bekannter Weise zum Beispiel durch Extraktion oder Kristallisieren aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Umsetzen mit anorganischen oder organischen Säuren in die entsprechenden Säureadditionssalzen übergeführt, oder aus ihren Salzen freigesetzt werden. Durch Umsetzen mit Alkylhalogeniden oder -sulfaten können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^3 für Wasserstoff steht in die entsprechenden quaternären Salze übergeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen eine starke und anhaltende peripherische gefässerweiternde und blutdrucksenkende Wirkung auf. Sie steigern das Coronardurchströmen und neben ihrer antiphlogistischen und diuretischen Wirkung ist auch ihre antiarrhythmische Wirkung bedeutend.

Aus der Literatur waren bisher nur solche 1,2,4-Oxadiazin-Derivate bekannt, die in der Stelle 5 eine Iminogruppe enthalten [J. Heterocycl. Chem. 9, 435 /1972/], oder mit einer Nitrofurylgruppe substituiert sind [C.A. 75, 20450 /1971/]. Die bekannten Verbindungen weisen eine antibakterielle Wirkung auf.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in der Pharmazie in Form von den Wirkstoff sowie inerte feste oder flüssige, anorganische oder organische Trägerstoffe enthaltenden Präparaten verwendet werden. Die Präparate werden auf die in der Arzneimittelherstellung übliche Weise bereitet.

Die Präparate können in Form von Tabletten, Dragee, Lösungen, Emulsionen usw. formuliert werden.

Der Wirkstoffgehalt der Präparate kann innerhalb

weiter Grenzen variieren und liegt zwischen 0,005-90 %.

Die tägliche Dosis an Wirkstoff kann innerhalb weiter Grenzen variieren und hängt von Alter, Gewicht und Zustand des Kranken, ferner von der Art der Formulierung sowie der Aktivität des jeweiligen Wirkstoffes ab. Die tägliche Dosis ist im allgemeinen 1-500 mg/kg. Diese Angaben haben orientierenden Charakter; den Anforderungen des Einzelfalles und den ärztlichen Vorschriften entsprechend kann davon nach oben oder unten abgewichen werden.

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, deren Angaben jedoch nicht einschränkend sind.

Beispiel 1

Zu 5,0 g 3-Phenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin [Chem. Ber. 108. 1911 /1975/_7] werden 37 ml Cyclohexylamin gegeben, wonach das Reaktionsgemisch 10 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet wird. Der Cyclohexylamin-Überschuss wird im Vakuum abgedampft, zu dem Rückstand werden 100 ml Äthylacetat gegeben, wonach das Gemisch zum Siedepunkt erhitzt und der unlösliche Teil abfiltriert wird. Die Mutterlauge wird eingedampft, wonach der Rückstand in Isopropanol gelöst und die erhaltene Lösung durch Einleitung von Salzsäuregas angesäuert wird. Es werden 4,0 g 3-Phenyl-6-cyclohexyl-amino-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid erhalten.
F.: 240-244 °C /unter Zersetzung//aus Isopropanol/.

Analyse für $C_{16}H_{25}N_3OCl_2$

	C	H	N	Cl
berechnet:	55,49 %;	7,28 %;	12,14 %;	20,48 %;
gefunden:	55,27 %;	7,40 %;	12,04 %;	20,25 %.

LD₅₀ = 51 mg/kg i.v. an Mäusen. An narkotisierten Katzen vermindert die Verbindung den Blutdruck mit 20 % in einer Dosis von 2,5 mg/kg i.v. 10 Minuten nach der Applikation. An Hunden vermindert die Verbindung die periphere Resistenz mit 15 % in einer Dosis von 10 mg/kg i.v. In einer Dosis von 5,1 mg/kg ergibt die Verbindung eine 15 %-ige Schutzwirkung an Dextran-Ödemtest bei Ratten.

Beispiel 2

Auf der im Beispiel 1 beschriebenen Weise wird durch Umsetzen von 3-Phenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-

-4H-1,2,4-oxadiazin mit Methylcyclohexylamin das 3-Phenyl-6-/N-methyl-N-cyclohexyl-amino/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid hergestellt.

F.: 243-246 °C /aus abs. Alkohol/.

Analyse für $C_{17}H_{27}N_3OCl_2$.

	C	H	N	Cl
berechnet:	56,66 %;	7,55 %;	11,66 %;	19,68 %;
gefunden:	57,07 %;	7,91 %;	11,35 %;	20,09 %.

Beispiel 3

Zu 2,0 g 3-Phenyl-6-tozyloxy-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin werden 30 ml Chlorbenzol und 3 ml Methylcyclohexylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet. Nach Abkühlen wird das ausgeschiedene Produkt abfiltriert, in Äthylacetat gelöst und die Lösung mit salzsäurigem Alkohol angesäuert. Es werden 1,1 g 3-Phenyl-6-/N-methyl-N-cyclohexyl-amino/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid erhalten. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 2 identisch.

Beispiel 4

Zu 50,6 g 3-Phenyl-4-/3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-chlor-propyl/- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid werden 300 ml 96 %-iges Alkohol und 300 ml 10 %-ige Natriumhydroxydlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine anderthalb Stunde unter Rückfluss gesiedet, wonach das Alkohol im Vakuum abgedampft wird. Nach Abkühlen werden 33,9 g 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetra-

hydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin
in kristalliner Form erhalten.

F.: 187-189 °C /aus abs. Alkohol/.

Analyse für $C_{19}H_{21}N_3O$

	C	H	N
berechnet:	74,24 %;	6,89 %;	13,67 %;
gefunden:	74,50 %;	7,06 %;	13,59 %.

Das Hydrochloridsalz des Produktes wird in einer Isopropanol-
lösung durch Einleitung von Salzsäuregas hergestellt.

F.: 240 °C.

Analyse für $C_{19}H_{23}N_3OCl$

	Cl
berechnet:	18,65 %;
gefunden:	18,95 %.

LD₅₀ = 332 mg/kg per os an Mäusen, 52,8 mg/kg i.v. an Mäusen.

2 Minuten nach der Applikation steigert die Verbindung an
Hunden in einer Dosis von 10 mg/kg das Oberschenkel-
schlagader-Durchströmen mit 181 %, was einer 246 %-igen
Gefäßleitungsfähigkeit entspricht. Unter den gleichen
Bedingungen vermindert die Verbindung den Blutdruck auf
das 72 % des Grundwertes, steigert das Minutenvolumen auf
125 % und das Coronardurchströmen auf 127 %. In einer
Dosis von 4 mg/kg i.v. erhöht die Verbindung die Menge
des abgesonderten Harnes bei Ratten mit 59 %. In einer
Dosis von 4 mg/kg i.v. ergibt die Verbindung eine 35 %-ige
Schutzwirkung an Dextran-Ödemtest bei Ratten.

Beispiel 5

Zu 10,5 g 3-Phenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin werden 6,7 g 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin, 6,9 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 80 ml Chlorbenzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet, wonach die Lösung warm filtriert und abgekühlt wird. Es werden 6,5 g 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyl/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin in kristalliner Form erhalten. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 4 identisch. F.: 187-189 °C.

Beispiel 6

Zu 3,46 g 3-Phenyl-6-tozyloxy-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin werden 1,33 g 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin, 1,38 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 30 ml Chlorbenzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet, wonach warm entfärbt und filtriert wird. Nach Abkühlen werden 1,95 g 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyl/-methyl-5,6-dihydro-4H-oxadiazin in kristalliner Form erhalten. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 4 identisch. F.: 187-189 °C.

Beispiel 7

Es wird wie im Beispiel 6 beschrieben Verfahren mit dem Unterschied, dass die Reaktion anstatt Chlorbenzol in 60 ml Butanol durchgeführt wird. Es werden 1,88 g 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyl/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin erhalten. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 4 identisch. F.: 187-189 °C.

Beispiel 8

Auf der im Beispiel 6 beschriebenen Weise werden durch Umsetzen von 2,7 g 3-Phenyl-6-methoxy-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin mit 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin 1,86 g 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyl/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin erhalten. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 4 identisch. F.: 187-189 °C.

Beispiel 9

Auf der im Beispiel 5 beschriebenen Weise wird durch Umsetzen von 3-Phenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin mit 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin das 3-Phenyl-6-/6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyl/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin hergestellt. F.: 162-163 °C /aus abs. Alkohol/.

Analyse für $C_{21}H_{25}N_3O_3$

	C	H	N
berechnet:	68,64 %;	6,86 %;	11,44 %;
gefunden:	68,48 %;	7,20 %;	11,85 %.

Das Hydrogenmaleatsalz des Produktes wird in einer alkoholischen Lösung mit Maleinsäure hergestellt.

Op.: 177 °C.

Analyse für $C_{25}H_{29}N_3O_7$

	C	H	N
berechnet:	62,10 %;	6,05 %;	8,69
gefunden:	61,86 %;	5,97 %;	8,62 %.

LD₅₀ = 148 mg/kg i.v. an Mäusen. In einer Dosis von 10 mg/kg i.v. vermindert die Verbindung den Blutdruck bei narkotisierten Katzen anhaltend.

Beispiel 10

Auf der im Beispiel 5 beschriebenen Weise wird durch Umsetzen von 3-/2-Chlor-phenyl/-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin mit 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin das 3-/2-Chlor-phenyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin hergestellt. F.: 147-150 °C /aus Äthylacetat/.

Analyse für C₁₉H₂₀N₃OCl Molgewicht: 341,83.

	C	H	N	Cl
berechnet:	66,76 %;	5,90 %;	12,29 %;	10,37 %;
gefunden:	66,38 %;	5,83 %;	12,00 %;	10,69 %.

Das Dihydrochloridsalz des Produktes wird in Isopropanol-lösung durch Einleitung von Salzsäuregas hergestellt.

F.: 227-230 °C.

Analyse für C₁₉H₂₂N₃OCl₃

	Cl
berechnet:	25,65 %;
gefunden:	25,42 %.

Beispiel 11

Auf der im Beispiel 5 beschriebenen Weise wird durch Umsetzen von 3-/4-Chlor-phenyl-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin mit 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin das 3-/4-Chlor-phenyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-

hemihydrat hergestellt. F.: 190-192 °C /aus 96 %-igem Alkohol/.

Analyse für $C_{19}H_{20}N_3OCl \cdot 0,5 H_2O$

	C	H	N	Cl
berechnet:	65,04 %;	6,03 %;	11,98 %;	10,11 %;
gefunden:	65,48 %;	6,20 %;	11,84 %;	10,50 %.

Das Dihydrochloridsalz des Produktes wird in Isopropanol durch Einleitung von Salzsäuregas hergestellt.

F.: 249-252 °C.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_3OCl_3$

	Cl
berechnet:	25,65 %;
gefunden:	25,32 %.

Beispiel 12

Zu 4,21 g 3-/4-Chlor-phenyl/-4- Δ^2 -1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-chlor-propyl-7- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid werden 30 ml Äthanol und 20 ml 10 %-ige Natriumhydroxydlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird anderthalb Stunden lang unter Rückfluss gesiedet, wonach der Alkohol im Vakuum abgedampft wird. Es werden 3,0 g 3-/4-Chlor-phenyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-hemihydrat erhalten. F.: 190 °C. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 11 identisch.

Beispiel 13

Zu 5,94 g 3-/4-Tolyl/-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin werden 5,32 g 1,2,3,4-Tetrahydro-

isochinolin, 5,52 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 40 ml abs. Xylol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet, wonach der unlösliche Teil abfiltriert wird. Nach Abkühlen des Filtrats wird das in Form von Kristallen ausgeschiedene Produkt abfiltriert, getrocknet und in einer Isopropanollösung durch Einleitung von Salzsäuregas in das Dihydrochloridsalz überführt. Es werden 4,1 g 3-/4-Tolyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid erhalten. F.: 250 °C.

Analyse für $C_{20}H_{25}N_3OCl_2$

Cl

berechnet: 17,98 %;

gefunden: 18,44 %.

LD₅₀ = 69 mg/kg i.v. Die Verbindung vermindert den Blutdruck bei narkotisierten Katzen.

Beispiel 14

4,5 g 3-Benzyl-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinil/-2-chlor-propyl- $\square$ - Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid werden auf der im Beispiel 4 beschriebenen Weise behandelt. Es werden 3-Benzyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin erhalten. F.: 146-148 °C /aus Isopropanol/.

Analyse für $C_{20}H_{23}N_3O$

C

H

N

berechnet: 74,73 %; 7,21 %; 13,07 %;

gefunden: 74,35 %; 7,06 %; 12,68 %.

Beispiel 15

Auf der im Beispiel 1 beschriebenen Weise wird durch Umsetzen von 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin mit Cyclohexylamin das 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-cyclohexyl-amino-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid hergestellt.

F.: 252-255 °C.

Analyse für $C_{24}H_{33}N_3OCl_2$

	C	H	N	Cl
berechnet:	63,99 %;	7,38 %;	9,33 %;	15,74 %;
gefunden:	64,15 %;	7,49 %;	9,28 %;	15,66 %.

LD₅₀ = 160 mg/kg i.v. an Mäusen.

Beispiel 16

Auf der im Beispiel 1 beschriebenen Weise wird durch Umsetzen von 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-chlormethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin mit Methylcyclohexylamin das 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-/N-methyl-N-cyclohexyl-amino/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid hergestellt. F.: 227-230 °C.

Analyse für $C_{25}H_{33}N_3OCl_2$

	C	H	N	Cl
berechnet:	64,64 %;	7,60 %;	9,05 %;	15,27 %;
gefunden:	65,01 %;	7,75 %;	9,14 %;	14,94 %.

LD₅₀ = 160,0 mg/kg i.v. an Mäusen. 5 Minuten nach Applikation steigert die Verbindung das Oberschenkel Schlagader-Durchströmen in einer Dosis von 1 mg/kg bei narkotisierten Hunden mit 70 %. In einer Dosis von 1 mg/kg i.v. vermindert

den Blutdruck bei narkotisierten Katzen mit 20 %.
In einer Dosis von 16 mg/kg ergibt die Verbindung eine
55 %-ige Schutzwirkung an Dextran-Ödemtest bei Ratten.
Die Verbindung erhöht die Menge des abgesonderten
Harnes bei Ratten in einer Dosis von 16 mg/kg auf 160 %
/Kontroll 100 %/.

Beispiel 17

23,0 g 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-
tetrahydro-2-isochinolil/-2-chlor-propyl-7- Δ^2 -1,2,4-
oxadiazolin-5-hydrochlorid werden auf der im Beispiel 4
beschriebenen Weise behandelt. Es werden 15,4 g 3-/2,2-
-Diphenyl-äthyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-
methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin erhalten.

F.: 163 °C /aus abs. Alkohol/.

Analyse für $C_{27}H_{29}N_3O$

	C	H	N
berechnet:	78,80 %;	7,10 %;	10,21 %;
gefunden:	78,95 %;	7,15 %;	10,46 %.

Das Dihydrochloridsalz des Produktes wird in Isopropanol-
lösung durch Einleitung von Salzsäuregas hergestellt.

F.: 240-245 °C.

Analyse für $C_{27}H_{31}N_3OCl_2$

	C	H	N	Cl
berechnet:	66,93 %;	6,45 %;	8,67 %;	14,64 %;
gefunden:	66,54 %;	6,05 %;	8,37 %;	14,20 %.

LD₅₀ = 72,0 mg/kg i.v. an Mäusen. Die Verbindung vermindert
in einer Dosis von 3,6 mg/kg i.v. bei narkotisierten
Katzen den Blutdruck mit 20 %.

Beispiel 18

Zu 1,2 g 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-mezyloxy-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin werden 1,0 ml 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin, und 15 ml Chlorbenzol gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet, wonach das Lösungsmittel abgedampft und zu dem Rückstand Äthylacetat hinzugefügt wird. Es werden 0,6 g 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin erhalten.

F.: 163 °C. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 17 identisch.

Beispiel 19

Es wird auf der im Beispiel 18 beschriebenen Weise verfahren mit dem Unterschied, dass als Ausgangsprodukt 2,0 g 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-tozyloxy-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin verwendet werden. Es wird 1,0 g 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin erhalten.

F.: 163 °C. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 17 identisch.

Beispiel 20

Zu 3,08 g 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin werden 50 ml abs. Aceton, 1,0 ml Chlorameisensäureäthylester und 1,0 g wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet, wonach der unlösliche Teil abfiltriert und das Lösungs-

Mittel abgedampft wird. Der Rückstand wird vom Cyclohexan umkristallisiert. Es werden 1,18 g 3-Phenyl-4-äthoxy-carbonyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazin erhalten. F.: 114-116 °C.

Analyse für $C_{22}H_{25}N_3O_3$

	C	H	N
berechnet:	69,63 %;	6,64 %;	11,08 %;
gefunden:	69,87 %;	6,25 %;	11,30 %.

Das Maleinsäuresalz des Produktes wird in Aceton durch Einleitung von Salzsäuregas hergestellt. F.: 165-168 °C /aus Isopropanol/.

Analyse für $C_{26}H_{29}N_3O_2$

	C	H	N
berechnet:	63,02 %;	5,90 %;	8,48 %;
gefunden:	63,45 %;	6,24 %;	8,25 %.

Beispiel 21

Es wird auf der im Beispiel 20 beschriebenen Weise verfahren mit dem Unterschied, dass als Ausgangsprodukt 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin verwendet wird. Man erhält 3-Phenyl-4-benzoyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazin. F.: 174-175 °C /aus Isopropanol/.

Analyse für $C_{26}H_{25}N_3O_2$

	C	H	N
berechnet:	75,89 %;	6,12 %;	10,21 %;
gefunden:	75,80 %;	6,13 %;	9,98 %.

Beispiel 22

Zu 2,0 g 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-iso-chinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin werden 1,0 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 5,0 ml Methyljodid und 80 ml abs. Aceton gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang unter Rückfluss gesiedet, wonach der unlösliche Teil abfiltriert und das Filtrat eingedampft wird. Das Produkt wird von 96 %-igem Alkohol umkristallisiert. Es werden 1,45 g 3-Phenyl-4-methyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazin-dijodmethylat erhalten. F.: 226-230 °C.

Analyse für $C_{22}H_{29}N_3OJ_2$

	C	H	N
berechnet:	43,66 %;	4,83 %;	6,94 %;
gefunden:	43,18 %;	4,66 %;	7,02 %.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV werden folgenderweise hergestellt:

Beispiel 23

Zu einer Lösung von 2,18 g 3-Phenyl-4-/2,3-epoxy-propyl/- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on in 50 ml abs. Äthanol werden 1,33 g 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss zwei Stunden lang gesiedet. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in iso-Propanol gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit essigsäurigem Äthylacetat angesäuert. Es werden 2,45 g 3-Phenyl-4- $\overline{\text{3}}$ -/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid in kristalliner Form erhalten.

F.: 210-212 °C.

Analyse für $C_{20}H_{22}ClN_3O_3$

	C	H	N
berechnet:	61,93 %;	5,72 %;	10,83 %;
gefunden:	61,62 %;	5,50 %;	11,06 %.

Beispiel 24

Zu einer warmen Lösung von 30,6 g 3-Phenyl-4-
-/3-chlor-2-hydroxy-propyl/- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on
[Chem. Ber. 108, 1911 /1975 /7 und 15,98 g 1,2,3,4-
-Tetrahydro-isochinolin in 240 ml abs. Äthanol werden
innerhalb einer Stunde 43,2 ml 10 %-ige wässrige
Natriumhydroxydlösung eingetropft. Das Reaktionsgemisch
wird noch eine weitere Stunde am Siedepunkt gehalten,
wonach das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft wird. Zu
dem Rückstand wird Wasser gegeben und die erhaltene
Lösung wird zweimal mit je 100 ml Benzol extrahiert.
Die Benzolphase wird über Natriumsulphat getrocknet,
wonach das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft wird.
Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst und die
erhaltene Lösung durch Einleitung von Salzsäuregas
angesauert. Es werden 30,7 g 3-Phenyl-4- Δ^2 -1,2,3,4-
tetrahydro-2-isochinolin-1-yl-2-hydroxy-propyl- Δ^2 -1,2,4-
oxadiazolin-5-on-hydrochlorid erhalten. Das Produkt
ist mit dem des Beispiels 23 identisch.

Beispiel 25

Auf der im Beispiel 24 beschriebenen Weise wird
durch Umsetzen von 3-/4-Chlor-phenyl-/4-/3-chlor-2-

-hydroxy-propyl/- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on mit 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin das 3-/4-Chlor-phenyl/-4- $\square$ 3-
-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-hydroxy-propyl-7-
- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid hergestellt.

F.: 219-221 °C /aus iso-Propanol/.

Analyse für $C_{20}H_{21}ClN_3O_3$

	C	H	N	Cl
berechnet:	56,88 %;	5,10 %;	9,95 %;	16,79 %;
gefunden:	56,65 %;	4,86 %;	10,20 %;	16,68 %.

Beispiel 26

Auf der im Beispiel 24 beschriebenen Weise wird durch Umsetzen von 3-Benzyl-4-/3-chlor-2-hydroxy-propyl/-
- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-mit 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin das 3-Benzyl-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-hydroxy-propyl-7- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid hergestellt.

F.: 194-197 °C /nach Umkristallisierung aus 96 %-igem Äthanol/.

Analyse für $C_{21}H_{24}ClN_3O_3$

	C	H	N	Cl
berechnet:	62,76 %;	6,02 %;	10,46 %;	8,82 %;
gefunden:	63,18 %;	6,13 %;	10,18 %;	8,75 %.

Beispiel 27

40,0 g 3-Phenyl-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-hydroxy-propyl-7- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid werden in 300 ml Chloroform gelöst,

wonach unter Rühren und Kühlen 100 ml Thionylchlorid eingetropft werden. Das Reaktionsgemisch wird noch eine weitere Stunde gesiedet und danach auf Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wird von 200 ml 96 %-igem Alkohol umkristallisiert. Es werden 27,3 g 3-Phenyl-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-chlor-propyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid erhalten. F.: 210-212 °C. Analyse für $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$

	C	H	N	Cl
berechnet:	59,12 %;	5,11 %;	10,34 %;	17,45 %;
gefunden:	59,20 %;	5,19 %;	9,99 %;	17,88 %.

Beispiel 28

100,74 g 3-Phenyl-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-hydroxy-propyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid werden mit 126,0 ml Phosphoroxychlorid eine Stunde lang gesiedet. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft, wonach zu dem ölartigen Rückstand unter Kühlen 200 ml abs. Alkohol hinzugefügt werden. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Alkohol gewaschen. Es werden 84,97 g 3-Phenyl-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-chlor-propyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid erhalten. F.: 210-212 °C. Das Produkt ist mit dem des Beispiels 27 identisch.

Beispiel 29

3,7 g 3-/2-Chlor-phenyl/-4- $\square$ 3-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-hydroxy-propyl- Δ^2 -1,2,4-

oxadiazolin-5-on-hydrochlorid werden mit 10,0 ml Phosphor-
oxychlorid eine Stunde lang gesiedet. Nach Eindampfen
wird der ölartige Rückstand in 25 ml Isopropanol durch
Entfärben umkristallisiert. Es werden 2,13 g 3-/2-Chlor-
phenyl/-4- $\sqrt{3}$ -/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-2-
chlor-propyl-7- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid
erhalten.

Analyse für $C_{20}H_{20}Cl_3N_3O_2$

	C	H	N	Cl
berechnet:	54,50 %;	4,57 %;	9,53 %;	24,14 %;
gefunden:	54,20 %;	4,84 %;	9,02 %;	24,01 %.

Beispiel 30

10,0 g 3-Benzyl-4- $\sqrt{3}$ -/1,2,3,4-tetrahydro-2-
isochinolil/-2-hydroxy-propyl-7- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-
-5-on werden in einem Gemisch von 70,0 ml Chloroform
und 25,0 ml Thionylchlorid 2 Stunden lang gesiedet.
Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der
Rückstand von 96 %-igem Alkohol umkristallisiert.
Es werden 5,0 g 3-Benzyl-4- $\sqrt{3}$ -/1,2,3,4-tetrahydro-2-
isochinolil/-2-chlor-propyl-7- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-
-on-hydrochlorid erhalten. F.: 203-205 °C.

Analyse für $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$

Cl

berechnet:	16,90 %;
gefunden:	16,79 %.

Beispiel 31

Es werden Tabletten mit folgender Zusammensetzung
hergestellt:

Wirkstoff

3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-
-4H-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid 25 mg

Stärke 80 mg

Silikagel 22 mg

Magnesiumstearat 3 mg

Beispiel 32

Es werden Kapseln mit folgender Zusammensetzung
hergestellt:

Wirkstoff

3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-4H-
-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazin-dihydrochlorid 25 mg

Laktose 40 mg

Füllstoff 5 mg

[illegible]

R¹ für Wasserstoff oder Phenylgruppe, welche gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogenatom, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe substituiert sein kann, steht,

R² Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppe mit 5-7 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogenatom, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe oder Naphthylgruppe bedeutet,

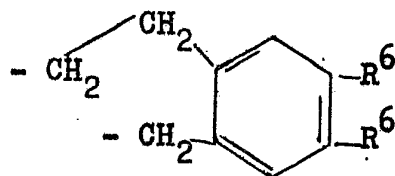
R³ für Wasserstoff, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Acylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht,

R⁴ Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁵ Cycloalkylgruppe mit 5-7 Kohlenstoffatomen, Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, im Phenylring gegebenenfalls durch Halogenatom, Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe substituiert Alkylphenylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen im

Alkylteil bedeutet, oder

R^4 und R^5 gemeinsam eine Gruppe der allgemeinen Formel V



/V/,

bilden, wobei

R^6 für Wasserstoff oder Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, und

m und n 0, 1 oder 2 ist,

sowie deren Säureadditionssalze oder quaternäre Salze.

2. 3-Phenyl-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin sowie dessen Säureadditionssalze.

3. 3-Phenyl-6-cyclohexyl-amino-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin sowie dessen Säureadditionssalze.

4. 3-Phenyl-6-/6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin sowie dessen Säureadditionssalze.

5. 3-/4-Tolyl/-6-/1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolil/-methyl-5,6-dihydro-4H-oxadiazin sowie dessen Säureadditionssalze.

6. 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-cyclohexyl-amino-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin sowie dessen Säureadditionssalze.

7. 3-/2,2-Diphenyl-äthyl/-6-/N-methyl-N-cyclohexyl-amino/-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin sowie dessen Säureadditionssalze.

gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I zu Säureadditionssalzen oder quaternären Salzen umsetzt oder aus ihren Salzen freisetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 10a, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Schmelze oder in einem organischen Lösungsmittel, am Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 10a, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines Säurebindemittels durchgeführt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säurebindemittel das im Überschuss verwendete Amin der allgemeinen Formel III oder Alkalihydroxyde oder -carbonate verwendet.

14. Verfahren nach Anspruch 10b, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base Alkalihydroxyde verwendet.

15. Verfahren nach Anspruch 10b, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in einem Gemisch von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in Wasser allein durchführt.

16. Verfahren nach Ansprüchen 10-15, dadurch gekennzeichnet, dass man durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R^1 , R^2 , R^3 für Wasserstoff stehen, R^4 und R^5 gemeinsam eine Gruppe der Formel V bilden, worin R^6 Wasserstoff bedeutet, und m und n für 0 steht.

17. Arzneimittelpräparate, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Salze zusammen mit festen oder flüssigen Trägerstoffe enthalten.