



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317416**

(13) **B1**

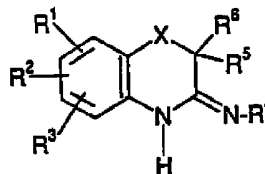
(51) Int Cl⁷

C 07 D 265/36 , A 61 K 31/535

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20001149	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1998.09.08 PCT/DE98/02690
(22)	Inng.dag	2000.03.07	(85)	Videreføringsdag	2000.03.07
(24)	Løpedag	1998.09.08	(30)	Prioritet	1997.09.08, DE, 19740386 1998.06.05, DE, 19826232
(41)	Alm.tilgj	2000.05.05			
(45)	Meddelt:	2004.10.25			
(71)	Søker	Schering AG , Müllerstrasse 178, 13353 BERLIN, DE			
(72)	Oppfinner	Hartmut Rehwinkel, Glasower Strasse 41, D-12051 Berlin, DE Peter Hölscher, Rathenower Strasse 52, D-10559 Berlin, DE Stefan Jaroch, Schlüterstrasse 65, D-10625 Berlin, DE Detlev Suelzle, Berlin, DE			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Benzoksazin- og benzotiazinderivater og deres anvendelse i farmasøytiske midler			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår forbindelser av formel I og deres fremstilling og deres anvendelse i farmasøytiske midler



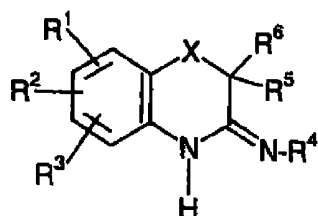
Foreliggende oppfinnelse angår benzoksazin- og benzo-
tiazinderivater, fremgangsmåte for deres fremstilling og deres
anvendelse i legemidler.

5 I menneskeceller foreligger 3 spesifikke former for
nitrogenmonoksid-syntaser som overfører arginin i nitrogen-
monoksid (NO) og citrullin. Således er to konstitutive NO-
syntaser (NOS) identifisert, som foreligger som Ca^{++} /kalmodu-
linavhengige enzymer i hjernene (ncNOS eller NOS 1) hhv. i
10 endotele (ecNOS eller NOS 3). Den tredje isoform er den frem-
kallbare NOS (iNOS eller NOS 2) som er et Ca^{++} -uavhengig enzym
og som fremkalles etter aktivering av forskjellige celler med
endotoksin.

NOS-inhibitorer og i særdeleshet spesifikke inhibi-
15 torer av NOS 1, NOS 2 eller NOS 3 er derfor egnet for behand-
ling av forskjellige sykdommer som fremkaller eller forverrer
patologiske konsentrasjoner av NO i celler (Clin. Neurophar-
mac., 18, 1995, side 482).

Som NOS-inhibitorer er det kjent forskjellige for-
20 bindelser. Eksempelvis er sykliske amidinderivater beskrevet i
WO 96/14844. Det er imidlertid ikke kjent fra noen publikasjon
at benzoksaziner eller benzotiaziner inhiberer nitrogenmon-
oksidsyntaser.

Med oppfinnelsen tilveiebringes nye benzoksazin- og
25 benzotiazinforbindelser med den generelle formel I:



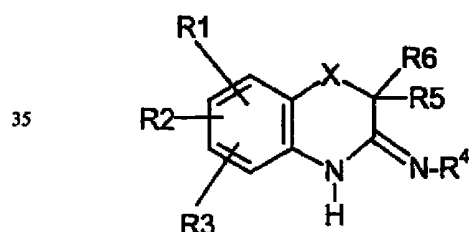
(I)

hvor

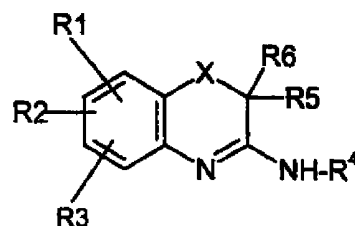
- X betegner O eller S,
35 R^1 betegner NO_2 , cyan, CF_3 , $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{R}^{11}$, $-\text{NH}-\text{CS}-$
 NR^7R^8 , $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{CO}-\text{R}^{14}$, fenyl, tienyl;
 C_{1-6} -alkyl som er substituert med halogen, $-\text{OR}^9$,
 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, fenyl eller imidazolyl; eller
 C_{3-7} -sykloalkyl,

- R^2 betegner hydrogen, eller hvis
 R^1 og R^2 sammen med to tilstøtende karbonatomer danner en fra
 5 5- til 8-leddet ring, i hvilken 1 eller 2 CH_2 -grupper
 kan være erstattet med oksygen, og som kan være
 substituert med $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^{7'}\text{R}^{8'}$ eller C_{1-4} -alkyl;
 R^3 betegner hydrogen eller halogen,
 R^4 betegner hydrogen,
 R^5 betegner hydrogen,
 R^6 betegner C_{1-6} -alkyl,
 10 R^7 og R^8 betegner hydrogen, fenyl som eventuelt er substituert
 med halogen, C_{1-4} -alkoksy eller C_{1-4} -alkyl; eller
 benzyl som eventuelt er substituert med halogen, C_{1-4} -
 alkoksy eller C_{1-4} -alkyl,
 $R^{7'}$ betegner hydrogen,
 15 $R^{8'}$ betegner C_{1-4} -alkyl som er substituert med C_{3-7} -syklo-
 alkyl, indanyl, fenyl, tienyl, furanyl, pyridinyl,
 naftyl, bifenyl, idet nevnte fenyl kan være sub-
 stituert med halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, CF_3 ,
 NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-alkyl})_2$, SO_2CH_3 , $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, SO_2NH_2 ,
 20 R^9 , R^{10} betegner hydrogen,
 R^{11} betegner fenyl eller tienyl som eventuelt er substi-
 tuert med halogen,
 R^{12} , R^{13} danner sammen med nitrogenatomet morfolinyl, og
 R^{14} betegner C_{1-6} -alkyl som eventuelt er substituert med
 25 CO_2H , $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ -alkyl, halogen,
 og deres tautomerer, stereoisomerer, geometriske isomerer og
 salter.

Oppfinnelsen omfatter alle mulige isomerer slik som
 E- og Z-isomerer, S- og R-enantiomerer, diastereomerer, race-
 30 mater og blandinger derav, innbefattende de tautomere forbin-
 delser av formel Ia og Ib.



Ia



Ib

De fysiologisk akseptable salter kan dannes med uorganiske og organiske syrer, slik som f.eks. oksalsyre, melkesyre, sitronsyre, fumarsyre, eddiksyre, maleinsyre, vinsyre, fosforsyre, HCl, HBr, svovelsyre, p-toluensulfonsyre, 5 metansulfonsyre osv.

Til saltdannelse av syregrupper er også uorganiske eller organiske baser egnet, slik som de som er kjent for å danne fysiologisk akseptable salter, slik som f.eks. alkali-hydroksider, slik som natrium- og kaliumhydroksid, jordalkali- 10 hydroksider slik som kalsiumhydroksid, ammoniakk, aminer slik som etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglukamin, tris-(hydroksymetyl)metylamin osv.

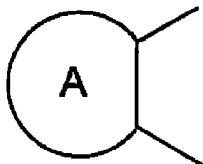
Alkyl betegner en rettkjedet eller forgrenet alkyl-gruppe, slik som f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, n- 15 butyl, sekundær butyl, tertiær butyl, n-pentyl, sekundær pentyl, tertiær pentyl, neopentyl, n-heksyl, sekundær heksyl, heptyl, oktyl, i særdeleshet C₁₋₄-alkylgrupper.

Blant sykloalkyl skal forstås syklopropyl, syklo-butyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl.

20 Halogen betegner fluor, klor, brom eller jod.

Hvis R¹ og R² sammen med to tilstøtende karbonatomer danner en 5-, 6-, 7- eller 8-leddet ring, kan denne stå i 5-, 6- eller 6-, 7- eller 7-, 8-stillingen av benzoksazinet hhv. benzotiazinet, og den har formelen:

25

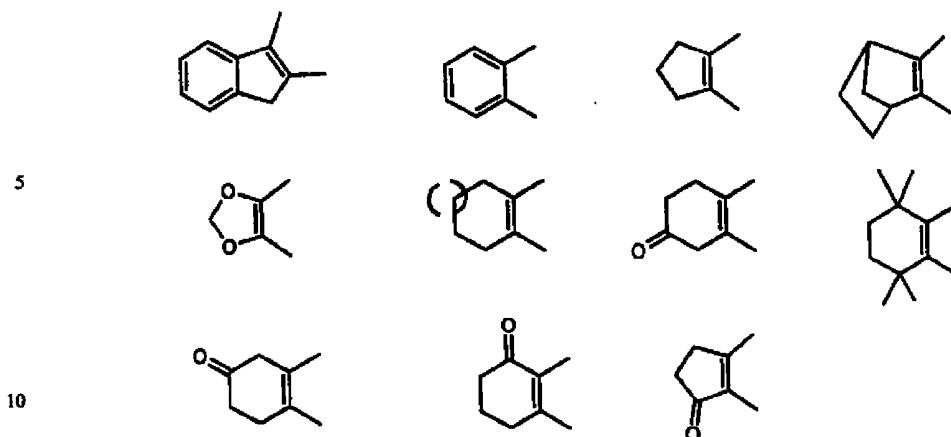


30

hvor A betegner en mettet eller umettet C₃₋₈-alkylenrest, som lik eller forskjellige kan være substituert 1 til 4 ganger med -NR⁷R⁸, -NR^{7'}R^{8'} eller C₁₋₄-alkyl, og hvor 1 eller 2 CH₂-grupper kan være erstattet med oksygen.

35

Som strukturer av A kan eksempelvis nevnes:



Fortrinnsvis er R^3 hydrogen.

15 Oppfinnelsen angår også anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer som fremkalles av virkningene av nitrogenmonoksid i patologiske konsentrasjoner. Slike er neurodegenerative sykdommer, inflammatoriske sykdommer, autoimmune syk-

20 dommer og hjertekretsløpssykdommer.

Eksempelvis kan nevnes: cerebral ischemi, hypoksi og andre neurodegenerative sykdommer som står i forbindelse med inflammasjoner, slik som multippel sklerose, amyotrof lateral-sklerose og sammenlignbare sklerotiske sykdommer, Morbus Par-

25 kinson, Huntingtons sykdom, Korksakoffs sykdom, epilepsi, brekninger, stress, søvnforstyrrelser, schizofreni, depresjon, migrene, hypoglykemi, demens, slik som f.eks. Alzheimers sykdom, HIV-demens og presenil demens.

Enn videre egner de nye forbindelser seg til behand-

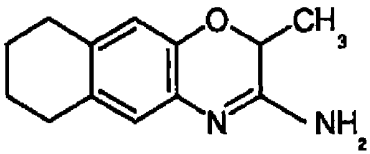
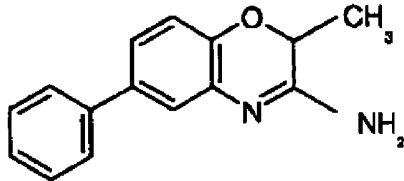
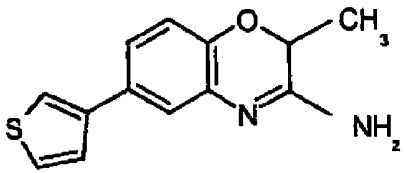
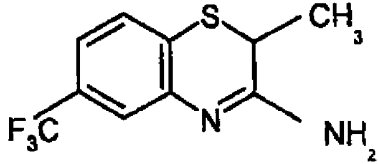
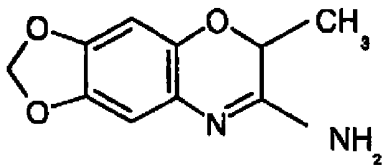
30 ling av sykdommer i hjerte-kretsløpssystemet og til behandling av autoimmune og/eller inflammatoriske sykdommer slik som hypotensjon, ARDS (voksen respirasjonsnødssyndrom), sepsis eller septiske sjokk, reumatoid artritt, osteoartritt, insulinavhengig diabetes mellitus (IDDM), inflammatoriske sykdom-

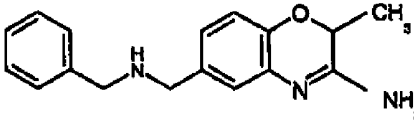
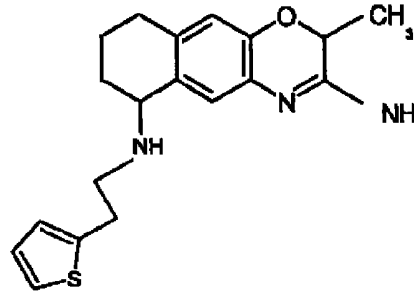
35 mer i bekken/tarm (tarmsykdom), meningitt, glomerulonefritt, akutte og kroniske leversykdommer, sykdommer via avstøtning (eksempelvis allogene hjerte-, nyre- eller levertransplantasjoner) eller inflammatoriske hudsykdommer, slik som psoriasis og andre. Pga. deres virkningsprofil egner forbindelsene

ifølge oppfinnelsen seg meget godt til inhibering av neuronale NOS.

I tabellen nedenfor er resultatene gitt for den prosentvise inhibering oppnådd ved en inhiberingstest utført på et utvalg av de nye forbindelser ifølge oppfinnelsen med rekombinant NO-syntase (b-NOS) fra den menneskelige hjerne. Konsentrasjon: 0,022 IU/l; substrat [3H]-arginin (konsentrasjon $4,4 \text{ E-}08 \text{ mol/l}$).

Tabell

Forbindelser	b - NOS IC ₅₀ (M)
	1,3 E - 6
	2,4 E - 6
	1,3 E - 6
	3,3 E - 6
	5,8 E - 7

Forbindelser	b - NOS IC ₅₀ (M)
	4,0 E - 7
	5,2 E - 7

For anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som legemidler bringes disse i form av et farmasøytisk preparat, som ved siden av virkestoffet inneholder egnede bærer-, hjelpe- og/eller tilsetningsstoffer som er egnet for enteral eller parenteral administrering. Administreringen kan skje oralt eller sublingualt som faststoffer i form av kapsler eller tabletter eller som væsker i form av løsninger, suspensjoner, eliksirer, aerosoler eller emulsjoner eller rektalt i form av stikkpiller eller i form av subkutant, intramuskulært eller intravenøst anvendbare injeksjonsløsninger eller som topisk eller intratekal. Som hjelpestoffer for de ønskede legemiddelformuleringer er inerte organiske og uorganiske bærermaterialer egnet, slik som f.eks. vann, gelatin, gummi arabicum, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteoljer, polyalkylenglykoler osv. Eventuelt kan disse også

inneholde konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler, emulgatorer eller salter for forandring av osmotisk trykk eller buffere.

For parenteral anvendelse er i særdeleshet injeksjonsløsninger eller suspensjoner egnet, i særdeleshet vandige løsninger av de aktive forbindelser i polyhydroksyetoksyliert risinusolje.

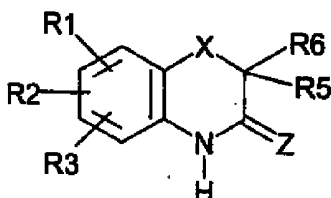
Som bæresystemer kan også anvendes grenseflateaktive hjelpestoffer, slik som salter av gallesyrer eller animalske eller vegetabiliske fosfolipider, men også blandinger derav, så vel som liposomer eller deres bestanddeler.

For oral anvendelse er i særdeleshet tabletter, draageer eller kapsler egnet, inneholdende talkum og/eller hydrokarbonbærere eller -bindemidler, slik som f.eks. laktose, mais- eller potetstivelse. Anvendelsen kan også skje i væskeform, slik som f.eks. som saft, som eventuelt kan være tilsatt et søtningsmiddel.

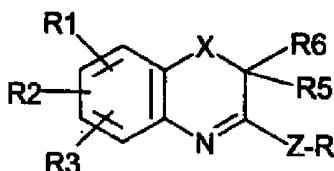
Doseringen av virkestoffet kan variere alt etter administreringsmåten, alder og vekt av pasienten, arten og strengheten av den sykdom som skal behandles og lignende faktorer. Den daglige dose utgjør 1-2 000 mg, fortrinnsvis 20-500 mg, hvor dosen kan gis som en enkeltdose eller oppdelt i to eller flere daglige doser.

Den NOS-inhiberende aktivitet av forbindelsen av formel I og deres fysiologisk akseptable salter, kan bestemmes ved metodene ifølge Bredt og Snyder som beskrevet i Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989), 86, 9030-9033.

Fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen skjer ved at en forbindelse av formel II eller dens salt



Ila eller



IIb

hvor

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 og X har de ovenfor angitte betydninger,

20 Z er oksygen eller svovel og

R betegner C_{1-6} -alkyl,

omsettes med ammoniakk eller primære eller sekundære aminer, idet tilstedeværende primære og sekundære aminogrupeer eventuelt intermediært beskyttes, og det oppnådde produkt om ønsket
25 deretter acyleres, isomerer om ønsket separeres, eller et ønsket salt dannes.

Omsetningen med ammoniakk skjer under trykk i autoklav med ammoniakkoverskudd ved lave temperaturer ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller ved omrøring i ammoniakkmettet metanol ved romtempera-
30 tur. Fortrinnsvis omsettes tiolaktamer. Hvis det omsettes med aminer fremstilles først imineteren eller iminotioeteren som mellomprodukt fra laktamet eller tiolaktamet (f.eks. med metyljodid eller metylsulfat), og denne omsettes med eller uten isolering av mellomproduktet, med de tilsvarende aminer eller
35 salter.

Som aminobeskyttelsesgrupper er eksempelvis karbamater egnet, slik som tertiær butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller acetyl.

Ved preliminnære trinn oksideres om ønsket sulfider, estere forsåpes, syrer forestres, hydroksygrupper foretres eller acyleres, aminer acyleres, alkyleres, diazoteres, halogeneres, NO₂ innføres eller reduseres, omsettes med isocyanater eller isotiocyanater, isomerer separeres eller salter dannes.

Forsåpning av en estergruppe kan skje basisk eller surt, idet man hydrolyserer ved romtemperatur eller forhøyet temperatur opp til reaksjonsblandingens koketemperatur i nærvær av alkalihydroksider i etanol eller andre alkoholer, eller ved hjelp av syrer, slik som f.eks. saltsyre, og eventuelt at saltene av aminobenzoksazinet eller -tiazinet videre bearbeides.

Forestring av karboksylsyre skjer på i og for seg kjent måte med diazometan eller med den tilsvarende alkohol i syre eller i nærvær av et aktivert syrederivat. Som aktiverte syrederivater kommer eksempelvis syreklorid, -imidazolid eller -anhydrid i betraktning.

Reduksjon av en estergruppe til alkohol skjer på i og for seg kjent måte med DiBAH i et egnet løsningsmiddel ved lave temperaturer. Den reduktive aminering av benzaldehyd med amin under tilsetning av et borhydrid, gir benzylliske aminer.

I tillegg kan en nitrogruppe eller halogen, i særdeleshet brom, innføres ved elektrophil aromatisk substitusjon. Derved dannede blandinger kan separeres på vanlig måte, f.eks. ved hjelp av HPLC. Når et nitril foreligger, kan dette forsåpes på i og for seg kjent måte, eller overføres i det tilsvarende amin, tetrazol eller amidoksim, eller overføres til et substituert amidin via angrep av substituerte aniliner eller aminer.

Friedel-Crafts-acylering anvendes effektivt ved laktamer av type IIa, og laktamet kan deretter selektivt overføres i tiolaktamet.

Reduksjon av nitrogruppen eller eventuelt cyangruppen til aminogruppen, skjer katalytisk i polare løsningsmidler ved romtemperatur eller forhøyet temperatur under hydrogentrykk. Som katalysatorer kan anvendes metaller, slik som Raney-nikkel eller edelmetallkatalysatorer, slik som palladium eller platina, eventuelt i nærvær av varm sulfat eller på bæreren. I stedet for hydrogen kan det også anvendes ammoniumformiat

eller maursyre på kjent måte. Reduksjonsmidler, slik som tinn-II-klorid eller titan-III-klorid, kan likeledes anvendes, slik som komplekse metallhydrider, eventuelt i nærvær av tungmetallsalter. Det kan være fordelaktig å innføre estergruppen
 5 før reduksjon. For nitrogrupper er reduksjon med sink eller jern i eddiksyre egnet.

Hvis det ønskes en enkelalkylering eller fleralkylering av en aminogruppe eller en CH-sur karbonstilling, kan det alkyleres etter vanlige metoder, eksempelvis med alkylhalogenider. Eventuelt er beskyttelse av laktamgruppen som anion
 10 gjennom en annen ekvivalentbase eller via en passende beskyttelsesgruppe, nødvendig.

Acylering av aminogruppen skjer på vanlig måte, f.eks. med et syrehalogenid eller syreanhydrid, eventuelt i
 15 nærvær av en base.

Innføring av halogenet klor, brom eller jod, over aminogruppen kan eksempelvis også skje ifølge Sandmeyer, idet intermediære diazoniumsalter dannet med nitriler, omsettes med Cu(I)klorid eller Cu(I)bromid i nærvær av den tilsvarende
 20 syre, slik som saltsyre eller hydrobromsyre, eller omsettes med kaliumjodid.

Benzylalkoholer kan overføres på vanlig måte med metansulfonylchlorid til de tilsvarende benzylhalogenider.

Innføring av en NO₂-gruppe skjer ved en rekke av
 25 kjente nitreringsmetoder. Eksempelvis kan det nitreres med nitrater eller med nitroniumtetrafluorborat i inerte løsningsmidler, slik som halogenerte hydrokarboner eller i sulfolan eller iseddik. Også innføring f.eks. gjennom nitrerende syre i vann eller konsentrert saltsyre som løsningsmiddel ved
 30 temperaturer mellom -10 °C og 30 °C, er mulig.

Isomerblandinger kan separeres etter vanlige metoder, slik som f.eks. krystallisasjon, kromatografi eller saltdannelse i enantiomerene hhv. E/Z-isomerene. Enantiomerene kan også erholdes via kromatografi på kirale faser, så vel som ved
 35 stereoselektiv syntese.

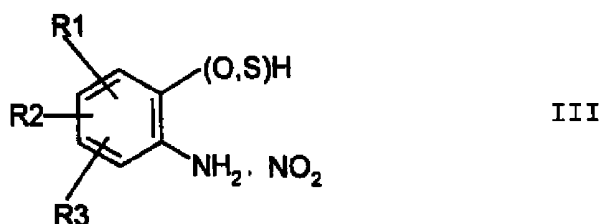
Fremstilling av saltene skjer på vanlig måte, idet en løsning av forbindelsen av formel I tilsettes et overskudd av en syre, som eventuelt foreligger i oppløsning, og at bunnfallet separeres eller at løsningen opparbeides på vanlig måte.

Så fremt fremstilling av utgangsforbindelsene ikke er beskrevet, er disse kjente og kommersielle eller kan fremstilles analogt med kjente forbindelser eller etter de her beskrevne metoder.

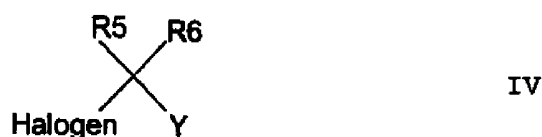
Nukleofil substitusjon av benzyhalogenider med sekundære aminer gir de tilsvarende benzylaminer.

Tiolaktamer av formel IIa ($Z = S$) erholdes eksempelvis fra laktamer med fosforpentasulfid (P_4S_{10}) eller Lawessons reagens (2,4-bis(4-metoksyfenyl)-1,3,2,4-ditiafosfetan-2,4-disulfid) i nærvær av løsningsmidler og forbindelsen av formel IIb kan eksempelvis erholdes ved omsetning med "Meerwein"-reagens (trimetyloksoniumtetrafluorborat).

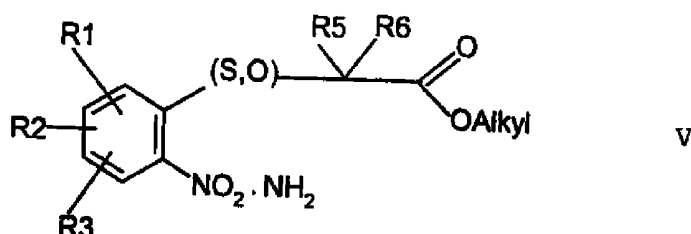
Fremstilling av forbindelsen av formel IIa kan eksempelvis skje ved at en forbindelse av formel III



hvor R^1 til R^3 har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med en forbindelse av formel IV



hvor R^5 og R^6 har de ovenfor angitte betydninger, og Y betegner en reaktiv karboksylgruppe, slik som syrehalogenid, nitril, karboksylsyreester, og eventuelt reduktivt sykliseres, eller ved at en forbindelse av formel V



reduktivt sykliseres.

Aromatiske tioler av type III erholdes blant annet som beskrevet i Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 2888, og i den der angitte litteratur, ved omleiring av de tilsvarende dimetylaminotiokarbamater.

Innføring av substituentene R^1 til R^3 kan skje ved trinnet for forbindelsene av formel III eller II.

For fremstilling av forbindelser av formel II, hvor R^1 betegner en alkylrest substituert med NR^7R^8 , eller så fremt R^1 og R^2 sammen betegner en ring substituert med NR^7R^8 , kan aldehydet eller ketonet av det tilsvarende 1,4-benzoksazin-3-tion hhv. 1,4-benzotiazin-3-tion, reduktivt amineres. Hvis en innføring av heteroarylresten NR^7R^8 ønskes, kan det tilsvarende halogenderivat nukleofilt substitueres. Hvis en primær eller sekundær aminogruppe er til stede, kan det være fordelaktig å beskytte disse intermediært, eksempelvis ved innføring av en tertiær butoksykarbonylgruppe, som etter amidindannelsen avspaltes på vanlig måte.

Nye forbindelser ble karakterisert ved én eller flere av følgende metoder: smeltepunkt, massespektroskopi, infrarød spektroskopi, kjernemagnetisk resonansspektroskopi (NMR). NMR-spektrene ble målt med en Bruker 300 MHz-anordning, løsningsmidlet (deuterert) er angitt og forkortet som følger: $CDCl_3$ (kloroform), DMSO (dimetylsulfoksid). Forskyvning er angitt i delta og ppm. Følgende betyr: br (bredt signal), m (multiplett, flere signaler), s (singlet), d (doublett), dd (dobbel doublett osv.), tr (triplett), q (kvartett), H (hydrogenprotoner), J (koblingskonstanter). Enn videre betyr: THF (tetrahydrofuran), DMF (N,N-dimetylformamid), MeOH (metanol), EE (etylacetat) ml (milliliter), RT (romtemperatur). Alle løsningsmidler er p.A.-kvalitet når ikke annet er angitt. Alle reaksjoner ble utført under beskyttelsesgass og det dreier seg her om vandige løsninger. Smeltepunkter er angitt i grader celsius og er ikke korrigert.

Oppfinnelsen angår også forbindelser av formel IIa, hvor R^3 , R^5 , R^6 , X og Z har de ovenfor angitte betydninger og R^1 og R^2 sammen med to tilstøtende karbonatomer danner en 5-, 6-, 7- eller 8-leddet ring, i hvilken 1 eller 2 CH_2 -grupper kan være erstattet med oksygen, og som kan være substituert med

-NR⁷R⁸, -NR^{7'}R^{8'} eller C₁₋₄-alkyl. Disse er verdifulle mellomproduktforbindelser for fremstilling av farmakologisk aktive forbindelser. Overføring av mellomproduktene til de aktive substanser skjer etter de ovenfor beskrevne fremgangsmåter.

I det etterfølgende beskrives fremstilling av enkelte utgangsforbindelser, mellomprodukter og produkter, som eksempler.

Utgangsforbindelser (1)

10 (A) 6-klor-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on

7,52 g 2-amino-4-klor-5-nitrofenol ble tilsatt til en blanding av 1,6 g natriumhydrid i 60 ml DMF og ble tilsatt 1,1 ekvivalenter D,L-2-brompropionsyreetyler i 20 ml THF ved 5 °C. Blandingen ble omrørt i 4 t. Blandingen ble helt over i vann, ble ekstrahert med eddikester, den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet. Det ble erholdt 1,7 g urent produkt som ble omkrystallisert fra isopropyleter. Utbyttet utgjorde 72 %.

[¹H]-NMR (CDCl₃): 10,85 br 1 H, 7,55 s 1 H, 7,03 s 1 H, 4,60 q 1 H, 1,51 d 3 H.

Etter den her og i B) angitte fremgangsmåte kan enantiomerisk rene forbindelser fremstilles som kan anvendes i de videre omsetninger.

På lignende måte ble det fremstilt:

25 8-klor-6-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on

Utbyttet utgjorde 51 %.

[¹H]-NMR (DMSO): 11,1 br 1 H, 7,98 d 1 H, 7,72 d 1 H, 5,05 q 1 H, 1,53 d 3 H.

30 B) 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on

4,5 g 3-amino-4-hydroksybifenyl ble i 34 ml DMF tilsatt 3,5 ml D,L-2-brompropionsyreetyler (1,1 ekvivalenter) og 4,48 g kaliumkarbonat, og ble omrørt ved 70 °C i 5 t. Blandingen ble helt over i vann, ble ekstrahert med eddikester, den organiske fase ble vasket, tørket med magnesiumsulfat og inndampet. 1,7 g urent produkt ble erholdt som ble omkrystallisert fra isopropanol.

[¹H]-NMR (DMSO): 10,65 br 1 H, 7,6-7,3 m 8 H, 4,72 q 1 H, 1,48 d 3 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-benzyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 5-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 6-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 5 7-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 6-nitro-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 7-nitro-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 6-cyan-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 6-trifluormetyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 10 9-H-fluoreno-[2,3-b]-2-metyl-1,4-oksazin-3-on,
 fra 3-amino-2-hydroksyfluoren.

1H-naft[2,1-b]-3-metyl-1,4-oksazin-2-on
 1H-naft[2,1-b]-3-etyl-1,4-oksazin-2-on
 15 fra 1-aminonaft-2-ol.

4H-naft[2,3-b]-2-metyl-1,4-oksazin-3-on,
 4H-naft[2,3-b]-2-etyl-1,4-oksazin-3-on,
 4H-naft[2,3-b]-2H-1,4-oksazin-3-on,
 20 4H-naft[2,3-b]-2-propyl-1,4-oksazin-3-on,
 fra 3-aminonaft-2-ol.

4H-naft[1,2-b]-2-metyl-1,4-oksazin-3-on,
 4H-naft[1,2-b]-2-etyl-1,4-oksazin-3-on,
 25 fra 2-amino-1-naftol som ble erholdt ved reduksjon av 2-nitro-1-naftol.

C) 6-(imidazol-1-yl)-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on

30 485 mg 6-klor-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on
 ble med 136 mg imidazol og 332 mg kaliumkarbonat omrørt i
 15 ml DMF i 6 t ved 180 °C under tilsetning av kopperpulver.
 Blandingen ble fortynnet med eddikester, ble ekstrahert med
 saltvann og den organiske fase ble tørket. Det urene produkt
 35 ble rensset ved hjelp av søylekromatografi med eddikester under
 tilsetning av etanol. Det ble erholdt 88 mg.

[¹H]-NMR (DMSO): 11,2 br 1 H, 7,83 s br 2 H, 7,38 s
 br 1 H, 7,1 s 1 H, 6,98 s 1 H, 4,93 q 1 H, 1,55 d 3 H.

D) 5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftol og 5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftol

14,8 g 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftol ble nitrert med 4,35 ml rykende salpetersyre i 100 ml iseddik. Den indre temperatur skal ikke overskride 10 °C. Etter 1 t ble blandingen helt over i isvann, ble ekstrahert med diklormetan og deretter med eddikester, de forente organiske faser ble vasket med vann, ble tørket og inndampet. Søylekromatografi med heksan/-eddikester ga 2 regioisomerer hver i 25 % utbytte, så vel som 5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dinitro-2-naftol. Metoden beskrevet i Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 2896, ga lignende resultat.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-nitro-5-indanol så vel som 4-nitro-5-indanol fra 5-indanol i 57 % totalt utbytte. Forbindelsene ble alkylert på samme måte som beskrevet i eksempel B), ble syklisert som beskrevet i eksempel G), og produktet fra denne reaksjonen ble separert.

5-hydroksy-6-nitro-benzo-1,3-dioksol ble fremstilt som beskrevet i J. Org. Chem., 1959, 24, 327.

I Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap., 1974, 9, s. 26, er det beskrevet fremstilling av 6-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalin som ble nitrert som angitt ovenfor. Blandingen av nitroforbindelser ble separert kromatografisk og det ble erholdt 5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metano-3-nitronaft-2-ol.

Fra 5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-naft-2-ol ble det erholdt 5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-nitronaft-2-ol.

E) 6-nitro-5-metoksy-indan-1-on

0,81 g 5-metoksy-indan-1-on ble nitrert med 1,33 g kopper-II-nitrat i 7,5 ml acetanhydrid ved romtemperatur. Blandingen ble helt over i isvann etter 3 t, ble ekstrahert flere ganger med eddikester, den organiske fase ble vasket med hydrogenkarbonatløsning, deretter med saltvann, ble tørket og inndampet. Søylekromatografi med heksan/eddikester ga to regioisomerer og 6-nitro-5-metoksy-indan-1-on ble erholdt i 38 % utbytte.

[¹H]-NMR (CDCl₃): 8,19 s 1 H, 7,11 s 1 H, 4,05 s 3 H, 3,21 dd 2 H, 2,75 dd 2 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

5-nitro-6-metoksy-indan-1-on,

5 7-nitro-6-metoksy-2-tetralon,

6-nitro-7-metoksy-2-tetralon,

7-nitro-6-metoksy-1-tetralon

Metoksyforbindelsene ble spaltet på vanlig måte med HBr eller litiumklorid i DMF til de substituerte hydroksey-
10 aromater.

F) 2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoksy)propionsyreetyler

5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftol ble alkylert
15 etter den i eksempel A) beskrevne fremgangsmåte med D,L-2-brompropionsyreetyler. Etter søylekromatografi med heksan/eddikester ble nitroforbindelsen erholdt i 43 % utbytte.

[¹H]-NMR (CDCl₃): 7,60 s 1 H, 6,65 s 1 H, 4,77 q 1 H, 4,2 q 2 H, 2,74 og 1,8 je m 4 H, 1,59 d 3 H, 1,25 tr 3 H.

20 På lignende måte ble det fremstilt:

2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoksy)propionsyreetyler,

2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoksy)smørsyreetyler,

25 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoksy)smørsyreetyler,

2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoksy)eddiksyreetyler,

2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoksy)eddiksyreetyler,
30 etylester,

2-(2-nitro-4,5-metylendioksy-fenoksy)propionsyreetyler,

2-(6-nitro-5-indanoksy)propionsyreetyler og 2-(4-nitro-5-indanoksy)propionsyreetyler,

35 2-(6-nitro-5-indanoksy)smørsyreetyler og 2-(4-nitro-5-indanoksy)smørsyreetyler,

2-(6-okso-5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoksy)-propionsyreetyler,

2-(7-okso-5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoksy) -
propionsyreetyler

2-(8-okso-5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoksy) -
propionsyreetyler,

5 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metano-3-nitro-2-naftoksy) -
propionsyreetyler,

2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-
naftoksy)propionsyreetyler,

2-(1-keto-6-nitro-5-indanoksy)propionsyreetyler.

10

G) 2-metyl-6,7,8,9-tetrahydronaft [2,3-b] -1,4-oksazin-
3 (4H) -on

I en blanding av 10 ml iseddik og 1,25 ml vann ble
det oppløst 2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoksy)propion-
15 syreetyler og ble porsjonsvis tilsatt 960 mg jernpulver.
Blandingen ble oppvarmet, ble avkjølt og helt over i vann.
Krystallene ble fraskilt og vasket med vann, ble på nytt opp-
løst i eddikester og ble vasket med sodaløsning, den organiske
fase ble vasket med saltvann, ble tørket med magnesiumsulfat
20 og inndampet. Det ble erholdt 740 mg. Utbytte 81 %.

[¹H]-NMR (CDCl₃): 9,61 br 1 H, 6,69 s 1 H, 6,51 s 1 H,
4,61 q 1 H, 2,68 og 1,75 je m 4 H, 1,56 d 3 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

2-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft [2,3-b] -1,4-oksazin-
25 3 (4H) -on,

3-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft (2,1-b) -1,4-oksazin-
2 (1H) -on,

3-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft [2,1-b] -1,4-oksazin-
2 (1H) -on,

30

6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6,7-syklopenteno-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,

5,6-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

5,6-syklopenteno-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6,7-(metylendioksy)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

35

6,7-(metylendioksy)-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-sykloheksyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

7-(1-morfolinyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft - [2,3-b] -1,4-
oksazin-3- (4H) -on,

7-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-[2,3-b]-1,4-oksazin-3-(4H)-on,

8-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-[2,3-b]-1,4-oksazin-3-(4H)-on,

5 2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-6,9-metano-naft-[2,3-b]-1,4-oksazin-3-(4H)-on,

6-keto-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6,6,9,9-tetrametyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-[2,3-b]-1,4-oksazin-3-(4H)-on.

10

H) 5,6,7,8-tetrahydro-3-amino-naftalin-2-tiol

5,6,7,8-tetrahydro-[2-(N,N-dimetylaminotiokarbamoyl)-oksy]-3-nitronaftalin ble syntetisert etter metoden beskrevet i Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2888, og den der angitte litt-
15 ratur, ut fra 5,6,7,8-tetrahydro-3-nitronaft-2-ol og N,N-dimetylaminotiokarbamoylklorid.

^1H -NMR (CDCl_3): 7,87 s 1 H, 6,92 s 1 H, 3,48 og 3,39 je s 3 H, 2,85 og 1,85 je m 4 H.

Etterfølgende omleiring ved 180 °C ga 5,6,7,8-tetra-
20 hydro[2-(N,N-dimetylaminokarbamoyl)tio]-3-nitronaftalin. Utbytte utgjorde 80%. Etter reduksjon med litiumaluminiumhydrid ble det erholdt 5,6,7,8-tetrahydro-3-amino-naftalin-2-tiol, som ble anvendt som utgangsprodukt.

På lignende måte ble det fremstilt:

25 6-aminoindan-5-tiol.

Etter metoden beskrevet i B), ble det fra denne analog syntetisert:

2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-nafto[2,3-b]-1,4-tiazin-3(4H)-on,

2-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-nafto[2,3-b]-1,4-tiazin-3(4H)-on,

30 6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzotiazin-3-on,

6,7-syklopenteno-2-etyl-1,4-benzotiazin-3-on.

Fra de tilsvarende kommersielt tilgjengelige amino-tiofenoler ble det ved denne metode erholdt:

6-trifluormetyl-2-metyl-1,4-benzotiazin-3-on,

35 6-trifluormetyl-2-etyl-1,4-benzotiazin-3-on,

6-trifluormetyl-2-propyl-1,4-benzotiazin-3-on.

I) 2-nitro-4,5-(pentametylen)fenol

En løsning av 3,2 g (20 mmol) 4,5-(pentametylen)fenol (V. Prelog, L. Ruzicka, O. Metzler, Helv. Chim. Acta, 1947, 30, 1883) i 40 ml iseddik, ble tilsatt 1,3 g (20 mmol) 100 % salpetersyre og ble omrørt i 1,5 t ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ble ekstrahert med eter. De forenede eterekstrakter ble vasket med vann, ble tørket (Na_2SO_4) og ble inndampet i vakuum. Søylekromatografi på kiselgel med heksan-eter ga 1,83 g produkt (48 % av teoretisk). Smp.: 88 °C.

Analogt ble det fremstilt:

4,5-(heksametylen)-2-nitrofenol (41 % av det teoretiske).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,37 (m, 4 H), 1,60-1,78 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H), 6,90 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

J1) 2-[2-nitro-4,5-(pentametylen)fenoksy]propionsyre-etylester

Til en løsning av 1,71 g (8,25 mmol) 2-nitro-4,5-(pentametylen)fenol og 2,16 g (8,25 mmol) trifenylfosfin i 55 ml THF, ble det tilsatt en løsning av 1,3 ml (8,25 mmol) azodikarbonsyre-dietyler og 1,46 ml (12,4 mmol) melkesyre-etylester i 15 ml THF. Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur ble ytterligere 1,08 g (4,13 mmol) trifenylfosfin, 0,65 ml (4,13 mmol) azodikarbonsyre-dietyler og 0,73 ml (6,19 mmol) melkesyre-etylester tilsatt. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med 200 ml eddikester, ble vasket med 2 x 40 ml vann, ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet i vakuum. Søylekromatografi på kiselgel med heksan-eter ga 2,27 g produkt (90 % av teoretisk).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,25 (t, 3 H), 1,63 (m, 4 H), 1,67 (d, 3 H), 1,83 (m, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 4,22 (q, 2 H), 4,80 (q, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H).

Analogt ble erholdt:

2-[4,5-(heksametylen)-2-nitrofenoksy]propionsyre-etylester (86 % av teoretisk),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,23 (t, 3 H), 1,35 (m, 4 H), 1,60-1,72 (m, 4 H), 1,68 (d, 3 H), 2,73 (m, 4 H), 4,21 (qd, 2 H), 4,82 (q, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H),

Etter de her beskrevne fremgangsmåter kan de enantio-
merisk rene forbindelser, slik som (2S)-2-[2-nitro-4,5-(penta-
metylen)fenoksy]propionsyre-etylester eller (2R)-2-[2-nitro-
4,5-(pentametylen)fenoksy]propionsyre-etylester, fremstilles
5 med ee opp til 98 %, som kan anvendes i de ytterligere reak-
sjoner.

J2) 2-metyl-6,7-pentametylen-1,4-dihydrobenzoksazin-3-on

En suspensjon av 2,20 g (7,2 mmol) 2-[2-nitro-4,5-
10 (pentametylen)fenoksy]propionsyre-etylester, 5,94 g
(90,9 mmol) sink og 1,8 g ammoniumklorid i 400 ml THF-etanol-
vann (1:3:2) ble omrørt i 18 t ved romtemperatur. Blandingen
ble filtert og filtratet ble inndampet i vakuum. Søylekromato-
grafi på kiselgel med heksan-eter, ga 1,53 g produkt (93 % av
15 teoretisk). Smp.: 215 °C.

Analogt:

6,7-heksametylen-2-metyl-1,4-dihydrobenzoksazin-3-on
(73 % av teoretisk). Smp.: 194-195 °C.

20

J3) 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on

13,3 g aluminium-III-klorid ble dråpevis tilsatt
2,2 ml DMF. 1,63 g 2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on ble por-
sjonsvis tilsatt og deretter forsiktig 1 ekvivalent propionyl-
25 klorid. Blandingen ble omrørt ved 70 °C. Etter 3 t ble bland-
ingen helt over i rikelig isvann, ble surgjort, krystallene
ble vasket med vann, tatt opp i eddikester og denne fase ble
på nytt vasket med vann. Etter tørking og inndamping ble det
erholdt et utbytte på 89 %.

30

[¹H]-NMR (DMSO): 10,8 br 1 H, 7,65 dd, 7,54 d, 7,10 d
je 1 H, 4,82 q 1 H, 3,0 q 2 H, 1,51 d 3 H, 1,12 tr 3 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-(styrylkarboksy)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on,
6-(3-karboksy-propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-
35 (4H)-on,

6-(4-etoksykarbonyl-butyryl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-
3-(4H)-on,

6-(2-kloracetyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on.

K) 6-(1-hydroksyprop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on

1,1 g 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on ble omrørt med en halv ekvivalent natriumborhydrid i 30 ml etanol/TF 1:1 i 3 t ved romtemperatur. Blandingen ble helt over i vann, ble ekstrahert med eddikester, den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet. 95 % utbytte ble beholdt. For omsetning til tion og amidin ble karbinolen på vanlig måte beskyttet som silyleter som ble avspaltet fra sluttproduktet.

L) 6-brom-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on

6 g 2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on ble i 56 ml iseddik avkjølt til 0 °C og ble dråpevis tilsatt 1,9 ml brom i 19 ml iseddik. Blandingen fikk anta romtemperatur og ble omrørt i ytterligere 8 t. Blandingen ble helt over i isvann, krystallene ble fraskilt og vasket med vann. Det ble beholdt 9,3 g urent produkt som ble omkrystallisert fra etanol/vann. Som biprodukt ble det beholdt 7-brom-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on. Alternativt kan også 4-brom-2-aminofenol omsettes etter den ovenfor beskrevne metode.

M) 6-(2-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on

315 mg 6-brom-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on ble i 4 ml DME tilsatt 0,2 g 2-tiofenborsyre og 150 mg tetrakis-trifenylfosfin-palladium (0) og 340 mg natriumhydrogenkarbonat (oppløst i 4 ml vann). Blandingen ble omrørt ved 100 °C. Produktet ble fortynnet med eddikester, ble ekstrahert 3 ganger med vann, ble tørket med magnesiumsulfat. Løsningen ble inndampet. Det urene produkt ble renset ved søylekromatografi med heksan/eddikesterblanding og ga 33 % rent produkt.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-(3-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on,
6-(3-pyridyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on,
fra 3-pyridyldietylboran.

6-(styryl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on
fra trans-styrolborsyre.

N) 3-[2-metyl-3-keto-1,4-benzoksazin-6-yl]akrylamid

726 mg 6-brom-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on ble i 1,5 ml trietylamin omrørt med 0,267 g akrylamid, så vel som 8 mg palladium-II-acetat og 46 mg tri-orto-toluyll-fosfin i
 5 noen timer ved 100 °C. Produktet ble tatt opp i metanol og ble rensset ved søylekromatografi med etanol/eddikesterblanding.

Utbytte: 36 %.

[¹H]-NMR (DMSO): 10,7 br 1 H, 7,4 bis 7 br NH, 7,32 d 1 H, 7,15 m 2 H, 7,1 d 1 H, 6,95 d 1 H, 6,5 d J = 16 Hz 1 H,
 10 4,7 q 1 H, 1,47 d7.

På lignende måte ble det fremstilt:

3-[2-metyl-3-keto-1,4-benzoksazin-7-yl]akrylamid,

3-[2-metyl-3-keto-1,4-benzoksazin-6-yl]akrylnitril.

15 P) Fra 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on ble det med O-metylhydroksylamin-hydroklorid erholdt 2-metyl-6-([1-metoksyimino]-prop-1-yl)-1,4-benzoksazin-3-on.

Q) Fra 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on
 20 ble det med toluensulfonylchlorid i pyridin syntetisert tosy-latet av karbinolen, ble omsatt med natriumazid i DMSO til azidet og ble redusert med tinn-II-klorid til 2-metyl-6-(1-aminoprop-1-yl)-1,4-benzoksazin-3-on.

25 R) Fra 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on ble det med metylmagnesiumbromid fremstilt 2-metyl-6-(1-metyl-1-hydroksy-prop-1-yl)-1,4-benzoksazin-3-on i godt utbytte, som ble foretret med tert.-butyldimetylsilylchlorid.

30 S) 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion

1,62 g 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on ble oppvarmet med 0,5 g fosforpentasulfid i 6 ml pyridin. Produktet ble fortynnet med vann, ble ekstrahert 3 ganger med eddikester, den organiske fase ble vasket med saltvann og ble tørket
 35 med magnesiumsulfat. Løsningen ble inndampet. Det urene produkt tilsvarte 100 % utbytte. Søylekromatografi med heksan/-eddikesterblanding ga rent produkt.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-klor-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,

- 8-klor-6-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6-benzyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 5-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 5 7-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6-nitro-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6-brom-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,
 7-nitro-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6-cyan-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 10 6-trifluormetyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 9-H-fluoreno-[2,3-b]-2-metyl-1,4-oksazin-3-tion,
 1H-naft[2,1-b]-3-metyl-1,4-benzoksazin-2-tion,
 1H-naft[2,1-b]-3-etyl-1,4-benzoksazin-2-tion,
 4H-naft[2,3-b]-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 15 4H-naft[2,3-b]-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 4H-naft[2,3-b]-1,4-benzoksazin-3-tion,
 4H-naft[2,3-b]-2-propyl-1,4-oksazin-3-tion,
 4H-naft[1,2-b]-2-metyl-1,4-oksazin-3-tion,
 4H-naft[1,2-b]-2-etyl-1,4-oksazin-3-tion,
 20 6-(imidazol-1-yl)-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6,7-syklopenteno-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 5,6-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 5,6-syklopenteno-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 25 6,7-(metylendioksy)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6,7-(metylendioksy)-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 6-sykloheksyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 7-(1-morfolinyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 2-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-oksazin-3(4H)-tion,
 30 2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-oksazin-3(4H)-tion
 3-metyl-6,7,8,9-tetrahydronaft[2,1-b]-1,4-oksazin-2(1H)-tion,
 3-etyl-6,7,8,9-tetrahydronaft[2,1-b]-1,4-oksazin-2(1H)-tion,
 2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-nafto[2,3-b]-1,4-tiazin-3(4H)-tion,
 35 2-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-nafto[2,3-b]-1,4-tiazin-3(4H)-tion,
 6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzotiazin-3-tion,
 6,7-syklopenteno-2-etyl-1,4-benzotiazin-3-tion,
 6-trifluormetyl-2-metyl-1,4-benzotiazin-3-tion,
 6-trifluormetyl-2-etyl-1,4-benzotiazin-3-tion,

6-trifluormetyl-2-propyl-1,4-benzotiazin-3-tion,

6-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oksazin-3-(4H)-tion,

7-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oksazin-3-(4H)-tion,

5 8-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oksazin-3-(4H)-tion,

2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-6,9-metano-naft-1,4-oksazin-3-(4H)-tion,

6-keto-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,

6,6,9,9-tetrametyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-[2,3-b]-1,4-oksazin-3-(4H)-tion,

3-[2-metyl-3-tio-1,4-benzoksazin-6-yl]akrylamid,

3-[2-metyl-3-tio-1,4-benzoksazin-6-yl]akrylnitril,

15 6-(2-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

6-(3-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

6-(3-pyridyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

6-(styryl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

20 6-(styrylkarboksy)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

6-(3-karboksy-propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

6-(4-etoksykarbonyl-butyryl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion,

6-(2-kloracetyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-tion.

25

S1) 2-metyl-6,7-pentametylen-1,4-dihydrobenzoksazin-3-tion

En løsning av 0,41 g (1,8 mmol) 2-metyl-6,7-pentametylen-1,4-dihydrobenzoksazin-3-on ble i 40 ml DME tilsatt
30 0,78 g (1,9 mmol) Lawessons reagens. Etter 5 timers omrøring ved romtemperatur ble blandingen inndampet i vakuum. Søyelkromatografi på kiselgel med heksan-eter ga 0,27 g produkt (63 % av teoretisk).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,52-1,70 (m, 4 H), 1,61 (d, 3 H),
35 1,80 (m, 2 H), 2,71 (m, 4 H), 4,98 (q, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 9,83 (br.s, 1 H).

Analogt ble fremstilt:

6,7-heksametylen-2-metyl-1,4-dihydrobenzoksazin-3-tion (83 % av teoretisk).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,37 (m, 4 H), 1,55-1,73 (m, 4 H), 1,63 (d, 3 H), 2,69 (t, 4 H), 4,98 (q, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 9,64 (br.s, 1 H).

5 T) 6-amino-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion

1 g 6-nitro-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion ble oppløst i 7,6 ml iseddik og 1 ml vann og ble tilsatt 950 mg jernpulver. Etter noen timer ved romtemperatur ble blandingen helt over i vann. Krystallene ble fraskilt og ble vasket med vann, ble på nytt oppløst med eddikester og ble vasket nøytralt med saltvann, den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet. Etter søylekromatografi med heksan/eddikester ble det erholdt 811 mg utbytte.

På lignende måte ble det fremstilt:

- 15 5-amino-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
5-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
6-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
7-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion.

20 U) N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)]fenylkarboksimidamid-hydrojodid

Til 150 mg 6-amino-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion i 3 ml isopropanol ble det tilsatt 201 mg S-metyltio-benzamid-hydrojodid og blandingen ble kokt i 4 timer under tilbakeløpskjøling. Det urene produkt kan inndampes og anvendes ved de etterfølgende reaksjoner.

På lignende måte ble fremstilt (delvis som hydrojodider):

- 30 N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-4-metyl-fenylkarboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-4-metyl-fenylkarboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)-4-metyl-fenylkarboksimidamid,

- 35 N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)-4-metyl-fenylkarboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-fenylkarboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-fenylkarboks-
imidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)-fenyl-
karboksimidamid,

5 N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-2,4-diklor-
fenylkarboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-2,4-diklor-
fenylkarboksimidamid,

10 N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)-2,4-diklor-
fenylkarboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)-2,4-diklor-
fenylkarboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-(2-tienyl)-
karboksimidamid,

15 N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-7-yl)-(2-tienyl)-
karboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)-(2-tienyl)-
karboksimidamid,

20 N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion-6-yl)-(2-tienyl)-
karboksimidamid.

V) 2-etyl-6-(1-pyrrolo)-1,4-benzoksazin-3-tion

Til 100 mg 6-amino-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion i
1 ml eddiksyre ble det tilsatt 1 ekvivalent 2,5-dimetoksy-
25 tetrahydrofuran og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløps-
koking. Blandingen ble helt over i sodaløsning, ble ekstrahert
med eddikester, den organiske fase ble vasket nøytral, ble
tørket med magnesiumsulfat og inndampet. 77 mg produkt ble
erholdt som ble ytterligere anvendt.

30

W) N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tio-6-yl)-fenylurea

Til 150 mg 6-amino-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-tion i
2 ml THF ble det tilsatt et svakt overskudd av fenylisocyanat
og blandingen ble omrørt ved isbadtemperatur i 4 t. Det urene
35 produkt kan inndampes og anvendes i de senere reaksjoner.

På lignende måte ble det under anvendelse av isocya-
natet hhv. isotiocyanatet, fremstilt følgende:

N-[6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyl)-N-fenyltiourea,

N-[6-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoksazinyl)-N-fenylurea,

N-[6-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-fenyltio-
 urea,
 N-[6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-sykloheksyl-
 urea,
 5 N-[6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-2-metyl-4-
 klorfenylurea,
 N-[6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-2-klorfenyl-
 urea,
 N-[7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-fenyltiourea,
 10 N-[7-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-fenylurea,
 N-[7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-fenylurea,
 N-[7-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-fenyltio-
 urea,
 N-[7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-sykloheksyl-
 15 urea,
 N-[7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-2-metyl-4-
 klorfenylurea,
 N-[7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoksazinyll)-N-2-klorfenyl-
 urea.

Eksempel 1

6-fenyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin

1,7 g 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion ble
 omrørt i 10 ml mettet ammoniakkløsning i metanol (kommersielt
 25 tilgjengelig). Etter 2 dager ved romtemperatur ble det etter
 inndampning beholdt 100 % urent produkt. Produktet ble rensset
 ved hjelp av søylekromatografi med heksan/eddikester. 59 %
 utbytte ble beholdt.

^1H -NMR (DMSO): 7,58 m 2 H, 7,42 dd 2 H, 7,3 m 1 H,
 30 7,10 m 2 H, 6,85 d 1 H, 6,7 br NH, 4,71 q 1 H, 1,32 d 3 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-klor-7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

^1H -NMR (DMSO): 7,53 s 1 H, 7,01 s 1 H, 4,82 q 1 H,
 1,33 d 3 H.

35 6-metyltio-7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

6-metoksy-7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

6-(imidazol-1-yl)-7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-
 benzoksazin,

8-klor-6-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

[¹H]-NMR (DMSO): 7,4 br 2 H, 7,55 d 1 H, 7,81 d 1 H,
5,02 q 1 H, 1,38 d 3 H.

6-benzyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

5-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

5 6-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

6-nitro-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

7-nitro-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

6-cyan-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

10 6-trifluormetyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

9-H-fluoreno-[2,3-b]-3-amino-2-metyl-1,4-oksazin,

1H-naft[2,1-b]metyl-3-amino-1,4-oksazin,

1H-naft[2,1-b]etyl-3-amino-1,4-oksazin,

4H-naft[2,3-b]-2-metyl-3-amino-1,4-oksazin,

15 4H-naft[2,3-b]-2-etyl-3-amino-1,4-oksazin,

4H-naft[2,3-b]-2-n-propyl-3-amino-1,4-oksazin,

4H-naft[1,2-b]-2-metyl-3-amino-1,4-oksazin,

4H-naft[1,2-b]-2-etyl-3-amino-1,4-oksazin,

6,7-syklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

20 [¹H]-NMR (DMSO): 6,71 s 1 H, 6,63 s 1 H, 6,5 br NH,

4,59 q 1 H, 2,75 m 4 H, 1,95 pentett 2 H, 1,7 m 2 H, 1,25 d
3 H.

6,7-syklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

[¹H]-NMR (DMSO): 6,85 s 1 H, 6,72 s 1 H, 4,34 dd 1 H,

25 2,8 m 4 H, 2,05 pentett 2 H, 1,7 m 2 H, 1,05 tr 3 H.

5,6-syklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

5,6-syklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

6,7-(metylendioksy)-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

[¹H]-NMR (DMSO): 6,5 br NH, 6,5 2 x s 2 H, 5,87 s

30 2 H, 4,55 q 1 H, 1,25 d 3 H.

6,7-(metylendioksy)-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

6-syklóheksyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

[¹H]-NMR (DMSO): 6,6 br NH, 6,7 m 3 H, 4,41 q 1 H,

2,85 m 1 H, 1,8 bis 1, 1 m 12 H, 0,92 tr 3 H.

35 7-(1-morfolinyl)-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,

2-etyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-
oksazin,

2-metyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-
oksazin,

[¹H]-NMR (CDCl₃): 6,75 s 1 H, 6,56 s 1 H, 4,59 q 1 H, 2,7 og 1,8 je m 4 H, 1,50 d 3 H.

3-metyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydronaft [2,1-b] -1,4-oksazin,

3-etyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydronaft [2,1-b] -1,4-oksazin,

6-keto-3-amino-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oksazin,

7-keto-3-amino-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oksazin,

8-keto-3-amino-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oksazin,

2-metyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-6,9-metano-naft-1,4-oksazin,

3-amino-6-keto-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benz-oksazin,

6,6,9,9-tetrametyl-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-metyl- [2,3-b] -naft-1,4-oksazin,

2-metyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft [2,3-b] -1,4-tiazin,

2-etyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft [2,3-b] -1,4-tiazin.

3-amino-2-metyl-6,7-pentametylen-1,4-(2H)benzoksazin

0,23 g (0,93 mmol) (2R)-2-metyl-6,7-pentametylen-1,4-dihydrobenzoksazin-3-tion ble oppløst i 20 ml 7 N metanolisk ammoniakkløsning. Etter 5 t ble blandingen inndampet og residuet ble rensset søylekromatografisk på kiselgel med eddikester som elueringsmiddel: 0,20 g produkt ble erholdt (95 % av teoretisk).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,48 (d, 3 H), 1,53-1,71 (m, 4 H), 1,81 (m, 2 H), 2,71 (m, 4 H), 4,57 (q, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H).

Analogt:

3-amino-6,7-heksametylen-2-metyl-1,4-(2H)benzoksazin (57 % av teoretisk),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,35 (m, 4 H), 1,47 (d, 3 H), 1,63 (m, 4 H), 2,66 (t, 4 H), 4,58 (q, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H).

6,7-syklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzotiazin,
 5 ^1H -NMR (DMSO): 6,6 br NH, 7,01 s 1 H, 6,79 s 1 H, 3,45 q 1 H, 2,8 m 4 H, 2,0 m 2 H, 1,13 d 3 H.

6,7-syklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzotiazin,
 6-trifluormetyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzotiazin,
 6-trifluormetyl-2-etyl-3-amino-1,4-benzotiazin,
 10 6-trifluormetyl-2-propyl-3-amino-1,4-benzotiazin,
 N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)-(2-tienyl)-
 karboksimidamid,

^1H -NMR (DMSO): 6,6 br NH, 7,72 m, 7,61 d, 7,10 dd, 6,8 d, 6,42 d, 6,32 m je 1 H, 4,63 q 1 H, 1,31 d 3 H.
 15 N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)-(2-tienyl)-
 karboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)-(2-tienyl)-
 karboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)-(2-tienyl)-
 20 karboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)-4-metyl-
 fenylkarboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)-4-metyl-
 fenylkarboksimidamid,

25 N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)-4-metyl-
 fenylkarboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)-4-metyl-
 fenylkarboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)fenyl-
 30 karboksimidamid

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)fenylkarboks-
 imidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)fenyl-
 karboksimidamid,

35 N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)-fenyl-
 karboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)-2,4-diklor-
 fenylkarboksimidamid,

N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)-2,4-diklor-fenylkarboksimidamid,

N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)-2,4-diklor-fenylkarboksimidamid,

5 N-[(2-etyl-1,4-benzoksazin-3-amino-6-yl)-2,4-diklor-fenylkarboksimidamid-hydroklorid,

[¹H]-NMR (DMSO): 9,5 bredt, 7,97 m 2 H, 7,74 dd 1 H, 7,40 d 1 H, 7,27 d 1 H, 7,20 dd 1 H, 5,23 q 1 H, 1,8 m 2 H, 1,05 tr 3 H.

10

N-[6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenylurea,

N-[6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenyltio-urea,

15 [¹H]-NMR (DMSO): 9,6 br NH, 7,5 m 2H, 7,3 m 2H, 7,1 dd 1 H, 6,7 til 6,9 m ca. 5 H, 4,45 dd 1 H, 1,6 m 2 H, 0,93 tr 3 H.

N-[6-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenylurea,

N-[6-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenyltio-urea,

20

N-[6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-syklo-

heksylurea,

N-[6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-2-metyl-4-klorfenylurea,

25 N-[6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-2-klor-fenylurea,

N-[7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenylurea,

N-[7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenyltio-urea,

30 N-[7-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenylurea,

N-[7-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-fenyltio-urea,

N-[7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-syklo-heksylurea,

35 N-[7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-2-metyl-4-

klorfenylurea,

N-[7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazinyl)-N-2-klor-fenylurea,

2-metyl-3-amino-6-(2-tienyl)-1,4-benzoksazin,

[¹H]-NMR (CDCl₃): 7,3 til 7,0 m 6 H, 4,55 q 1 H, 1,52 d 3 H,

2-metyl-3-amino-6-(3-tienyl)-1,4-benzoksazin,
3-[2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin-6-yl]akrylamid,
3-[2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin-6-yl]akrylnitril,
2-metyl-3-amino-6-(3-pyrido)-1,4-benzoksazin,
2-metyl-3-amino-6-(1-pyrrolo)-1,4-benzoksazin,

6-(propionyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
[¹H]-NMR (DMSO): 6,8 br NH, 7,5 d 1 H, 7,46 d 1 H,
6,88 d 1 H, 4,77 q 1 H, 2,95 tr 2 H, 1,33 d 3 H, 1,11 tr 3 H.

6-(styrylkarboksy)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
6-(3-karboksy-propionyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benz-
oksazin,

6-(4-etoksykarbonyl-butyryl)-3-amino-2-metyl-1,4-
benzoksazin,

6-(2-kloracetyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
2-metyl-3-amino-6-(1-hydroksyprop-1-yl)-1,4-benzoksa-
zin,

[¹H]-NMR (CDCl₃): 7,0 d, 6,91 dd, 6,82 d je 1 H, 4,60 q 1 H, 4,52 tr 1 H, 1,8 m 2 H, 1,49 d 3 H, 0,9 tr 3 H.

2-metyl-3-amino-6-([1-metoksyimino]prop-1-yl)-1,4-
benzoksazin,

2-metyl-3-amino-6-(1-aminoprop-1-yl)-1,4-benzoksazin,

2-metyl-3-amino-6-(1-metyl-1-hydroksy-prop-1-yl)-1,4-
benzoksazin.

Utgangsforbindelser (2)

4-hydroksy-3-nitrobenzaldehyd-etylenacetal

25 g 4-hydroksy-3-nitrobenzaldehyd ble i toluen
tilsatt 1,1 ekvivalenter etylenglykol og 370 mg para-toluen-
sulfonsyre. Blandingen ble kokt i 4 t på en vannavskiller.
Blandingen ble helt over i natriumhydrogenkarbonatløsning, ble
ekstrahert med eddikester, den organiske fase ble vasket med
saltvann, ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet. Det ble
erholdt 23,6 g urent produkt som var egnet for ytterligere
omsetning.

2-(4-(1,3-dioksolan-2-yl)-2-nitrofenoksy)propionsyreetyler

23 g 4-hydroksy-3-nitrobenzaldehyd-etylenacetal ble oppløst i 150 ml DMF og ble tilsatt 20,6 g kaliumkarbonat så vel som 1,1 ekvivalenter D,L-2-brompropionsyreetyler i
 5 20 ml THF ved 5 °C. Blandingen ble omrørt i 14 t. Blandingen ble helt over i vann, ble ekstrahert med eddikester, den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og ble inndampet. 42 g urent produkt ble beholdt som ble omkrystallisert. Utbyttet var kvantitativt.

10 Analogt ble fremstilt:

2-(4-(1,3-Dioksolan-2-yl)-2-nitrofenoksy)smørsyreetyler,
 2-(4-(1,3-Dioksolan-2-yl)-2-nitrofenoksy)pentansyreetyler.

6-formyl-2-metyl-2H-1,4-benzoksazin-3-on

15 Til 34 g 2-(4-(1,3-dioksolan-2-yl)-2-nitrofenoksy)-propionsyreetyler i 360 ml iseddik ble det med 80 ml vann under isbadavkjøling porsjonsvis tilsatt 28,8 g pulverformet jern. Blandingen ble varm. Etter 2 t ble blandingen helt over i 1 l vann, ble ekstrahert med etylacetat, og den organiske
 20 fase ble vasket med saltvann. Løsningen ble tørket med magnesiumsulfat og ble inndampet. 20,3 g brunt fast materiale ble beholdt.

^1H -NMR (CDCl_3): 9,9 1 H aldehyd, 9,36 br 1 H, 7,57 dd 1 H, 7,42 d 1 H, 7,11 d 1 H, 4,80 q 1 H, 1,64 d 3 H.

25 Etter lignende metoder ble det fremstilt:

6-formyl-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,
 6-formyl-2-propyl-1,4-benzoksazin-3-on.

2-metyl-3-okso-6-(2-nitro-etenyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benz-oksazin

30 10 g (52,31 mmol) [2-metyl-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-yl]karbaldehyd ble i 37 ml iseddik kokt under tilbakekjøling med 10 ml nitrometan og 3,71 g ammoniumacetat i 2 t. Reaksjonsblandingen ble helt over i isvann og det utfelte produkt ble fraskilt, ble vasket nøytralt med vann
 35 og ble etter tørking anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing (utbytte: 93 %).

2-metyl-3-okso-6-(2-amino-etyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

2 g (8,5 mmol) 2-metyl-3-okso-6-(2-nitro-etenyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble tilsatt 80 ml eddiksyre og 1,6 ml konsentrert svovelsyre, og ble etter tilsetning av 5 200 mg platinaoksid redusert i autoklav. Katalysatoren ble deretter fraskilt, og blandingen ble rotasjonsfordampet til tørrhet. Det gjenværende residu ble kromatografert på kiselgel (drivmiddel isopropanol/ammoniakk). 923,5 mg (52,4 %) av den ønskede forbindelse ble erholdt.

10

6-((tien-2-yl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on

I 4 ml av en blanding av metanol og THF ble det oppløst 193 mg 6-formyl-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on og det ble tilsatt 113 mg 2-(aminometyl)tiofen. Blandingene ble omrørt i 15 30 min ved romtemperatur, hvorpå 0,6 ekvivalenter kaliumborhydrid ble tilsatt. Etter 3 t ved romtemperatur ble blandingen helt over i vann, ble ekstrahert med etylacetat og den organiske fase ble vasket med saltvann. Løsningen ble tørket med magnesiumsulfat og ble inndampet. Det ble erholdt 248 mg 20 (86 %) urent produkt som var utstyrt med en beskyttelsesgruppe.

[¹H]-NMR (CDCl₃): 9,4 br 1 H, 6,8 til 7,3 6 H, 4,64 q 1 H, 4,0 s 2 H, 3,73 s 2 H, 1,59 d 3 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

25 6-((tien-3-yl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-(benzylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((4-metoksybenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

30 6-((3-klorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((2-klor-6-fluorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

35 6-((4-klorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((3,4-diklorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((2-klorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

- 6-((2,4-diklorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benz-
oksazin-3-on,
- 6-((2,3-dimetylbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benz-
oksazin-3-on,
- 5 6-((3-fluorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
zin-3-on,
- 6-((indan-1-yl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-
on,
- 6-((indan-2-yl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-
10 on,
- 6-((sykloheksylmetyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benz-
oksazin-3-on,
- 6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)aminometyl)-2-metyl-
1,4-benzoksazin-3-on,
- 15 6-((difenylmetyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-
3-on,
- 6-((3-metoksybenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
zin-3-on,
- 6-((3-nitrobenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
20 zin-3-on,
- 6-((4-nitrobenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
zin-3-on,
- 6-((4-sulfamoylbenezyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benz-
oksazin-3-on,
- 25 6-((4-metylsulfonylbenezyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-
benzoksazin-3-on,
- 6-((4-fluorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
zin-3-on,
- 6-((4-dimetylaminobenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-
30 benzoksazin-3-on,
- 6-((3,4-metylendioksybenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-
benzoksazin-3-on,
- 6-((2-fluorbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
zin-3-on,
- 35 6-((4-metylbenezyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
zin-3-on,
- 6-((4-pyridyl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksa-
zin-3-on,

6-((3-pyridyl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((2-furyl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

5 6-((naft-1-yl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((3-trifluormetylbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

10 6-((tien-2-yl)-metylaminometyl)-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-(benzylaminometyl)-2-etyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((tien-2-yl)-metylaminometyl)-2-propyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-(benzylaminometyl)-2-propyl-1,4-benzoksazin-3-on.

15

Tilsvarende ble det erholdt:

Fra 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on:

6-(1-(benzylamino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-(1-((tien-2-yl)-metylamino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benz-

20 oksazin-3-on.

Fra 6-(2-ketoprop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on:

6-(2-(benzylamino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on.

25 Fra 6-okso-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on (Tysk patentsøknad 197 40 386.7) ble det erholdt 6-(benzylamino)-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on, 6-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on.

30 Fra ketonet 6-okso-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on ble det analogt erholdt:

6-(benzylamino)-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on.

35 Analogt ble det fra ketonet 7-okso-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on, hvilket som 6-okso-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on var fremstilt fra 6-metoksy-2-tetralon, erholdt 7-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on.

2-metyl-3-okso-6-[2-(3-klorbenzylamino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

915 mg (4,437 mmol) 2-metyl-3-okso-6-(2-amino-etyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble oppløst i 16 ml av en metanol/tetrahydrofuran-blanding (4:1). Etter tilsetning av 623,7 mg (4,437 mmol) 3-klorbenzaldehyd ble blandingen omrørt i 2 t ved romtemperatur. 91,1 mg (2,408 mmol) natriumborhydrid ble deretter porsjonsvis tilsatt og blandingen ble omrørt i ytterligere to timer ved romtemperatur. Blandingens helt over i 50 ml vann, og etter 3 gangers ekstraksjon med eddiksyreetylacetat ble de forenede organiske ekstrakter vasket med saltvann, ble tørket, og løsningsmidlet ble avdampet. Det gjenværende residu ble kromatografert på kiselgel (drivmiddel eddiksyreetyler/etanol). Utbytte 584,6 mg (39,8 %).

6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on

Produktet ble erholdt ved omsetning av 245 mg 6-((tien-2-yl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on i 5 ml diklormetan under tilsetning av 0,177 ml trietylamin og 223 mg di-tertiær-butyldikarbonat. Etter 12 t ved romtemperatur var reaksjonen fullført. Blandingens ble fortynnet med diklormetan, ble vasket med natriumhydrogenkarbonat og deretter med saltvann, den organiske fase ble tørket og inn-dampet. Etter søylekromatografi med heksan/etylacetat ble det erholdt 211 mg produkt.

^1H -NMR (CDCl_3): 8 br 1 H, 7,24 dd 1 H, 6,95 m 2 H, 6,88 br 2 H, 6,7 br 1 H, 4,62 q 1 H, 4,44 s 2 H, 4,32 s 2 H, 1,55 m 9 H pluss 3 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-((tien-3-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-(benzyl-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((4-metoksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((3-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

- 6-((2-klor-6-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((4-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 5 6-((3,4-diklorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((2-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 10 6-((2,4-diklorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((2,3-dimetylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((3-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 15 6-((indan-1-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((indan-2-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((sykloheksylmetyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 20 6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((difenylmetyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 25 6-((3-metoksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((3-nitrobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((4-nitrobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 30 6-((4-sulfamoylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((4-metylsulfonylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 35 6-((4-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((4-dimetylamino benzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

- 6-((3,4-metylendioksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((2-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 5 6-((4-metylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((4-pyridyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((3-pyridyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 10 6-((2-furyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((naft-1-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 15 6-((3-trifluormetylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 20 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 25 6-(3-klorbenzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-(3-klorbenzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 7-(3-klorbenzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 30 6-(2-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-(1-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 35 6-(1-((tien-2-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,
- 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on,

6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-propyl-1,4-benzoksazin-3-on.

5 2-metyl-3-okso-6-[2-(3-klorbenzyl-tert.butyloksykarbonyl)-
amino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

550 mg (1,623 mmol) 2-metyl-3-okso-6-[2-(3-klorbenzylamino)etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble i 10 ml absolutt diklormetan tilsatt 425,2 mg di-tert.-butyldikarbonat og 243,3 mg trietylamin. Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur ble blandingen fortynnet med diklormetan og ble deretter
 10 vasket med mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og med saltvann. Etter tørking av den organiske fase ble løsningsmidlet avdampet, og det gjenværende residu ble kromatografert på kieselgel (drivmiddel eddiksyreetyler/hexan). Utbyttet ut-
 15 gjorde 742,6 mg (> 100 %).

6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-
metyl-1,4-benzoksazin-3-tion

Til 200 mg 6-((tien-2-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-on i 15 ml dimetoksyetan ble ved romtemperatur tilsatt 243 mg Lawessons reagens, og blandingen ble omrørt i 4 t. Etter inndamping og etter søylekromatografi med hexan/etylacetat ble det erholdt
 20 151 mg produkt.

25 ^1H -NMR (CDCl_3): 9,4 br 1 H, 6,7 til 7,3 6 H, 5,01 q 1 H, 4,5 s br 2 H, 4,35 s br 2 H, 1,5 s 9 H, 1,6 d 3 H;

MS: 404 m/e (M^+).

På lignende måte ble det fremstilt:

6-((tien-3-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
 30

6-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,

6-((4-metoksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,

35 6-((3-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,

6-((2-klor-6-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,

- 6-((4-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((3,4-diklorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 5 6-((2-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((2,4-diklorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((2,3-dimetylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
10 metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((3-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((indan-1-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-
2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 15 6-((indan-2-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-
2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((sykloheksylmetyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)(tert.-butyloksy-
20 karbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((difenylmetyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((3-metoksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 25 6-((3-nitrobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((4-nitrobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((4-sulfamoylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
30 metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((4-metylsulfonylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-
aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((4-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 35 6-((4-dimetylaminobenzyll)(tert.-butyloksykarbonyl)-
aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((3,4-metylendioksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)
aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,

- 6-((2-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((4-metylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 5 6-((4-pyridyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((3-pyridyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((2-furyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
10 metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((naft-1-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((3-trifluormetylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-
aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 15 6-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklo-
penteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklo-
hekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-
20 6,7-syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-
6,7-syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-(3-klorbenzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-
syklopenteno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 25 6-(3-klorbenzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-
syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 7-(3-klorbenzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-
syklohekseno-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-(2-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-prop-1-
30 yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-(1-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-prop-1-
yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-(1-((tien-2-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)-
amino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 35 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion,
- 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-2-propyl-1,4-benzoksazin-3-tion.

2-metyl-6-[2-(3-klorbenzyl-tert.-butyloksykarbonylamino)etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-tion

730,6 mg (1,696 mmol) 2-metyl-3-okso-6-[2-(3-klorbenzyl-tert.-butyloksykarbonylamino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble i 8 ml pyridin tilsatt 201,1 mg (0,607 mmol) fosforpentasulfid og ble deretter kokt under tilbakeløpskjøling i 4 t. Løsningsmidlet ble fjernet og det gjenværende residu ble kromatografert på kiselgel (drivmiddel eddiksyreetyl-ester/heksan). Utbyttet utgjorde 439,3 mg (58 %).

Eksempel 2

6-((tien-2-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino-metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin

148 mg 6-((tien-2-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino-metyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion ble omrørt i 70 ml mettett ammoniakkløsning i metanol (kommersielt tilgjengelig). Etter 1 dag ved romtemperatur ble det urene produkt beholdt etter inndamping. Søylekromatografi med eddikester ga det rene produkt. 88 % utbytte ble beholdt.

^1H -NMR (DMSO): 7,42 dd 1 H, 6,99 d 2 H, 6,7 m 3 H, 4,64 q 1 H, 4,45 s br 2 H, 4,23 s br 2 H, 1,49 s 9 H, 1,28 d 3 H;

MS: 387 m/e (M+).

På lignende måte ble det fremstilt:

6-((tien-3-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino-metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-(benzyl-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

^1H -NMR (MeOH): 7,07 bis 7,23 m 5 H, 6,75 1 H, 6,64 2 H, 4,61 q 1 H, 4,3 s br 2 H, 4,2 s br 2 H, 1,41 s 9 H, 1,26 d 3 H.

6-((4-metoksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

^1H -NMR (CDCl₃): 7,2 m 2 H, 6,9 til 6,75 m 4 H, 4,62 q 1 H, 4,2 til 4,4 m br 4 H, 3,80 s 3 H, 1,50 s 9 H, 1,49 d 3 H;

MS: 411 m/e (M+).

6-((3-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

- 6-((2-klor-6-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((4-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 5 6-((4-metylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((4-pyridyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((3-pyridyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 10 metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((2-furyl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((naft-1-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 15 6-((3-trifluormetylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((3,4-diklorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((2-klorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 20 metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((2,4-diklorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((2,3-dimetylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 25 6-((3-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((indan-1-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((indan-2-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 30 3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((sykloheksylmetyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 35 6-((difenylmetyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,
- 6-((3-metoksybenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-((3-nitrobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-((4-nitrobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

5 6-((4-sulfamoylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-((4-metylsulfonylbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-
aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

10 6-((4-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-((4-dimetylaminobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-
aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-((3,4-metylendioksiybenzyl)(tert.-butyloksykarbo-
nyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

15 6-((2-fluorbenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin.

Fra 6-((4-nitrobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)-
aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoksazin-3-tion etter reduksjon:

20 6-((4-aminobenzyl)(tert.-butyloksykarbonyl)amino-
metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin;

6-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklo-
penteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

25 ^1H -NMR (DMSO): 7,1 til 7,33 m 4 H, 6,4 til 6,7 m
3 H, 4,6 q 1 H, 4,45 s br 2 H, 4,0 s br 1 H, 2,7 m 2 H, 2,3 m
1 H, 1,8 m 1 H, 1,33 s 9 H, 1,24 d 3 H.

6-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklo-
hekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

30 ^1H -NMR (MeOH): 7,05 til 7,21 m 5 H, 6,6 s 1 H, 6,42
d 1 H, 4,55 q 1 H, 4,5 s br 4 H, 2,5 m 2 H, 1,8 m 2 H, 1,6 m
2 H 1,27 m 12 H.

6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-
6,7-syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

35 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-
6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-(3-klorbenzyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-
syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-(3-klorbenzyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-
syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

7-(3-klorbenzyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-(2-(benzyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

5 6-(1-(benzyl(tert.-butyloksykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

[¹H]-NMR (DMSO): 6,6 til 7,2 m 10 H, 5,0 m 1 H, 4,63 q 1 H, 4,05 til 4,3 m br 2 H, 1,8 dq br 2 H, 1,39 s 9 H, 1,25 d 3 H, 0,81 tr 3 H.

10 6-(1-((tien-2-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)-amino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin,

6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino-metyl)-3-amino-2-etyl-1,4-benzoksazin,

15 6-((tien-2-yl)-metyl-(tert.-butyloksykarbonyl)amino-metyl)-3-amino-2-propyl-1,4-benzoksazin.

2-metyl-3-amino-6-[2-(3-klorbenzyl-tert.butyloksykarbonyl-amino)-etyl]-2H-1,4-benzoksazin,

430 mg (0,962 mmol) 2-metyl-6-[2-(3-klorbenzyl-tert.butyloksykarbonylamino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-tion ble tilsatt 10 ml av en løsning av ammoniakk i metanol (7 n) og ble omrørt over naten ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble kromatografert på kiselgel (drivmiddel diklormetan/isopropanol). Utbyttet utgjorde
25 218,6 mg (52,9 %).

Eksempel 3

6-((tien-2-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid

30 28 mg 6-((tien-2-yl)-metyl(tert.-butyloksykarbonyl)-amino-metyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin ble i 2 ml oksan omrørt med 0,6 ml 4 n saltsyre. Etter 12 t ble løsningen for-
tynnet med noe etylacetat, krystallene ble fraskilt, vasket med litt etylacetat og tørket i vakuum. Det ble beholdt
35 20,4 mg produkt (79 % utbytte).

[¹H]-NMR (DMSO): 9,8 bred, 7,63 dd 1 H, 7,45 d 1 H, 7,37 d 1 H, 7,32 dd 1 H, 7,11 m 2 H, 5,37 q 1 H, 4,4 br 2 H, 4,13 br 2 H, 1,51 d 3 H.

På lignende måte ble det fremstilt:

6-((tien-3-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(benzylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

5 6-((4-metoksybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

[¹H]-NMR (DMSO): 9,65 bred, 7,51 m 2 H, 7,49 d 1 H, 7,34 dd 1 H, 7,11 d 1 H, 7,0 m 2 H, 5,35 q 1 H, 4,1 br 4 H, 3,8 s 3 H, 1,51 d 3 H.

10 6-((3-klorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((2-klor-6-fluorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

15 6-((4-klorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-metylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-pyridyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

20 [¹H]-NMR (DMSO): 9,6 bred, 8,83 br 2 H, 8,05 br 2 H, 7,1 til 7,55 m 3 H, 5,40 q 1 H, 4,39 s br 2 H, 4,2 s br 2 H, 1,51 d 3 H.

6-((3-pyridyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

25 6-((2-furyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((naft-1-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

30 6-((3-trifluormetylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((3,4-diklorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((2-klorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

35 6-((2,4-diklorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((2,3-dimetylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((3-fluorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((indan-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

5 6-((indan-2-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((sykloheksylmetyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((difenylmetyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((3-metoksybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

15 6-((3-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-sulfamoylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-metylsulfonylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-fluorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

25 6-((4-dimetylaminobenzy)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-trihydroklorid,

6-((3,4-metylendioksybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((2-fluorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-aminobenzy)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-trihydroklorid,

6-(benzylamino)-6,7-syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

35 ^1H -NMR (MeOH): 7,4 m 6 H, 7,00 s 1 H, 5,12 q 1 H, 4,2 s br 2 H, 4,9 1 H, 3,2, 3,0, 2,65 og 2,4 je m 1 H 1,47 d 3 H.

6-(benzylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

[¹H]-NMR (DMSO): 9,5 bred, 7,67 m 2 H, 7,45 m 4 H, 6,92 s 1 H, 5,31 q 1 H, 4,44 br 1 H, 4,21 br 2 H, 2,77 ABq 2 H, 1,7 til 2,3 m 4 H, 1,49 d 3 H.

6-((tien-2-yl)metylamino)-6,7-syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

[¹H]-NMR (DMSO): 9,6 bred, 7,67 m 2 H, 7,43 dd 1 H, 7,13 dd 1 H, 7,97 s 1 H, 5,32 q 1 H, 4,75 br 1 H, 4,4 br 1 H, 3,2 m 1 H, 2,9 m 1 H, 2,32 til 2,5 m 2 H, 1,5 d 3 H.

6-((tien-2-yl)-metylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

[¹H]-NMR (DMSO): 9,5 bred, 7,65 d 1 H, 7,45 d 1 H, 7,41 s 1 H, 7,13 dd 1 H, 6,91 s 1 H, 5,30 q 1 H, 4,47 br 2 H, 4,43 br 1 H, 2,75 m 2 H, 2,2 m 2 H, 1,8 m 2 H, 1,49 d 3 H.

6-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(2-(benzylamino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

7-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(1-(benzylamino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(1-((tien-2-yl)-metylamino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((tien-2-yl)-metyl-aminometyl)-3-amino-2-etyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((tien-2-yl)-metyl-aminometyl)-3-amino-2-propyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid.

30

2-metyl-3-amino-6-[2-(3-klorbenzylamino)-etyl]-2H-1,4-benzoksazin-dihydroklorid

203,9 mg (0,474 mmol) 2-metyl-3-amino-6-[2-(3-klorbenzyl-tert.-butyloksykarbonylamino)-etyl]-2H-1,4-benzoksazin ble tilsatt 7 ml av en HCl-løsning i dioksan (4 M) og ble omrørt i 3 t ved romtemperatur. Det utfelte produkt ble fra-skilt, ble vasket med toluen og med diklormetan. Etter tørking på oljepumpe ble 163,3 mg (85,5 %) av det ønskede produkt erholdt som dihydroklorid.

Eksempel 4a) 4-hydroksy-3-amino-benzosyre-metylester

25 g (126,8 mmol) 3-nitro-4-hydroksybenzosyre-metylester ble oppløst i en blanding av 1 120 ml etanol og 460 ml THF. Etter tilsetning av 104,7 g (1,6 mol) sinkstøv og 31,7 g (592,5 mmol) ammoniumklorid, oppløst i 215 ml vann, ble blandingen omrørt i 1 1/4 time ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble avsugd over et glassfasefilter og ble vasket med rikelig eddiksyre-metylester. Etter rotasjonsfordampning av filtratet til tørrhet ble residuet tatt opp i 1 500 ml eddiksyre-metylester, og den organiske fase ble vasket to ganger, hver gang med 150 ml saltvann. Etter tørking over natriumsulfat og avdampning av løsningsmidlet, ble det erholdt 28,1 g urent produkt. Fra en andre blanding av lik størrelse ble 26,5 g er-

holdt.

Begge urene produkter ble sammen renset på kiselgel (heksan/eddiksyre-metylester som elueringsmiddel).

Utbyttet av 4-hydroksy-3-amino-benzosyre-metylester utgjorde 31,3 g (73,9 %), smp.: 141-149 °C.

20

b) (±)-2-metyl-3-okso-6-(metoksykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

3,71 g (154,6 mmol) natriumhydrid (i form av en 60 % suspensjon) ble oppslemmet i 340 ml dimetylformamid. Ved 0 °C ble det til denne suspensjon dråpevis tilsatt 15,5 g (92,7 mmol) 4-hydroksy-3-amino-benzosyre-metylester, oppløst i 170 ml dimetylformamid, i løpet av 25 min. Etter 1 times omrøring ved romtemperatur ble 135 ml tetrahydrofuran tilsatt, hvorefter 16,78 g (92,6 mmol) (±)-2-brompropionsyre-metylester, oppløst i 340 ml dimetylformamid, dråpevis ble tilsatt i løpet av 10 min ved 0 °C. Blandingen ble deretter omrørt i 15 timer ved romtemperatur og 2 timer ved 40-45 °C. Selv om noe utgangsmateriale var til stede, ble blandingen opparbeidet. Reaksjonsblandingen ble forsiktig tilsatt 25 ml vann, ble omrørt kort og ble deretter inndampet til tørrhet. En andre blanding med identiske mengder, ble fremstilt. Residuet fra begge blandinger ble tatt opp i eddiksyre-metylester. En del av produktet ble utfelt og ble fraskilt. Filtratet ble rotasjonsfordampet og ble behandlet med litt eddikester. Ytterligere

produkt ble utfelt. Filtratet ble deretter kromatografert på kiselgel (heksan/eddiksyreetyler som drivmiddel).

Det totale utbyttet av (+)-2-metyl-3-okso-6-(metoksykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbonsyremetyl-
5 ester utgjorde 19,33 g (50,8 %), smp.: 164-167 °C.

c) (+)-2-metyl-3-okso-6-hydroksymetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

10 10,3 g (46,6 mmol) (+)-2-metyl-3-okso-6-(metoksykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble oppløst i 164 ml tetrahydrofuran. Etter tilsetning av 330 ml toluen ble løsningen avkjølt til -15 °C. Ved denne temperatur ble det i løpet av 30 min dråpevis tilsatt 144,2 ml av en 20 %-ig DIBAH-løsning i toluen. En fargeforandring fra gul til orange fant sted.
15 Etter 45 minutters omrøring ved -15 °C ble det dråpevis tilsatt 31 ml isopropanol ved denne temperatur, og 68 ml vann ved 0 °C. Etter 2,5 timers kraftig omrøring ved romtemperatur ble det dannede bunnfall fraskilt, ble vasket med tetrahydrofuran, og filtratet ble rotasjonsfordampet. Residuet ble kromatografert
20 på kiselgel (drivmiddel metylenklorid/etanol).

Totalt ble 5,09 g (56,6 %) av den ønskede alkohol erholdt, smp.: 149-154 °C.

d) (+)-2-metyl-3-okso-6-klormetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

25 4,59 g (23,8 mmol) (+)-2-metyl-3-okso-6-hydroksymetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble etter oppløsning i 900 ml metylenklorid tilsatt 5,53 g (54,6 mmol) trietylamin. Ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt 4,08 g (35,6 mmol) metansulfonsyreklorid, og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 5 t. 3,8 ml trietylamin og 1,4 ml metansulfonysyreklorid ble deretter tilsatt og blandingen ble omrørt i ytterligere 20 t ved romtemperatur, en del av metylenkloridet (600 ml) ble avdampet. Etter fortynning med 1 l dietyler ble
35 den organiske fase vasket to ganger, hver gang med 50 ml vann, én gang med 50 ml mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og deretter med 50 ml vann. Den organiske fase ble rotasjonsfordampet etter tørking, og residuet ble kromatografert på kiselgel (drivmiddel metylenklorid/etanol). Det ble erholdt 2,95 g

(58,7 %) av det ønskede produkt, ved siden av 1,1 g (16,6 %) av det tilsvarende mesylat. Smp.: 162-169 °C.

e) (±)-2-metyl-3-okso-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

1,25 g (5,9 mmol) (±)-2-metyl-3-okso-6-klormetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble oppløst i 12,5 ml dimetylsulfoksid, ble tilsatt 0,804 g (11,8 mmol) imidazol og ble omrørt i 8 t ved 70 °C. Etter omrøring over natten ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen rotasjonsfordampet til tørrhet på oljepumpe og residuet ble kromatografert på kiselgel (drivmiddel metylenklorid/etanol). Det ble erholdt 940 mg (65,7 %) av den ønskede imidazolforbindelse, smp.: 219-222 °C.

f) (±)-2-metyl-3-tiokso-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

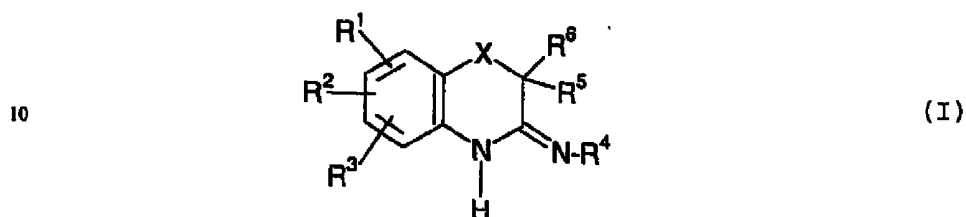
390 mg (1,603 mmol) (±)-2-metyl-3-okso-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble oppløst i 42 ml dimetoksyetan, ble tilsatt 1,297 g (3,206 mmol) Lawessons reagens og ble omrørt i 46 t ved romtemperatur. Etter avdampning av løsningsmidlet ble residuet kromatografert på kiselgel (drivmiddel metylenklorid/etanol). De erholdte fraksjoner ved kromatografi ble ristet med mettet natriumhydrogenkarbonat og derved befridd for polare forurensninger. Det ble erholdt 238,5 mg (57 %) av det ønskede produkt, smp.: 206-210 °C.

g) (±)-2-metyl-3-amino-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin

155 mg (0,597 mmol) (±)-2-metyl-3-tiokso-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin ble tilsatt 10 ml 7 N NH₃ i metanol og ble omrørt i 2,5 t ved romtemperatur. Etter tilsetning av 20 ml toluen ble deretter løsningsmidlet avdampet og den ønskede forbindelse ble erholdt i kvantitativt utbytte, smp.: 152-156 °C.

P a t e n t k r a v

1. Benzoksazin- og benzotiazinforbindelser,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e e r f o r b i n d e l s e r m e d
 den generelle formel I:



hvor

- 15 X betegner O eller S,
 R¹ betegner NO₂, cyan, CF₃, -NR⁹-C(=NR¹⁰)-R¹¹, -NH-CS-
 NR⁷R⁸, -NH-CO-NR⁷R⁸, NR¹²R¹³, -CO-R¹⁴, fenyl, tienyl;
 C₁₋₆-alkyl som er substitueret med halogen, -OR⁹,
 -NR⁷R⁸, -NR^{7'}R^{8'}, fenyl eller imidazolyl; eller
 20 C₃₋₇-sykloalkyl,
 R² betegner hydrogen, eller hvis
 R¹ og R² sammen med to tilstødende karbonatomer danner en fra
 5- til 8-leddet ring, i hvilken 1 eller 2 CH₂-grupper
 kan være erstattet med oxygen, og som kan være
 25 substitueret med -NR⁷R⁸, -NR^{7'}R^{8'} eller C₁₋₄-alkyl;
 R³ betegner hydrogen eller halogen,
 R⁴ betegner hydrogen,
 R⁵ betegner hydrogen,
 R⁶ betegner C₁₋₆-alkyl,
 30 R⁷ og R⁸ betegner hydrogen, fenyl som eventuelt er substitueret
 med halogen, C₁₋₄-alkoxy eller C₁₋₄-alkyl; eller
 benzyl som eventuelt er substitueret med halogen, C₁₋₄-
 alkoxy eller C₁₋₄-alkyl,
 R^{7'} betegner hydrogen,
 35 R^{8'} betegner C₁₋₄-alkyl som er substitueret med C₃₋₇-syklo-
 alkyl, indanyl, fenyl, tienyl, furanyl, pyridinyl,
 naftyl, bifenyl, idet nevnte fenyl kan være sub-
 stitueret med halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, CF₃,
 NO₂, NH₂, N(C₁₋₄-alkyl)₂, SO₂CH₃, -O-CH₂-O, SO₂NH₂,

- R^9, R^{10} betegner hydrogen,
 R^{11} betegner fenyl eller tienyl som eventuelt er substituert med halogen,
 R^{12}, R^{13} danner sammen med nitrogenatomet morfolinyl, og
 5 R^{14} betegner C_{1-6} -alkyl som eventuelt er substituert med CO_2H , CO_2C_{1-6} -alkyl, halogen, og deres tautomerer, stereoisomerer, geometriske isomerer og salter.
- 10 2. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at R^8 betegner C_{1-6} -alkyl som er substituert med C_{3-7} -sykloalkyl, indanyl eller fenyl, hvilket fenyl kan være substituert med halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, CF_3 , NO_2 , $-O-CH_2-O$ eller SO_2NH_2 .
- 15 3. Forbindelser med formel I ifølge krav 1, og deres tautomerer, stereoisomerer, geometriske isomerer og salter, karakterisert ved at:
- X betegner O eller S,
 20 R^1 betegner NO_2 , cyan, CF_3 , $-NR^9-C(=NR^{10})-R^{11}$, $-NH-CS$, $-NR^7R^8$, $-NH-CO-NR^7R^8$, $-NR^{12}R^{13}$, $-CO-R^{14}$, fenyl, tienyl; C_{1-6} -alkyl som er substituert med halogen, $-OR^9$, $-NR^7R^8$, fenyl eller imidazolyl; eller C_{3-7} -sykloalkyl,
- 25 R^2 betegner hydrogen, eller
 R^1 og R^2 sammen med to tilstøtende karbonatomer danner en 5-, 6- eller 7-leddet ring i hvilken 1 eller 2 CH_2 -grupper kan være erstattet med oksygen, og som kan være substituert 1-4 ganger med $-NR^7R^8$ eller C_{1-4} -alkyl;
- 30 R^3 betegner hydrogen eller halogen,
 R^4 betegner hydrogen,
 R^5 betegner hydrogen,
 R^6 betegner C_{1-6} -alkyl,
- 35 R^7 og R^8 betegner hydrogen, fenyl som eventuelt er substituert med halogen, C_{1-4} -alkoksy eller C_{1-4} -alkyl, benzyl som eventuelt er substituert med halogen, C_{1-4} -alkoksy eller C_{1-4} -alkyl,
 R^9, R^{10} betegner hydrogen,

- R^{11} betegner fenyl eller tienyl som eventuelt er substitueret med halogen,
 R^{12} , R^{13} danner sammen med nitrogenatomet morfolinyl, og
 R^{14} betegner C_{1-6} -alkyl som eventuelt er substitueret med
 5 CO_2H , CO_2C_{1-6} -alkyl, halogen.
4. Forbindelser med formel I ifølge krav 1, og deres tautomerer, stereoisomerer, geometriske isomerer og salter, karakteriseret ved at:
- 10 X betegner O eller S,
 R^1 betegner C_{1-6} -alkyl som er substitueret med $-NR^7R^8$,
 R^2 betegner hydrogen, eller
 R^1 og R^2 sammen med to tilstøtende karbonatomer danner en fra
 15 5- til 8-leddet ring, i hvilken 1 eller 2 CH_2 -grupper kan være erstattet med oxygen, og som er substitueret med $-NR^7R^8$,
- R^3 betegner hydrogen eller halogen,
 R^4 betegner hydrogen,
 R^5 betegner hydrogen,
 20 R^6 betegner C_{1-6} -alkyl,
 R^7 og R^8 betegner hydrogen, fenyl som eventuelt er substitueret med halogen, C_{1-4} -alkoxy eller C_{1-4} -alkyl; eller benzyl som eventuelt er substitueret med halogen, C_{1-4} -alkoxy eller C_{1-4} -alkyl,
- 25 $R^{7'}$ betegner hydrogen,
 $R^{8'}$ betegner C_{1-4} -alkyl som er substitueret med C_{3-7} -sykloalkyl, indanyl, fenyl, tienyl, furanyl, pyridinyl, naftyl, bifenyl, idet nevnte fenyl kan være substitueret med halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, CF_3 ,
 30 NO_2 , NH_2 , $N(C_{1-4}\text{-alkyl})_2$, SO_2CH_3 , $-O-CH_2-O$, SO_2NH_2 ,
- R^9 , R^{10} betegner hydrogen,
 R^{11} betegner fenyl eller tienyl som eventuelt er substitueret med halogen,
 R^{12} , R^{13} danner sammen med nitrogenatomet morfolinyl, og
 35 R^{14} betegner C_{1-6} -alkyl som eventuelt er substitueret med CO_2H , CO_2C_{1-6} -alkyl, halogen.
5. Forbindelser ifølge krav 1 eller 3,

karakteriseret ved at R^1 betegner C_{1-6} -alkyl som er substitueret med $-NR^7R^8$.

6. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2,

5 karakteriseret ved at disse er

6-fenyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 4H-naft[2,3-b]-2-metyl-3-amino-1,4-oksazin,
 4H-naft[1,2-b]-2-etyl-3-amino-1,4-oksazin,
 6,7-syklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 10 6,7-syklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 5,6-syklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 5,6-syklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 6,7-(metylendioksy)-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 6,7-(metylendioksy)-2-etyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 15 6-sykloheksyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 7-(1-morfolinyl)-2-metyl-3-amino-1,4-benzoksazin,
 2-etyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-
 oksazin,
 2-metyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-
 20 oksazin,
 3-metyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,1-b]-1,4-
 oksazin,
 3-etyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,1-b]-1,4-
 oksazin,
 25 2-metyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-
 tiazin,
 2-etyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-
 tiazin,
 6,7-syklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzotiazin,
 30 N-[(2-metyl-1,4-benzoksazin-3-amino-7-yl)-(2-tienyl)-
 karboksimidamid.

7. Forbindelser ifølge krav 1,

karakteriseret ved at disse er

35 6-((tien-2-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-
 benzoksazin-dihydroklorid,
 6-((4-metoksybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-
 benzoksazin-dihydroklorid,

6-((3-klorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-klorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

5 6-((4-pyridyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(benzylamino)-6,7-syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(benzylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((tien-2-yl)-metylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((tien-2-yl)-metylamino)-6,7-syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

15 6-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-(2-(benzylamino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

7-(3-klorbenzylamino)-6,7-syklohekseno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((3,4-diklorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

25 6-((2-klorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((2,4-diklorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((2,3-dimetylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((3-fluorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((indan-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

35 6-((indan-2-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((sykloheksylmetyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((3-metoksybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

5 6-((3-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

10 6-((4-sulfamoylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-metylsulfonylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

6-((4-fluorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid,

15 6-((4-dimetylaminobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-trihydroklorid,

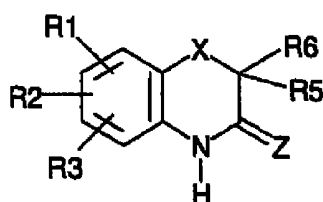
6-((2-fluorbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoksazin-dihydroklorid.

20 8. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en forbindelse ifølge krav 1-7 og én eller flere vanlige bærer- eller hjelpestoffer.

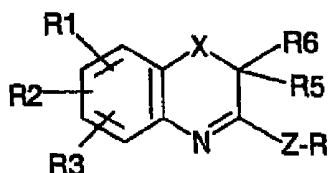
25 9. Anvendelse av forbindelsene ifølge krav 1-7 for fremstilling av et farmasøytisk preparat.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene ifølge krav 1-7,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formel II eller dens salt



IIa eller



IIb

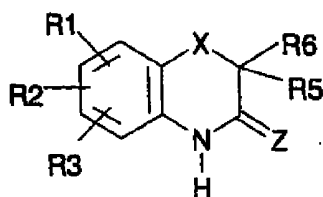
10 hvor

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 og X har de ovenfor angitte betydninger; Z betegner oksygen eller svovel; og R betegner C_{1-6} -alkyl; omsettes med ammoniakk eller primære eller sekundære aminer, idet tilstedeværende primære og sekundære aminogrupeer eventu-

15 elt intermediært beskyttes, og det oppnådde produkt om ønsket deretter acyleres, isomerer om ønsket separeres, eller et ønsket salt dannes.

11. Forbindelser,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r f o r m e l IIa:



IIa

hvor R^3 , R^5 , R^6 , X og Z har de ovenfor angitte betydninger, og

30 hvor R^1 og R^2 sammen med to tilstøtende karbonatomer danner en 5-, 6-, 7- eller 8-leddet ring, i hvilken 1 eller 2 CH_2 -grupper kan være erstattet med oksygen, og som kan være substituert med $-NR^7R^8$, $-NR^7'R^8'$ eller C_{1-4} -alkyl.

35 12. Forbindelser ifølge krav 1, 2 eller 4,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 betegner C_{1-6} -alkyl som er substituert med $-NR^7R^8$.