

Fraktion 2 wird für die Injektion verwandt. Die spezifische Aktivität bzgl. Fraktion 2 beträgt 10 bis 41 mCi iodmarkiertes Produkt pro mg Ausgangsmaterial.

DC- Fließmittel B	Rf monoiodierte Form	Rf diiodierte Form
13	0.36	0.48
14	0.35	0.45
15	0.40	0.50

### Literatur

- 1 E. Röder und J. Lütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 837 (1985).
- 2 E. Röder, P. H. Focken, H. J. Biersack und C. Winkler, IRCS Med. Sci. Pharmacol. 5, 542 (1977).
- 3 L. Santucci und H. Gilman, J. Am. Chem. Soc. 80, 4537 (1958).
- 4 M. Schlosser und V. Ladenberger, J. Organomet. Chem. 8, 193 (1967).
- 5 W. M. Hunter und F. C. Greenwood, Nature (London) 194, 495 (1962).
- 6 S. Smith, J. Chem. Soc. 1935, 1305.
- 7 H. Gilman und J. Swiss, J. Am. Chem. Soc. 62, 1847 (1940).
- 8 H. Gilman und F. K. Cartledge, J. Organomet. Chem. 2, 447 (1964).

[Ph 973]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 888-895 (1985)

H<sub>2</sub>-Antihistaminika, 25. Mitt.<sup>1)</sup>

## Synthese und H<sub>2</sub>-antagonistische Wirkung monosubstituierter 1,2,4-Oxadiazol-3,5-diamine

Irene Krämer<sup>+</sup> und Walter Schunack<sup>\*</sup>

<sup>+</sup> Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz und  
<sup>\*</sup> Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000  
 Berlin 33

Eingegangen am 10. Juli 1984

0365-6233/85/1010-0888 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985

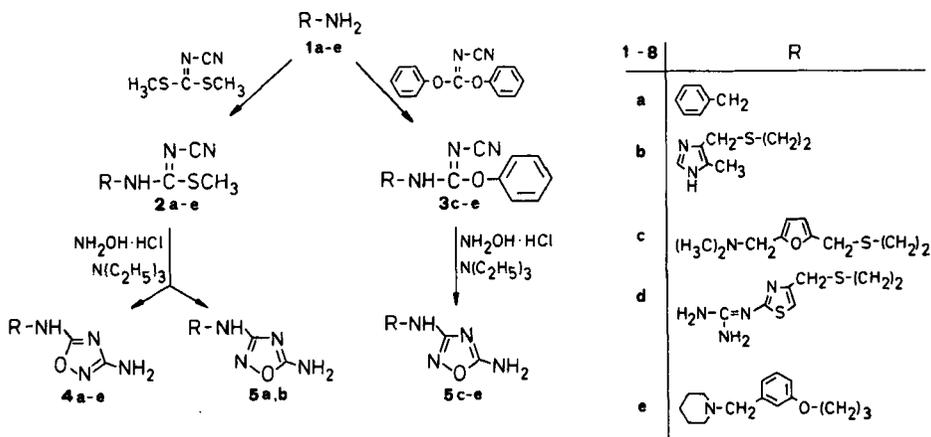
Es wurden die N<sup>3</sup>- bzw. N<sup>5</sup>-substituierten 1,2,4-Oxadiazol-3,5-diamine **4a-e** und **5a-e** dargestellt und auf Histamin-H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität untersucht.

### H<sub>2</sub>-Antihistaminics, XXV: Synthesis and H<sub>2</sub>-Antagonistic Activity of Monosubstituted 1,2,4-Oxadiazole-3,5-diamines

The N<sup>3</sup>- or N<sup>5</sup>-substituted 1,2,4-oxadiazole-3,5-diamines **4a-e** and **5a-e** were prepared and tested for histamine H<sub>2</sub>-antagonistic activity.

Seit der Einführung von Cimetidin<sup>2)</sup> in die Therapie wurden zahlreiche H<sub>2</sub>-antagonistisch wirksame Verbindungen synthetisiert, die stärker und zum Teil länger wirksam sind. Hierher gehören z. B. Ranitidin<sup>3)</sup>, Tiotidin<sup>4)</sup> und Lamtidin<sup>5)</sup>. 1982 beschrieben *Algieri et al.*<sup>6)</sup> 3,4-Diamino-1,2,5-thiadiazol-S-oxid als neuen Pharmakophor für ausgeprägte H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität. Die Verknüpfung dieses Bausteins mit basisch substituierten Heterozyklen bzw. Aromaten der Ranitidin-, Tiotidin- und Lamtidinreihe führte zu den stark wirksamen Verbindungen BL 6341 A<sup>6)</sup> und L 643 441<sup>6,7)</sup>.

In der vorliegenden Arbeit sollte die H<sub>2</sub>-antagonistische Potenz des 3,5-Diamino-1,2,4-oxadiazolsystems untersucht werden. Daher wurde dieses semizyklische Bisamidin-system mit den bewährten Strukturelementen der Cimetidin-, Ranitidin-, Tiotidin- und Lamtidinreihe verknüpft. Stellt man derartige monosubstituierte Diaminoxadiazole durch Reaktion der entsprechenden N-Cyano-isothioharnstoffe mit überschüssigem Hydroxylamin dar, so erhält man ein Gemisch aus N<sup>3</sup>-substituierten 5-Amino-oxadiazolen und strukturisomeren N<sup>5</sup>-substituierten 3-Amino-oxadiazolen. Wie durch Synthese analoger Verbindungen nachgewiesen<sup>8)</sup>, werden dabei Reaktionszeit und Isomerenbildung von den elektronenziehenden Eigenschaften des Substituenten geprägt.

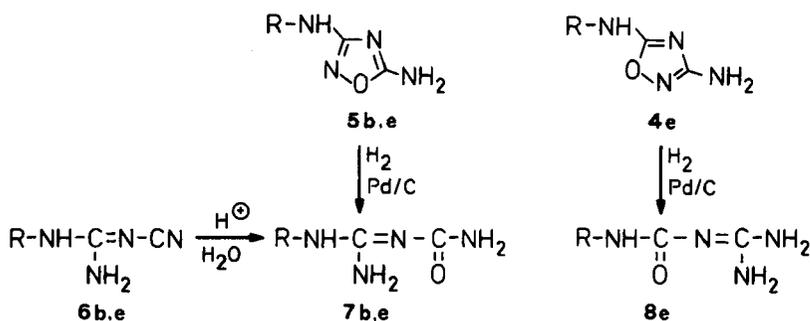


Zur Darstellung der cimetidinanalogen Oxadiazole **4b**, **5b** wurde der Isothioharnstoff **2b**<sup>9</sup> mit einem achtfachen Überschuß Hydroxylamin mehrere Tage bei 40° gerührt. Nach beendeter Reaktion ist die Abtrennung von überschüssigem Reagens infolge der ausgeprägten Hydrophilie der Produkte problematisch. Daher wurde der gesamte Ansatz

nach Abfiltrieren von festem Triethylammoniumchlorid i. Vak. soweit wie möglich eingengt und zur Trennung der isomeren **4b**, **5b** an basischem Aluminiumoxid sc-gereinigt. Derart isoliert, fallen **4b**, **5b** als leicht verunreinigte Öle im Verhältnis 2:1 an. In Reaktionszeit und Isomerenverhältnis entspricht dieser Reaktionsverlauf weitgehend dem von<sup>8)</sup> und von uns für den benzylierten N-Cyano-S-methyl-isothioharnstoff **2a** beobachteten. Läßt man dagegen **2c**<sup>(10)</sup>, **2d**<sup>(11)</sup> und **2e**<sup>(12)</sup> unter obigen Bedingungen reagieren, findet man zwar einen ebenso langsamen Verlauf der Reaktion, aber das Isomerenverhältnis ist stark zugunsten der 3-Aminoverbindung verschoben. Nach sc-Trennung wurde für das Isomerenpaar **4e**, **5e** ein Mengenverhältnis von 10:1 gravimetrisch ermittelt. Aus den Dünnschichtchromatogrammen der Reaktionsansätze konnte für die ranitidin- bzw. tiotidinanaloge Oxadiazole ein ähnliches Mengenverhältnis abgeschätzt werden. Die Substituenten **c–e** würden demnach einen Reaktionsverlauf induzieren, wie von<sup>8)</sup> für den Tertiärbutylrest beschrieben (Isomerenverhältnis 13:1). Hierbei greift das Hydroxylamin-N-Atom bevorzugt an der Cyanogruppe des als Ausgangsverbindung dienenden N-Cyano-isothioharnstoffs an und bildet in langsamer Reaktion das 3-Aminoisomer.

Wir suchten nunmehr einen Syntheseweg, die schwer zugänglichen 5-Aminoisomere in befriedigenden Ausbeuten zu erhalten. Hierzu wurden die aus Diphenyl-N-cyanimidocarbonat<sup>(13)</sup> und den entsprechenden Aminen leicht erhältlichen N-Cyano-O-phenylisoharnstoffe **3c**<sup>(14)</sup>, **d**, **e** dargestellt, die bei Reaktion mit Hydroxylamin unter den beschriebenen Bedingungen schnell und überwiegend die 5-Aminoisomere neben geringen Mengen 3-Aminoisomer lieferten. Im Vergleich zur S-Methylgruppe bedingt die O-Phenylgruppe eine erleichterte zweite nukleophile Substitution und einen beschleunigten Zyklisierungsverlauf. Somit ist der Reaktionsverlauf zwar einerseits von den elektronenziehenden Eigenschaften der Substituenten, andererseits aber auch von der Art der Abgangsgruppe abhängig. Zudem besteht eine Korrelation zwischen Isomerenverhältnis und Eigenschaften des verwendeten Lösungsmittels<sup>(15)</sup>.

Während die massenspektrometrischen Untersuchungen keine Strukturzuordnungen zuließen, findet man in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren neben den für die Substituenten typischen Signalen ein Singulett (2H), das der unsubstituierten Aminogruppe und ein Triplett (1H), das der substituierten Aminogruppe am Oxadiazolring zugeordnet werden kann. Bei allen Verbindungen, die im Vergleich zu ihren jeweiligen Isomeren einen größeren R<sub>f</sub>-Wert besitzen, tritt das Triplett bei etwa  $\delta = 8$ , das Singulett bei 5,6 ppm auf. Die Strukturisomere mit niedrigerem R<sub>f</sub>-Wert erzeugen dagegen ein Singulett bei  $\delta = 7,3$  und ein Triplett bei ungefähr 6,2 ppm. Die Strukturzuordnung ist daher bereits NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit den bekannten Strukturen der Isomerenpaare **4a**, **5a** und **4c**, **5c** möglich. Daneben wurde beispielhaft für **5b**, **5e** und **4e** ein chemischer Strukturbeweis mittels reduktiver Ringöffnung geführt. Das durch katalytische Hydrierung von **5e** erhaltene Produkt **7e** erwies sich in Schmp., IR-Daten und R<sub>f</sub>-Wert als identisch mit dem Hydrolyseprodukt von **6e**<sup>(16)</sup>. Das Hydrierungsprodukt **8e** unterscheidet sich dagegen sowohl in Schmp. als auch im R<sub>f</sub>-Wert deutlich von **7e**, während die IR-Banden der beiden Verbindungen nur geringfügig voneinander abweichen. Die bei der Hydrierung von **5b** gebildete Verbindung ist im R<sub>f</sub>-Wert identisch mit dem durch saure Hydrolyse von **6b** gebildeten Carbamoylguanidin **7b**.



### Pharmakologie

Die H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität der synthetisierten Verbindungen wurde am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens nach der in<sup>17)</sup> angegebenen Methode bestimmt.

**Tab. 1:** Parameter der am Atrium des Meerschweinchens untersuchten Verbindungen.

Substanz	pA <sub>2</sub> ± s	Rel. Aktivität (%)	n
Cimetidin	6,55 <sup>a</sup>	100	
4b	4,27	0,5	2
5b	4,79 ± 0,23	1,7	3
4c	6,36 ± 0,16	64,6	7
5c	5,12 ± 0,19	3,7	5
4d	6,81 ± 0,21	182	11
5d	5,34 ± 0,18	6,2	7
4e	7,61 ± 0,22	1148	9
5e	6,38 ± 0,2	67,6	7

pA<sub>2</sub> vgl.<sup>18)</sup>; Rel. Akt. (%) = relative H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität, bez. auf Cimetidin = 100 %; s = Standardabweichung; n = Anzahl der Untersuchungen; <sup>a</sup>Lit<sup>3)</sup>.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, finden sich am Meerschweinchenvorhof für die Diaminoxadiazole je nach Art des Substituenten stark unterschiedliche H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivitäten. Während die cimetidinanalogen **4b**, **5b** kaum H<sub>2</sub>-antihistaminische Wirkung besitzen, konnten für das ranitidinanaloge **4c** und das tiotidinanaloge **4d** Wirksamkeiten in der Größenordnung von Cimetidin gemessen werden. Vergleicht man **4c** bzw. **4d** in ihrer Wirksamkeit mit Ranitidin bzw. Tiotidin selbst, errechnet sich lediglich eine 18- bzw. 8proz. H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität. Der Ersatz der Nitroethendiamin- bzw. Cyanogu-

anidingsgruppe durch eine 1,2,4-Oxadiazol-3,5-diaminstruktur führt somit zu einem Wirkungsverlust. Es fällt auf, daß bei allen Isomerenpaaren mit deutlich  $H_2$ -antagonistischer Wirkung das 3-Aminoisomer etwa 20mal stärker wirksam ist als das jeweilige 5-Aminoisomer. Dies gilt auch für die lamtidinanalogen Verbindungen **4e**, **5e**. Während die 5-Aminoverbindung **5e** mit Cimetidin vergleichbare antagonistische Aktivität aufweist, ist **4e** am Vorhof etwa 12mal stärker wirksam als Cimetidin.

In den gemessenen Konzentrationen ( $1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-7}$  mol/l) wurden bei 30min Einwirkzeit der Diaminoxadiazole **4e**, **5e** keine nennenswerten Depressionen der Maxima der Dosis-Wirkungskurven beobachtet, so daß **4e**, **5e** in die Reihe der kompetitiven Antagonisten eingeordnet werden können. Sie unterscheiden sich damit wesentlich von Thiadiazoloxid L 643 441, das die Maxima der Dosis-Wirkungskurven in Abhängigkeit von der Zeit stark deprimiert<sup>19)</sup>.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Gewährung einer Forschungsbeihilfe.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi. *Elementaranalysen:* Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:* Varian EM-360A.

### *N*-Cyano-*O*-phenyl-isoharnstoffe **3d,e**

Äquimol. Mengen **1e**<sup>20)</sup> und Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat werden in der 20fachen Menge Ether 30 min gerührt, ausgefallenes **3e** abfiltriert und zu analytischen Zwecken aus Acetonitril kristallisiert. Ausb. 91 % d. Th.; Schmp. von **3e**: 94°;  $C_{23}H_{28}N_4O_2$  (392,5) Ber.: C 70,4 H 7,19 N 14,3; Gef. C 70,5 H 7,23 N 14,2. Analog wird **1d**·2HCl mit zusätzlichen 2 Äquiv. Triethylamin in der 10fachen Menge Ethanol umgesetzt. Im stark eingeeengten Reaktionsansatz wird **3d** durch Zugabe von wenig Wasser zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Ethanol. Ausb. 61 % d. Th.; Schmp. von **3d**: 157°;  $C_{15}H_{17}N_7OS_2$  (375,5) Ber. C 48,0, H 4,56 N 26,1; Gef. C 48,2 H 4,60 N 26,3.

### *N*<sup>3</sup>- bzw. *N*<sup>5</sup>-{2[(5-Methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin **4b, 5b**

25 mmol **2b**, in 250 ml DMF gelöst, werden nach Zugabe von je 0,2 mol Hydroxylammoniumchlorid und Triethylamin bei 40° 4–5 d (dc-Kontrolle) gerührt. Vom abgekühlten Reaktionsansatz wird der Feststoff abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der ölige Rückstand an bas.  $Al_2O_3$  sc-gercinigt (Chloroform/Methanol 95+5). Nach Elution von **4b** wird die Säule ausgeblasen, dc-untersucht und **5b** aus entsprechenden  $Al_2O_3$ -Fraktionen mit Ethanol extrahiert. **4b**, **5b** kristallisieren nach Reinigung durch präp. Schichtchromatographie auf Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) (Chloroform/Methanol 80+20, Ammoniakatmosphäre).

### *N*<sup>5</sup>-substituierte 1,2,4-Oxadiazol-3,5-diamine **4c–e**

20 mmol **2c–e** werden in 250 ml DMF gelöst, mit je 0,15 mol Hydroxylammoniumchlorid und Triethylamin versetzt und 4 d bei 40° gerührt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wird auf 500 ml Wasser gegossen, mit NaOH alkalisiert und mehrmals mit je 200 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. Vak. eingeengt. Zur Isolierung der Produkte werden die öligen Rückstände

Tab. 2: Ausbeuten, Kennzahlen, <sup>1</sup>H-NMR-Daten und Rf-Werte von 4a-e und 5a-e.

Substanz Nr.	Ausb. (%)	Schmp. <sup>o</sup>	Summenformel (Mol-Masse)	Analyse			Ber.: Gef.:	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) t; NH s; NH <sub>2</sub>	Rf-Wert <sup>†</sup>
				C	H	N			
4a	6	143 (Lit. b) 145–146)	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O (190,2)				8,33	5,66	0,57
5a	4	181 (Lit. b) 179–181)	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O (190,2)				6,68	7,30	0,48
4b	12	149	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS (254,3)	42,5 42,5	5,55 5,43	33,1 32,9	8,02	5,66	0,27
5b	3	160 (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS (254,3)	42,5 42,4	5,55 5,60	33,1 33,4	6,28	7,34	0,17
4c	17	91 (Lit. 15) 88–89)	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S (297,4)	48,5 48,2	6,44 6,44	23,6 23,7	7,92	5,65	0,63
5c	15	Öl 15)	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S (297,4)	48,5 48,6	6,44 6,41	23,6 23,4	6,20	7,28	0,52
4d	10	138	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub> (314,4)	34,4 34,5	4,49 4,46	35,6 35,4	7,93	5,66	0,16
5d	18	142 (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub> (314,4)	34,4 34,2	4,49 4,51	35,6 35,7	6,25	7,32	0,11
4e	17	122	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (331,4)	61,6 61,5	7,60 7,85	21,1 21,1	7,85	5,63	0,66
5e	16	113–115	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (331,4)	61,6 61,8	7,60 7,35	21,1 21,0	6,17	7,28	0,56

Rf-Werte bestimmt auf Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck); Fließmittel: Chloroform/Ethanol (78+22) in Ammoniakatmosphäre.

an bas.  $\text{Al}_2\text{O}_3$  sc-gereinigt (Chloroform/Methanol für: **4c** 98+2, **4d** 92+8, **4e** 99,5+0,5). **4c,d** kristallisieren beim Stehen im Kühlschrank, **4e** nach Reinigung mittels präp. Schichtchromatographie an Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) (Chloroform/Methanol 98+2, Ammoniakatmosphäre).

#### *N*<sup>3</sup>-substituierte 1,2,4-Oxadiazol-3,5-diamine **5c–e**

12,5 mmol **3c–e**, in 200 ml DMF gelöst, werden mit je 0,1 mol Hydroxylammoniumchlorid und Triethylamin versetzt und 12–24 h bei 60° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter **4c–e** beschrieben. Die öligen Rückstände werden ebenfalls sc-gereinigt (Chloroform/Methanol für: **5c** 97+3, **5d** 90+10, **5e** 99+1). Während **5d,e** nach Reinigung durch präp. Schichtchromatographie (Chloroform/Methanol für: **5c** 92+8, **5d** 80+20, **5e** 95+5) und längerem Stehen im Kühlschrank kristallisieren, kann **5c** nur als dc-reines Öl erhalten werden.

#### *N*-Carbamoylguanidine **7b,e, 8e**

*Methode A:* 3 mmol **4e** bzw. **5e**, in 20 ml Ethanol gelöst, werden nach Zugabe einer äquimol. Menge IN-HCl und 0,5 g Pd 10 % auf Aktivkohle bei Raumtemp. mit der berechneten Menge Wasserstoff hydriert, 30 min nachgerührt und vom Katalysator abgetrennt. Aus dem eingeeengten Filtrat werden **7e** bzw. **8e** als Dipikrat kristallin erhalten. **7e**·2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> Ausb. 80 % d. Th.; Schmp. 92–94°; C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (791,7) Ber.: C 44,0 H 4,20 N 19,5; Gef.: C 43,9 H 4,22 N 19,2. **8e**·2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> Ausb. 90 % d. Th.; Schmp. 118°; C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (791,7) Ber.: C 44,0 H 4,20 N 19,5; Gef.: C 43,9 H 4,50 N 19,4.

*Methode B:* 10 mmol **6b,e** werden, in 50 ml IN-HCl gelöst, 3–6 d bei Raumtemp. stehengelassen (dc-Kontrolle), der i. Vak. zur Trockne eingeeengte Ansatz in Isopropanol aufgenommen und ausfallendes **7b**·2HCl aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. **7e**·2HCl fällt als Öl an, eine Probe wird zu analytischen Zwecken als Dipikrat kristallin erhalten. **7b**·2HCl: Ausb. 95 % d. Th.; Schmp. 196°; C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS·2HCl (329,3) Ber.: C 32,8 H 5,51 N 25,5; Gef.: C 32,9 H 5,65 N 25,5

## Literatur

+ Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation I. Krämer, Mainz.

24. Mitt.: H.-D. Höltje, P. Baranowski, J.-P. Spengler und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 542 (1985).
- R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, J. Int. Med. Res. 3, 86 (1975).
- J. Bradshaw, J. W. Brittain, J. W. Clitherow, M. J. Daly, D. Jack, B. J. Price und R. Stables, Br. J. Pharmacol. 66, 464P (1979).
- T. O. Yellin, S. H. Buck, D. J. Gilman, D. F. Jones und J. M. Wardleworth, Life Sci. 25, 2001 (1979).
- R. T. Brittain, M. J. Daly, J. M. Humphray und R. Stables, Br. J. Pharmacol. 76, 195P (1982).
- A. A. Algieri, G. M. Luke, R. T. Standridge, M. Brown, R. A. Partyka und R. R. Crenshaw, J. Med. Chem. 25, 210 (1982).
- W. C. Lumma, P. S. Anderson, J. J. Baldwin, W. A. Bolhofer, C. N. Habecker, J. M. Hirshfield, A. M. Pietruszkiewicz, W. C. Randall, M. L. Torchiana, S. F. Britcher, B. V. Clineschmidt, G. H. Denny, R. Hirschmann, J. M. Hoffman, B. T. Phillips und K. B. Streeter, J. Med. Chem. 25, 207 (1982).
- J. W. Tilley und H. Ramuz, Helv. Chim. Acta 63, 832 (1982).

- 9 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), D. O. S. 2344 779 (5.9.1973); C. A. 80, P 146 168j (1974).
- 10 Allen & Hanburys Ltd. (Erf. B. J. Price, J. W. Clitherow und J. W. Bradshaw), D. O. S. 2 734 070 (9.2.1978); C. A. 88, P 190580b (1978).
- 11 Imperial Chemical Industries Ltd.; ICI Americas, Inc. (Erf. T. O. Yellin, D. J. Gilman, D. F. Jones und J. M. Wardleworth), D.O.S. 2817078 (2.11.1978); C. A. 90, 87 452d (1979).
- 12 Glaxo Group Ltd. (Erf. J. W. Clitherow, J. Bradshaw, J. W. Mac Farlane, B. J. Price, M. Martin-Smith und D. B. Judd), D.O.S. 2917026 (26.4.1979); C. A. 92, 181 197n (1980).
- 13 R. L. Webb und C. S. Labaw, J. Heterocycl. Chem. 19, 1205 (1982).
- 14 Smithkline Corp. (Erf. R. L. Webb). E. P. 57564 (27.1.1982); C. A. 98, 16699u (1983).
- 15 Merck & Co. Inc. (Erf. S. F. Britcher und W. C. Lumma), E. P. 59903 und J. P. 57.159 782 [82 159 782] (1.10.1982); C. A. 98, 72 108n (1983).
- 16 A. Buschauer, I. Krämer und W. Schunack. Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 17 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, Arzneimittel. Forsch. 29, 595 (1979).
- 18 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- 19 M. L. Torchiana, R. G. Pendleton, P. G. Cook, C. A. Hanson und B. V. Clineschmidt, J. Pharmacol. Exp. Ther. 224, 514 (1983).
- 20 A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, Arzneimittel. Forsch., im Druck.

[Ph 974]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 895–902 (1985)

## 3-Hydroxy-1,3-oxazinan-4-one und 1,4,2-Dioxazole aus 3-Hydroxycarbohydroxamsäuren und Carbonylverbindungen

Detlef Geffken

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig

Eingegangen am 16. Juli 1984

---

3-Hydroxycarbohydroxamsäuren **4** reagieren säurekatalysiert mit Benzaldehyd-dimethylacetal oder Paraformaldehyd zu 3-Hydroxy-1,3-oxazinan-4-onen **5** und **7**. Aus der entsprechenden Reaktion von **4** mit Cyclohexanon resultieren in Abhängigkeit von der Substitution entweder die 1,3-Oxazinan-4-one **8** oder die 1,4,2-Dioxazolabkömmlinge **9**.

### 3-Hydroxy-1,3-oxazinan-4-ones and 1,4,2-Dioxazoles from 3-Hydroxycarbohydroxamic Acids and Carbonyl Compounds

The acid-catalysed cyclization of 3-hydroxycarbohydroxamic acids **4** with benzaldehyde dimethylacetal or paraformaldehyde gives 3-hydroxy-1,3-oxazinan-4-ones **5** and **7**. Depending on the