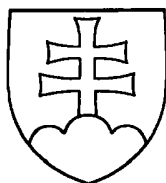


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 08.09.1998  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 197 40 386.7, 198 26 232.9  
(32) Dátum priority: 08.09.1997, 05.06.1998  
(33) Krajina priority: DE, DE  
(40) Dátum zverejnenia: 09.10.2000  
(86) Číslo PCT: PCT/DE98/02690, 08.09.1998

(21) Číslo dokumentu:

# 310-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07D 265/36  
C 07D 265/34  
C 07D 498/04  
C 07D 279/16  
C 07D 279/14  
C 07D 413/12  
C 07D 413/04  
C 07D 413/06  
A 61K 31/535  
A 61K 31/54  
//(C 07D 498/04,  
C 07D 317.00,  
C 07D 265 00)

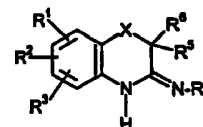
(71) Prihlasovateľ: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Hölscher Peter, Berlin, DE;  
Rehwinkel Hartmut, Berlin, DE;  
Jaroch Stefan, Berlin, DE;  
Suelzle Detlev, Berlin, DE;

(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu, spôsob ich výroby a ich použitie v liečivách

(57) Anotácia:  
Sú opísané deriváty benzoxazínu a benzotiazínu všeobecného vzorca (I), spôsob ich výroby a ich použitie v liečivách.



(I)

## DERIVÁTY BENZOXAZÍNU A BENZOTIAZÍNU, SPÔSOB ICH VÝROBY A ICH POUŽITIE V LIEČIVÁCH

### Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov benzoxazínu a benzotiazínu, spôsobu ich výroby a ich použitia v liečivách.

### Doterajší stav techniky

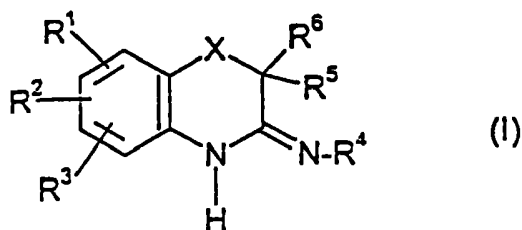
V ľudských bunkách existujú tri špecifické formy syntetáz oxidu dusnatého, ktoré prevádzajú arginín na oxid dusnatý a citrulín. Boli identifikované dve konštitutívne NO-syntetázy (NOS), ktoré sú prítomné ako od  $\text{Ca}^{++}$ /calmodulínu závislé enzýmy v mozgu (ncNOS alebo NOS 1), prípadne v endoteli (ecNOS alebo NOS 3). Treťou izoformou je indukovateľná NOS (iNOS alebo NOS 2), čo je od  $\text{Ca}^{++}$  nezávislý enzým a je indukovaný po aktivácii rôznych buniek endotoxínom.

NOS-inhibítory a najmä špecifické inhibítory NOS 1, NOS 2 alebo NOS 3 sú teda vhodné na terapiu rôznych ochorení, ktoré sú vyvolávané alebo zhoršované patologickými koncentráciami oxidu dusnatého v bunkách (Clin. Neuropharmac. 18, 1995, str. 482).

Ako NOS-inhibítory sú známe rôzne zlúčeniny. Napríklad sú popisované cyklické amidínové deriváty vo WO 96/14844. Zo žiadnej publikácie však nie je známe, že by benzoxazíny alebo benzotiazíny inhibovali syntetázu oxidu dusnatého.

### Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu teda sú deriváty benzoxazínu a benzotiazínu všeobecného vzorca I



a ich tautomérne a izomérne formy,

v ktorom

X znamená O, SO<sub>m</sub> alebo Se,

R<sup>1</sup> znamená nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxyskupinu, skupinu -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>, -NH-CS-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NH-CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-R<sup>14</sup>, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou -S-R<sup>9</sup>, -O-R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 heteroatómami, ako je kyslíkový atóm, dusíkový atóm alebo atóm síry, ktorá je prípadne substituovaná skupinou -OR<sup>9</sup> alebo SR<sup>9</sup>, atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, =NR<sup>7</sup>, =NOC-alkyl s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, =N-NH-aryl, fenylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry,

alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou CONH<sub>2</sub>, kyanoskupinou alebo fenylovou skupinou,

alkinylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou CONH<sub>2</sub>, kyanoskupinou alebo fenylovou skupinou alebo

cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^2$  znamená vodíkový atóm, alebo

$R^1$  a  $R^2$  tvoria spoločne s dvoma susednými uhlíkovými atómami päťčlenný, šesťčlenný, sedemčlenný alebo osemčlenný kruh, ktorý môže byť monocyklický alebo bicyklický, nasýtený alebo nenasýtený a jedna alebo dve  $CH_2$  – skupiny môžu byť nahradené kyslíkom alebo karbonylovou skupinou alebo jej derivátom a ktorý môže byť substituovaný skupinou  $-NR^7R^8$  alebo  $-NR^7R^8$  alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

$R^3$  znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo skupinu  $-S-R^9$  alebo  $-O-R^9$  alebo je rovnaký alebo rôzny s  $R^1$ ,

$R^4$  znamená vodíkový atóm alebo acylovú skupinu,

$R^5$  znamená vodíkový atóm,

$R^6$  znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktoré môžu byť substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, merkaptoskupinou, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, skupinou  $NR^{15}R^{16}$ , päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, fenylovou skupinou alebo cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^7$  a  $R^8$  znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^7$  znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, kyanoskupinou, alkylkarboxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle alebo karbonylovou skupinou,

$R^8$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami, indanylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, pričom arylové a heteroarylové zvyšky môžu byť substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v každom alkyle, skupinou  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$  alebo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , hydroxyskupinou alebo alkykarboxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle alebo indanylovú alebo 1,2,3,4-tetrahydro-naftylovú skupinu alebo

$R^7$  a  $R^8$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom päťčlenný až sedemčlenný nasýtený heterocyklus, ktorý obsahuje ďalší atóm kyslíka, dusíka alebo síry a môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo benzoylovou skupinou alebo tvorí nenasýtený päťčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje 1 až 3 dusíkové atómy a môže byť substituovaný fenylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu alebo hydroxyalkylovou skupinou,

$R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{15}$   $R^{16}$  znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

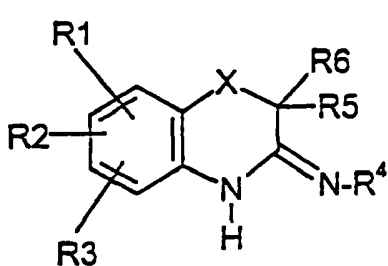
$R^{11}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, metylamínovú skupinu, kyanoamínovú skupinu, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou alebo päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 atómami dusíka, síry alebo kyslíka, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou,

m znamená číslo 0, 1 alebo 2,

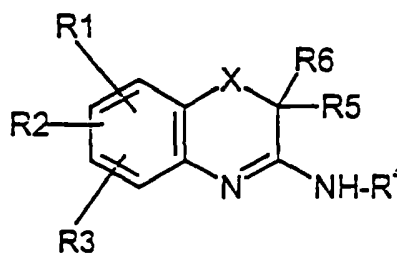
$R^{12}$  a  $R^{13}$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom nasýtený päťčlenný, šesťčlenný alebo sedemčlenný kruh, ktorý obsahuje ďalší atóm dusíka, kyslíka alebo síry a môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo benzoylovou skupinou, a

$R^{14}$  znamená vodíkový atóm, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú karboxyskupinou, alkylkarboxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu, skupinou  $NR^7R^8$ ,  $NR^{12}R^{13}$  alebo  $CONR^7R^8$  alebo fenylovou skupinou alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovou skupinou, kyanoskupinou, skupinou  $CONR^7R^8$  alebo alkylkarboxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu vyskytovať ako tautoméry, stereoizoméry alebo geometrické izoméry. Vynález zahŕňa tiež všetky možné izoméry, ako sú E- a Z-izoméry, S- a R-enantioméry, diastereoméry, racemáty a ich zmesi i tautomérne zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia a Ib



Ia



Ib

Fyziologicky prijateľné soli sa môžu tvoriť s anorganickými a organickými kyselinami, ako je napríklad kyselina šťaveľová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina fumarová, kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina vínna, kyselina fosforečná, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová a podobne.

Pre tvorbu solí zlúčenín s kyslými skupinami sú tiež vhodné anorganické alebo organické bázy, ktoré sú známe pre tvorbu fyziologicky prijateľných solí, napríklad hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a draselný, hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je hydroxid vápenatý, amoniak, amíny, ako je dietanolamín, trietanolamín, N-metylglukamín, tris-(hydroxymetyl)-metylamin a podobne.

Alkylová skupina znamená vždy priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok, ako je napríklad metylová, etylová, propylová, izopropylová, n-butylová, sek.-butylová, terc.-butylová, n-pentylová, sek.-pentylová, terc.-pentylová, neopentylová, n-hexylová, sek.-hexylová, heptylová a oktylová skupina, najmä alkylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

Alkenyloví a alkinyloví substituenti sú vždy priami alebo rozvetvení. Ako príklady možno uviesť vinylovú, 2-propenylovú, 1-propenylovú, 2-butenylovú, 1-butenylovú, 1-metyl-1-propenylovú, 2-metyl-2-propenylovú, 3-metyl-2-propenylovú, etinylovú, 1-propinylovú, 2-propinylovú, 1-butinylovú a 2-butinylovú skupinu.

Pod pojmom cykloalkylová skupina sa chápe cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová alebo cykloheptylová skupina.

Halogén znamená vždy atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

Pod pojmom arylová skupina sa chápe naftylová alebo fenylová skupina, ktoré môžu byť raz alebo niekoľkokrát substituované. Rovnako tak môžu byť fenylové a benzylové zvyšky  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^8$  substituované v ľubovoľnej polohe raz alebo niekoľkokrát, rovnako alebo rôzne.

Heteroarylový zvyšok môže obsahovať nakondenzovaný benzénový kruh a môže byť raz až trikrát, rovnako alebo rôzne substituovaný a môže byť viazaný cez heteroatóm alebo uhlíkový atóm. Napríklad sú vhodné päťčlenné a šesťčlenné heteroaromáty imidazol, indol, izooxazol, izotiazol, furán, oxadiazol, oxazol, pyrazín, pyridazín, pyrimidín, pyridín, pyrazol, pyrol, tetrazol, tiazol, triazol, tiofén, tiadiazol, benzimidazol, benzofurán, benzoxazol a izochinolíni. Ako výhodné možno uviesť pyridín, pyrol, tiofén, tiazol a imidazol.

Za výhodnú formu vyhotovenia pre  $R^{11}$  vo význame heteroarylovej skupiny možno pokladať tienylovú skupinu.

Ako nasýtené heterocyklény  $NR^{12}R^{13}$  a  $NR^7R^8$  je možné uviesť napríklad piperidín, pyrrolidín, morfolín, tiomorfolín, hexahydroazepín a piperazín. Heterocyklus môže byť raz až trikrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo prípadne halogén substituovanou fenylovou, benzylovou alebo benzoylovou skupinou. Ako príklady možno uviesť N-metylpiperazín, 2,6-dimetylmorfolín, fenypiperazín alebo 4-(4-fluórbenzoyl)-piperidín.

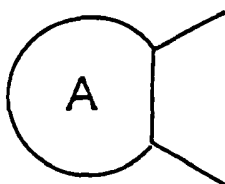
Keď tvorí  $NR^7R^8$  spoločne s dusíkovým atómom nenasýtený heterocyklus, tak je možné uviesť napríklad imidazol, pyrol, pyrazol, triazol, benzimidazol a indazol, ktoré môžu byť raz až dvakrát substituované fenylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu, obzvlášť chlóru alebo hydroxymetylovou skupinou.

Alkylový zvyšok  $R^8$  môže byť raz alebo dvakrát, rovnako alebo rôzne substituovaný. Keď znamená substituent alkylového zvyšku  $R^8$  heteroarylový zvyšok, tak sú vhodné pre  $R^{11}$  uvádzané heteroarylové zvyšky, ktoré však nemôžu byť pripojené cez dusíkový atóm.

Keď znamená  $R^8$  indanylovú alebo 1,2,3,4-tetrahydraftylovú skupinu, tak môže byť tento zvyšok pripojený v polohe 1- alebo 2-.

Substituent  $R^6$  znamená výhodne alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná a obzvlášť znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami.

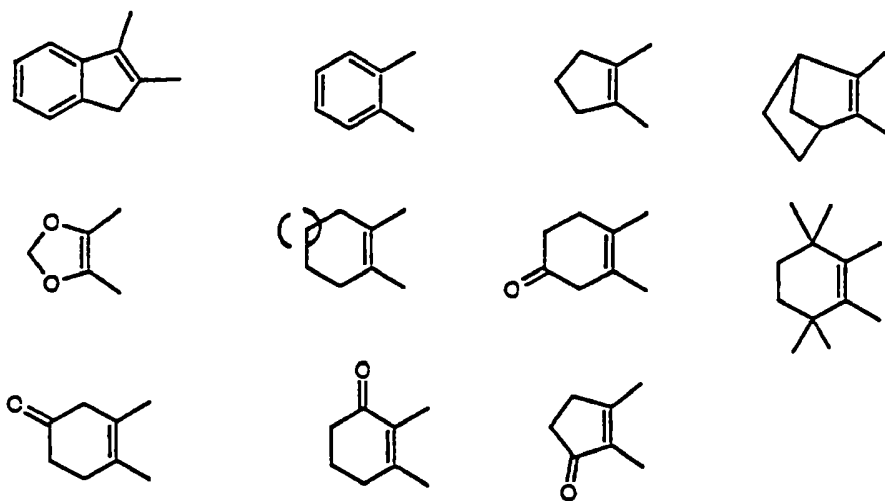
Keď tvoria  $R^1$  a  $R^2$  spoločne s dvoma susednými uhlíkovými atómami päťčlenný, šesťčlenný, sedemčlenný alebo osemčlenný kruh, tak môže byť tento v polohe 5,6 alebo 6,7 alebo 7,8 benzoxazínu, prípadne benzotiazínu a má vzorec



v ktorom:

A znamená nasýtený alebo nenasýtený alkylénový zvyšok s 3 až 8 uhlíkovými atómami, ktorý môže byť raz až štyrikrát, rovnako alebo rôzne substituovaný skupinami  $-NR^7R^8$  alebo  $-NR^{7'}R^{8'}$  alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami a u ktorého môžu byť 1 alebo 2 skupiny  $C_2H_2$  nahradené kyslíkom, karbonylovou skupinou alebo jej derivátom a pričom alkylénový zvyšok môže obsahovať nakondenzovaný benzénový zvyšok, ako je napríklad indán alebo sa môže vyskytovať ako bicyklus, ako je napríklad bicykloheptán.

Ako štruktúry skupiny A je možné napríklad uviesť:



Ako karbonylové deriváty sú vhodné napríklad skupina  $=NOH$ ,  $=N-O$ -alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, skupina  $=NH-NH_2$  alebo  $=N-NH$ -fenylová skupina. Výhodne sú spojené dva susedné uhlíkové atómy aromátu s alkylénom s 1 až 6 uhlíkovými atómami na trojčlenný až osemčlenný nenasýtený kruh, ktorý môže byť substituovaný v ľubovoľnej polohe.

Acylový zvyšok  $R^4$  sa odvodzuje obzvlášť od priamych alebo rozvetvených alifatických karboxylových kyselín s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

ako je napríklad kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina maslová, kyselina trimetyloctová alebo kyselina kaprónová alebo od známych benzénsulfónových kyselín, ktoré môžu byť substituované atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako i od alkánsulfónových kyselín s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako je napríklad kyselina metánsulfónová alebo od kyseliny p-toluénsulfónovej.

Výhodné významy pre X sú S a O a pre  $R^3$  vodíkový atóm.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín podľa predloženého vynálezu na výrobu liečiv na ošetrovanie ochorení, ktoré sú vyvolávané účinkom oxidu dusnatého v patologických koncentráciách. K tomu sa pripočítajú neurodegeneratívne ochorenia, inflamatorické ochorenia, autoimunitné ochorenia a ochorenia srdcového krvného obehu.

Napríklad je možné uviesť cerebrálnu ischémiu, hypoxiu a ďalšie neurodegeneratívne ochorenia, ktoré sa vyskytujú v spojení so zápalmi, ako je skleróza multiplex, amyotropná laterálna skleróza a porovnateľné sklerotické ochorenia, Parkinsonova choroba, Huntingtonova chorea, Korksakovova psychóza, epilepsia, zvracanie, stres, poruchy spánku, schizofrénia, depresia, migrény, hypoglykémia a demencia, ako je napríklad Alzheimerova choroba, HIV-demencia a presenilná demencia.

Ďalej sú vhodné na ošetrovanie ochorení srdcového obehového systému a na ošetrovanie autoimunitných a/alebo inflamatorických ochorení ako je hypotenzia, ARDS (adult respiratory distress syndrome), sepsa alebo septický šok, reumatoidná artritída alebo osteoartritída, od inzulínu závislý diabetes mellitus (DDM), zápalových ochorení panvy/čriev (bowel disease), meningitídy, glomerulonefritídy, akútnych a chronických ochorení pečene, ochorení odmietaním (napríklad alogénna transplantácia srdca, obličiek alebo pečene) alebo zápalové ochorenia kože, ako je psoriáza a podobne. Na základe svojho profilu účinku sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu veľmi dobre vhodné pre inhibíciu neuronálnej NOS.

Na použitie zlúčenín podľa predloženého vynálezu ako liečiv sa tieto prevádzajú do formy farmaceutických preparátov, ktoré okrem účinnej látky obsahujú nosiče, pomocné látky a/alebo prísady, vhodné na enterálnu alebo parenterálnu aplikáciu. Aplikácia sa môže vykonávať orálne alebo sublinguálne ako pevná látka vo forme kapsúl alebo tabletiiek alebo ako kvapalina vo forme roztokov, suspenzií, elixírov, aerosolov alebo emulzií alebo rektálne vo forme čípkov alebo vo forme prípadne tiež subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne použiteľných injekčných roztokov alebo topicky alebo intratekálne. Ako pomocné látky pre požadované liečivé prípravky sú vhodné odborníkom známe inertné organické a anorganické nosné materiály, ako je napríklad voda, želatína, arabská guma, mliečny cukor, škrob, stearát horečnatý, mastenec, rastlinné oleje, polyalkylénglykoly a podobne. Prípadne môžu byť obsiahnuté okrem toho tiež konzervačné látky, stabilizačné prostriedky, zmáčadlá, emulgátory, soli na zmenu osmotického tlaku alebo pufre.

Na parenterálnu aplikáciu sú vhodné obzvlášť injekčné roztoky alebo suspenzie, obzvlášť vodné roztoky aktívnych zlúčenín v polyhydroxyetoxylovanom ricínovom oleji.

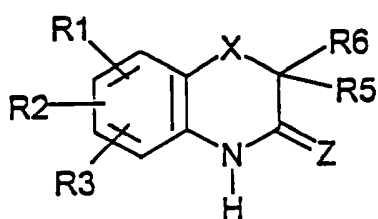
Ako nosné systémy sa môžu použiť tiež povrchovo aktívne pomocné látky, ako sú soli žľčových kyselín alebo živočíšne alebo rastlinné fosfolipidy alebo ich zmesi, ako i lipozómy alebo ich súčasti.

Na orálnu aplikáciu sú obzvlášť vhodné tabletky, dražé alebo kapsule s mastencom a/alebo uhľovodíkovým nosičom alebo spojivom, ako je napríklad laktóza, kukuričný alebo zemiakový škrob. Podávanie sa môže vykonávať tiež v kvapalnej forme, napríklad ako šťava, do ktorej sa prípadne pridáva sladidlo.

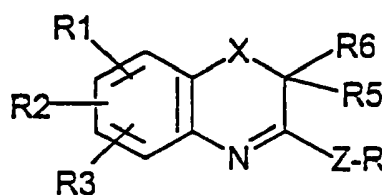
Dávkovanie účinných látok sa mení podľa spôsobu aplikácie, veku a hmotnosti pacienta, druhu a závažnosti ošetrovaného ochorenia a podobných faktorov. Denná dávka je 1 až 2 000 mg a výhodne 20 až 500 mg, pričom táto dávka sa môže podávať ako jednorazovo aplikovaná dávka alebo ako rozdelená na dve alebo viacero denných dávok.

NOS-inhibičný účinok zlúčenín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí sa môže stanoviť podľa metódy Bredta a Syndera (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989), 86, 9030 – 9033).

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IIa alebo jej soľ všeobecného vzorca IIb



IIa



IIb

v ktorých majú  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a X vyššie uvedený význam,

Z znamená kyslík alebo síru a

R znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

s amoniakom alebo primárnym alebo sekundárnym amínom, pričom prítomné primárne a sekundárne aminoskupiny sú prípadne intermediárne chránené a podľa potreby sa produkt potom acyluje, delia sa izoméry alebo sa tvoria soli.

Reakcia s amoniakom prebieha za tlaku v autokláve pri nízkych teplotách ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) alebo miešaním v amoniakom nasýtenom metylalkohole pri teplote miestnosti. Výhodne sa nechajú reagovať tiolaktámy. Keď sa nechajú reagovať amíny, tak sa vyrobí z laktámu alebo tiolaktámu najprv imínéter alebo iminotioéter ako medziprodukt (napríklad s metyljodidom alebo metylsulfátom) a tento sa po izolácii alebo bez izolácie nechá reagovať so zodpovedajúcimi amínmi alebo ich soľami.

Ako ochranné skupiny aminoskupín sú vhodné napríklad karbamáty, ako je terc.-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl alebo acetyl.

Na predstupňoch sa podľa potreby sulfidy oxidujú, estery zmydelňujú, kyseliny esterifikujú, hydroxyskupiny éterifikujú alebo acylujú, amíny acylujú, alkylujú, diazotujú, halogenujú, zavádza sa nitroskupina alebo sa redukujú, nechajú sa reagovať s izokyanátmi alebo izotiokyanátmi, oddeľujú sa izoméry alebo sa tvoria soli.

Zmydelnenie esterovej skupiny sa môže vykonávať bázicky alebo kyslo tak, že sa pri teplote miestnosti alebo pri zvýšenej teplote až k teplote varu reakčnej zmesi hydrolyzuje za prítomnosti hydroxidov alkalických kovov v etylalkohole alebo iných alkoholoch alebo pomocou kyselín, ako je napríklad kyselina chlorovodíková a prípadne sa soli aminobenzoxazínov alebo aminotiazínov ďalej spracovávajú.

Esterifikácia karboxylovej skupiny sa vykonáva známym spôsobom diazometánom alebo zodpovedajúcim alkoholom v kyseline alebo za prítomnosti aktivovaného derivátu kyseliny. Ako aktivované deriváty kyselín prichádzajú do úvahy napríklad chloridy, imidazolidy alebo anhydridy kyselín.

Redukcia esterovej skupiny na alkohol sa vykonáva známym spôsobom pomocou DiBAH vo vhodnom rozpúšťadle pri nízkych teplotách. Reduktívna aminácia benzaldehydu amínom za prídavku bórhydridu dáva benzylické amíny.

Dodatočne sa môže elektrofilnou aromatickou substitúciou zaviesť nitroskupina alebo halogén, najmä bróm. Pri tom vznikajúce zmesi sa môžu deliť bežným spôsobom, tiež pomocou HPLC. Keď sa tu vyskytuje nitril, môže sa tento pomocou známych spôsobov zmydelniť alebo sa môže previesť na zodpovedajúci amín, tetrazol alebo amidoxim alebo sa reakciou so substituovanými anilínmi alebo amínmi prevedie na substituovaný amidín.

Úspešne sa používa Friedel - Craftsova acylácia u laktámov typu  $\text{R}_2\text{NCO}$  potom sa môže selektívne laktám previesť na tiolaktám.

Redukcia nitroskupiny alebo prípadne kyanoskupiny na aminoskupinu sa vykonáva katalyticky v polárnych rozpúšťadlách pri teplote miestnosti alebo pri zvýšenej teplote za tlaku vodíka. Ako katalyzátory sú vhodné kovy, ako je

Raneyov nikel alebo katalyzátory na báze vzácnych kovov, ako je paládium alebo platina, prípadne za prítomnosti síranu bárnateho, alebo na nosičoch. Namiesto vodíka sa môže tiež známym spôsobom použiť mravčan amónny alebo kyselina mravčia. Rovnako tak sa môžu použiť redukčné činidlá, ako je chlorid cínatý alebo chlorid titanitý, ako i komplexné kovové hydridy, eventuálne za prítomnosti solí ťažkých kovov. Môže byť výhodné pred redukciou zaviesť esterovú skupinu. Pre nitroskupiny sa osvedčila redukcia zinkom alebo železom v kyseline octovej.

Keď sa požaduje jednoduchá alebo viacnásobná alkylácia aminoskupiny alebo CH-kyslej pozície uhlíka, tak sa môže alkylovať bežnými metódami, napríklad pomocou alkyhalogenidov. Prípadne je potrebná ochrana laktámovej skupiny ako aniónu dvoma ekvivalentmi bázy alebo vhodnou ochrannou skupinou.

Acylácia aminoskupiny sa vykonáva bežným spôsobom, napríklad halogenidom kyseliny alebo anhydridom kyseliny, prípadne za prítomnosti bázy.

Zavedenie halogénov chlóru, brómu alebo jódu cez aminoskupinu sa môže napríklad vykonávať podľa Sandmayera tak, že sa diamóniové soli, vytvorené intermediárne pomocou dusitanov, nechajú reagovať s chloridom meďným alebo bromidom meďným za prítomnosti zodpovedajúcej kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina bromovodíková alebo s jodidom draselným.

Benzylalkoholy sa dajú previesť bežným spôsobom pomocou metánsulfonylchloridu na zodpovedajúce benzyhalogenidy.

Zavedenie nitroskupiny sa vykonáva radom známych nitračných metód. Napríklad sa môže nitrovať pomocou nitrátov alebo nitróniumtetrafluoroborátu v inertných rozpúšťadlách, ako sú halogenované uhľovodíky alebo v sulfolane alebo ľadovej kyseline octovej. Možné je tiež zavedenie napríklad nitračnou kyselinou vo vode alebo koncentrovanej kyseline sírovej ako rozpúšťadla pri teplote v rozmedzí  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Zmesi izomérov sa môžu deliť pomocou bežných metód, ako je napríklad kryštalizácia, chromatografia alebo tvorba solí, na enantioméry, prípadne E/Z-izoméry. Enantioméry sa môžu získať tiež chromatografiou na chirálnych fázach, ako i stereoselektívnou syntézou.

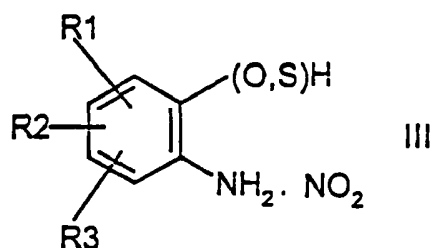
Výroba solí sa vykonáva bežným spôsobom tak, že sa roztok zlúčeniny všeobecného vzorca I zmieša s ekvivalentným množstvom alebo s prebytkom kyseliny, ktorá je prípadne v roztoku, načo sa zrazenina oddelí alebo sa roztok spracuje bežným spôsobom.

Hoci výroba východiskových zlúčenín nie je popísaná, sú tieto známe a komerčne dostupné alebo sú vyrobiteľné analogicky ako známe zlúčeniny alebo pomocou tu popísaných postupov.

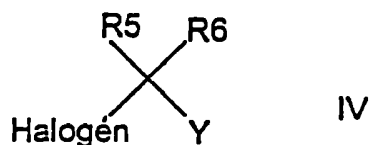
Nukleofilná substitúcia benzyhalogenidov so sekundárnymi amínmi poskytuje korešpondujúce benzylamíny.

Tiolaktámy všeobecného vzorca IIa ( $Z = S$ ) sa získajú napríklad z laktámov so sýrnikom fosforečným ( $P_4S_{10}$ ) alebo Lawssonovým činidlom (2,4-bis-(4-metoxyfenyl)-1,3,2,4-ditiafosfetán-2,4-disulfid) vo vhodných rozpúšťadlách a zlúčeniny všeobecného vzorca IIb sa môžu napríklad získať reakciou s Meerweinovým činidlom (trimetyloxóniumtetrafluoroborát).

Výroba zlúčenín všeobecného vzorca IIa môže prebiehať napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca III



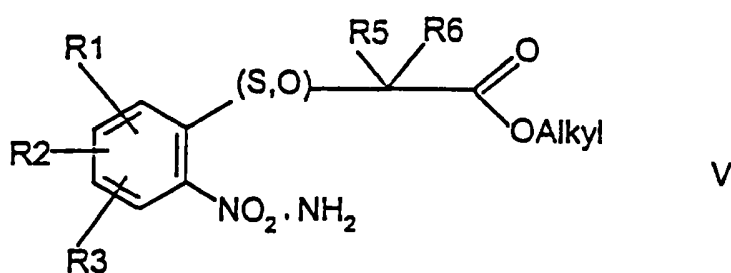
v ktorom majú  $R^1$  až  $R^3$  vyššie uvedený význam, nechá reagovať a prípadne reductívne cyklizuje so zlúčeninou všeobecného vzorca IV



v ktorom majú  $R^5$  a  $R^6$  vyššie uvedený význam a

Y znamená reaktívnu karboxylovú skupinu, ako je halogenid kyseliny, nitril alebo ester karboxylovej kyseliny,

alebo tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca V



reduktívne cyklizuje.

Aromatické tioly typu III sa získajú okrem iného postupmi popísanými v Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2888 a v tu uvedenej literatúre prevedením zodpovedajúcich dimetylaminothiokarbamátov.

Zavedenie substituentov  $R^1$  až  $R^3$  sa môže vykonávať v stupni zlúčenín vzorcov III alebo II.

Na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca II s  $R^1$  vo význame alkylového zvyšku, substituovaného  $NR^7R^8$  alebo pokiaľ  $R^1$  a  $R^2$  spoločne znamenajú kruh, substituovaný  $NR^7R^8$ , môže sa aldehyd alebo ketón zodpovedajúceho 1,4-benzoxazín-3-tiónu, prípadne 1,4-benzotiazín-3-tiónu reduktívne aminovať. Keď sa požaduje zavedenie heteroarylového zvyšku  $NR^7R^8$ , tak sa môže zodpovedajúci halogénderivát nukleofilne substituovať. Keď je prítomná primárna alebo sekundárna aminoskupina, tak môže byť výhodné tieto intermediárne chrániť, napríklad zavedením terc.-butoxykarbonylovej skupiny, ktorá sa po vytvorení amidínu bežným spôsobom odštiepi.

Nové zlúčeniny boli charakterizované jednou alebo viacerými z nasledujúcich metód: teplota topenia, hmotová spektroskopia, infračervená spektroskopia, nukleárna magnetická rezonančná spektroskopia (NMR). NMR spektrá sa merajú pomocou prístroja Bruker 300 MHz, (deuterizované) rozpúšťadlá sú uvádzané pod skratkami  $\text{CDCl}_3$  (chloroform), DMSO (dimetylsulfoxid). Posuny sú uvádzané v delta a ppm. Tu znamená: br (široký signál), m (multiplett, viacero signálov), s (singulett), d (dublett), dd (poppeldublett, atď.), tr (triplett), q (quartett), H (vodíkové protóny), J (kopulačná konštanta). Ďalej znamená: THF (tetrahydrofurán), DMF (N,N-dimetylformamid), MeOH (metylalkohol), EE (etylacetát), ml (mililiter), RT (teplota miestnosti). Všetky rozpúšťadlá sú kvality p.a., ak nie je uvedené inak. Všetky reakcie sa vykonávajú pod atmosférou inertného plynu, jedná sa o vodné roztoky. Teploty topenia sa uvádzajú v stupňoch Celzia a nie sú korigované.

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca IIa, v ktorom majú  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^6$ , X a Z vyššie uvedený význam a

$\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  tvoria s dvoma susednými uhlíkovými atómami päťčlenný, šesťčlenný, sedemčlenný alebo osemčlenný kruh, v ktorom A znamená nasýtený alebo nenasýtený alkylénový zvyšok s 3 až 8 uhlíkovými atómami, u ktorého môže byť jedna alebo dve  $\text{CH}_2$ -skupiny nahradené karbonylovou skupinou alebo jej derivátom.

Sú to cenné medziprodukty na výrobu farmakologicky účinných látok. Premena medziproduktov na účinné látky sa vykonáva pomocou vyššie popísaných spôsobov.

V nasledujúcom je napríklad popísané získavanie niektorých predstupňov, medziproduktov a produktov.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Východiskové zlúčeniny (1)

**A) 6-chlór-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón**

7,52 g 2-amino-4-chlór-5-nitrofenolu sa pridá k zmesi 1,6 g hydridu sodného v 60 ml dimetylformamidu a zmieša sa s 1,1 ekvivalentmi etylesteru kyseliny D,L-2-brómpropiónovej v 20 ml tetrahydrofuránu pri teplote 5 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 4 hodiny, načo sa vleje do vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa oddelí, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 1,7 g surového produktu, ktorý sa prekryštalizuje z izopropyléteru. Výťažok je 72 %.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10,85 (br, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,60 (q, 1H), 1,51 (d, 3H).

Podľa spôsobu, uvedeného tu v odseku B) sa dajú vyrobiť enantioméne čisté zlúčeniny, ktoré sa môžu použiť v ďalších reakciách.

Rovnakým spôsobom sa vyrobí:

**8-chlór-6-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón**

Výťažok je 51 %.

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

**B) 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón**

4,5 g 3-amino-4-hydroxybifenyly sa zmieša v 34 ml dimetylformamidu s 3,5 ml etylesteru kyseliny D,L-2-brómpropiónovej (1,1 ekvivalentu) a so 4,48 g uhličitanu draselného a reakčná zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote 70 °C. Potom sa vleje do vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 1,7 g surového produktu, ktorý sa prekryštalizuje z izopropylalkoholu.

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

Rovnakým spôsobom sa vyrobí:

**6-benzyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón**

5-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

7-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-nitro-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón

7-nitro-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-kyano-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-trifluórmetyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón a

9-H-fluoreno-[2,3-b]-2-metyl-1,4-oxazín-3-ón

z 3-amino-2-hydroxyfluorénu.

1H-naft[2,1-b]-3-metyl-1,4-oxazín-2-ón a

1H-naft[2,1-b]-3-etyl-1,4-oxazín-2-ón

z 1-aminonaft-2-olu.

4H-naft[2,3-b]-2-metyl-1,4-oxazín-3-ón

4H-naft[2,3-b]-2-etyl-1,4-oxazín-3-ón

4H-naft[2,3-b]-2H-1,4-oxazín-3-ón

4H-naft[2,3-b]-2-propyl-1,4-oxazín-3-ón

z 3-aminonaft-2-olu.

4H-naft[1,2-b]-2-metyl-1,4-oxazín-3-ón a

## 4H-naft[1,2-b]-2-etyl-1,4-oxazín-3-ón

z 2-amino-1-naftolu alebo redukciou 2-nitro-1-naftolu.

## C) 6-(imidazol-1-yl)-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

485 mg 6-chlór-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ónu sa mieša so 136 mg imidazolu a 332 mg uhličitanu draselného v 15 ml dimetylformamidu za prídavku práškovitej medi počas 6 hodín pri teplote 180 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi etylesterom kyseliny octovej, extrahuje sa soľankou a organická fáza sa vysuší. Surový produkt sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie s etylesterom kyseliny octovej za prídavku etylalkoholu. Získa sa takto 88 mg produktu.

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

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

14,8 g 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftolu sa nitruje so 4,35 ml dýmavej kyseliny dusičnej v 100 ml ľadovej kyseliny octovej, pričom vnútorná teplota by nemala prestúpiť 10 °C. Po jednej hodine sa reakčná zmes vleje do ľadovej vody, extrahuje sa dichlórmetánom a potom etylesterom kyseliny octovej a spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia a zahustia. Po stĺpcovej chromatografii za použitia zmesi hexán/etylacetát sa získajú dva regioizoméry vždy v 25 % výťažku, ako i 5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dinitro-2-naftol. Metóda, uvádzaná v Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2896, poskytuje podobné výsledky.

Rovnakým spôsobom sa vyrabia:

6-nitro-5-indanol, ako i 4-nitro-5-indanol z 5-indanolu v spolu 57 % výťažku. Zlúčeniny sa spoločne alkylujú, ako je popísané v postupe B) a cyklizujú, ako je popísané v príklade G) a až potom sa produkty tejto reakcie delia.

## 5-hydroxy-6-nitro-benzo-1,3-dioxol

Vyrobí sa rovnako ako je popísané v J. Org. Chem. 1959, 24, 327.

V Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap. 1974, 9, str. 26, je popísaná výroba 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalénu, ktorý sa nitruje vyššie uvedeným spôsobom. Chromatograficky sa rozdelí zmes nitrozlúčenín a získa sa 5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metano-3-nitronaft-2-ol.

Z 5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-olu sa získa 5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-naft-2-ol.

#### E) 6-nitro-5-metoxy-indán-1-ón

0,81 g 5-metoxy-indán-1-ónu sa nitruje pomocou 1,33 g dusičnanu meďnatého v 7,5 ml acetánhydridu pri teplote miestnosti. Po 3 hodinách sa reakčná zmes vleje do vody, extrahuje sa niekoľkokrát etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu a potom soľankou, vysuší sa a zahustí. Po stĺpcovej chromatografii za použitia systému hexán/etylacetát sa získajú dva regioizoméry, pričom sa získa 6-nitro-5-metoxyindán-1-ón v 38 % výťažku.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,19 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,21 (dd, 2H), 2,75 (dd, 2H).

Rovnakým spôsobom sa získa:

5-nitro-6-metoxy-indán-1-ón

7-nitro-6-metoxy-2-tetralón

6-nitro-7-metoxy-2-tetralón

7-nitro-6-metoxy-1-tetralón

Metoxyzlúčeniny sa štiepia známym spôsobom pomocou bromovodíka alebo chloridu lítneho v dimetylformamide na substituované hydroxyaromáty.

#### F) Etylester kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoxy)-propiónovej

Alkyluje sa 5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftol podľa všeobecného predpisu, uvedeného v príklade A) pomocou etylesteru kyseliny D,L-

brómpropiónovej. Po stĺpcovej chromatografii za použitia systému hexán/etylacetát sa získa nitrozlučenina vo 43 % výťažku.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,60 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,77 (q, 1H), 4,2 (q, 2H), 2,74 a 1,8 (m, 4H), 1,59 (d, 3H), 1,25 (tr, 3H).

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

etylexer kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoxy)-propiónovej

etylexer kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoxy)-maslovej

etylexer kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoxy)-maslovej

etylexer kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoxy)-octovej

etylexer kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoxy)-octovej

etylexer kyseliny 2-(2-nitro-4,5-metyléndioxy-fenoxy)-propiónovej

etylexer kyseliny 2-(6-nitro-5-indanoxy)-propiónovej a

etylexer kyseliny 2-(4-nitro-5-indanoxy)-propiónovej

etylexer kyseliny 2-(6-nitro-5-indanoxy)-maslovej a

etylexer kyseliny 2-(4-nitro-5-indanoxy)-maslovej

etylexer kyseliny 2-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoxy)-propiónovej

etylexer kyseliny 2-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoxy)-propiónovej

etylexer kyseliny 2-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-nitro-2-naftoxy)-propiónovej

etylexer kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metano-3-nitro-2-naftoxy)-propiónovej

etylexer kyseliny 2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoxy)-propiónovej a

etylexer kyseliny 2-(1-keto-6-nitro-5-indanoxy)-propiónovej.

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

V zmesi 10 ml ľadovej kyseliny octovej a 1,25 ml vody sa rozpustí etylexer kyseliny 2-(5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-naftoxy)-propiónovej a po

častiach sa zmieša s 960 mg práškovitého železa. Po zahriatí sa reakčná zmes ochladí, vleje sa do vody, vytvorené kryštály sa odsajú a premyjú sa vodou. Potom sa znova rozpustia v etylestere kyseliny octovej, organická fáza sa premyje soľankou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 740 mg produktu, čo zodpovedá výťažku 81 %.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,61 (br, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,61 (q, 1H), 2,68 a 1,75 (m, 4H), 1,56 (d, 3H).

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

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

3-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,1-b]-1,4-oxazín-2(1H)-ón

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

6,7-cyklopenteno-2-metyl-benzoxazín-3-ón

6,7-cyklopenteno-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón

5,6-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

5,6-cyklopenteno-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6,7-(metyléndioxy)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6,7-(metyléndioxy)-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-cyklohexyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

7-(1-morfolinyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

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

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

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

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

6-keto-6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

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

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

5,6,7,8-tetrahydro-[2-(N,N-dimethylaminotiokarbamoyl)oxy]-3-nitronaftalén sa syntetizuje podľa predpisu v Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2888 a tu uvedenej literatúry z 5,6,7,8-tetrahydro-3-nitronaft-2-olu a N,N-dimethylaminotiokarbamoyl-chloridu.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,48 a 3,39 (s, 3H), 2,85 a 1,85 (m, 4H).

Nasledujúci prešmyk pri teplote 180 °C poskytuje 5,6,7,8-tetrahydro-[2-(N,N-dimethylaminokarbamoyl)tiol]-3-nitronaftalén. Výťažok je 80 %. Z toho sa získa po redukcii lítiumalumíniumhydridom 5,6,7,8-tetrahydro-3-aminonaftalén-2-tiol, ktorý sa použije ako surový produkt.

Rovnakým spôsobom sa získa:

6-aminoindán-5-tiol.

Podľa postupu B) sa syntetizuje z týchto analogicky:

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

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

6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzotiazín-3-ón

6,7-cyklopenteno-2-etyl-1,4-benzotiazín-3-ón.

Z korešpondujúcich komerčne dostupných aminotiofenolov sa ďalej touto metódou získa:

6-trifluórmetyl-2-metyl-1,4-benzotiazín-3-ón

6-trifluórmetyl-2-etyl-1,4-benzotiazín-3-ón

6-trifluórmetyl-2-propyl-1,4-benzotiazín-3-ón.

## I) 2-nitro-4,5-(pentametylén)fenol

Roztok 3,2 g (20 mmól) 4,5-(pentametylén)-fenolu (V. Prelog, L. Ruzicka, O. Metzler, Helv. Chim. Acta 1947, 30, 1883) v 40 ml ľadovej kyseliny octovej sa zmieša s 1,3 g (20 mmól) 100 % kyseliny dusičnej a mieša sa počas 1,5

hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom zriedi vodou a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustia. Po stĺpcovej chromatografii na silikageli za použitia systému hexán/dietyléter sa získa 1,83 g produktu, čo zodpovedá 48 % teórie.

Analogicky sa vyrobí:

4,5-(hexametylén)-2-nitrofenol (41 % teórie).

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (m, 4H), 1,60 – 1,78 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

J) Etylester kyseliny 2-[2-nitro-4,5-(pentametylén)fenoxy]-propiónovej

K roztoku 1,71 g (8,25 mmól) 2-nitro-4,5-(pentametylén)fenolu a 2,16 g (8,25 mmól) trifenyľfosfinu v 55 ml tetrahydrofuránu sa pridá roztok 1,3 ml (8,25 mmól) dietylésteru kyseliny azodikarboxylovej a 1,46 ml (12,4 mmól) etylésteru kyseliny mliečnej v 15 ml tetrahydrofuránu. Po trojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá ďalších 1,08 g (4,13 mmól) trifenyľfosfinu, 0,65 ml (4,13 mmól) dietylésteru kyseliny azodikarboxylovej a 0,73 ml (6,19 mmól) etylésteru kyseliny mliečnej. Po dvoch hodinách sa reakčná zmes zriedi etylésterom kyseliny octovej (200 ml), premyje sa vodou (2 x 40 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustí. Po stĺpcovej chromatografii na silikageli za použitia systému hexán/dietyléter sa získa 2,27 g produktu, čo zodpovedá 90 % teórie.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (t, 3H), 1,63 (m, 4H), 1,67 (d, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 4,22 (q, 2H), 4,80 (q, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H).

Analogicky sa získa:

etyléster kyseliny 2-[4,5-(hexametylén)-2-nitrofenoxy]-propiónovej (86 % teórie).

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (t, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,60 – 1,72 (m, 4H), 1,68 (d, 3H), 2,73 (m, 4H), 4,21 (qd, 2H), 4,82 (q, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H).

J2) 2-metyl-6,7-pentametylén-1,4-dihydrobenzoxazín-3-ón

Suspenzia 2,20 g (7,2 mmól) etylesteru kyseliny 2-[2-nitro-4,5-(pentametylén) fenoxyl]-propiónovej, 5,94 g (90,0 mmól) zinku a 1,8 g chloridu amónneho v 400 ml zmesi THF-etanol-voda (1 : 3 : 2) sa mieša počas 18 hodín pri teplote miestnosti, načo sa vsádzka prefiltruje a filtrát sa vo vákuu zahusť. Po stĺpcovej chromatografii na silikageli za použitia systému hexán/dietyléter sa získa 1,53 g produktu, čo zodpovedá 93 % teórie.

T.t. = 215 °C.

Analogicky sa získa:

6,7-hexametylén-2-metyl-1,4-dihydrobenzoxazín-3-ón (73 % teórie).

T.t. = 194 – 195 °C.

J3) 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3(4H)-ón

13,3 g chloridu hlinitého sa po kvapkách zmieša s 2,2 g dimetylformamidu, pridá sa 1,63 g 2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu a potom opatrne jeden ekvivalent propionylchloridu, načo sa reakčná zmes mieša pri teplote 70 °C. Po 3 hodinách sa zmes vleje do ľadovej vody, okyslí sa, vytvorené kryštály sa premyjú vodou, vyberú sa do etylesteru kyseliny octovej a táto fáza sa znova premyje vodou. Po vysušení a zahustení sa získa produkt v 89 % výťažku.

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

Rovnakým spôsobom sa vyrabia:

6-(styrylkarboxy)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón

6-(3-karboxy-propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón

6-(4-etoxykarbonyl-butyryl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón a

6-(2-chlóracetyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón.

K) 6-(1-hydroxyprop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón

6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón (1,1 g) sa mieša s polovicou ekvivalentu natriumbórhydridu v 30 ml zmesi etylalkoholu a

tetrahydrofuránu 1 : 1 počas 3 hodín pri teplote miestnosti, načo sa reakčná zmes vleje do vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa oddelí, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto produkt v 95 % výťažku.

Kvôli reakcii na tión a amidín sa zvyčajným spôsobom chráni karbinol ako silyléter, ktorý sa u konečného produktu odštiepi.

#### L) 6-bróm-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón

V 56 ml ľadovej kyseliny octovej sa predchladí 6 g 2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu pri teplote 0 °C a po kvapkách sa zmieša s 1,9 ml brómu v 19 ml ľadovej kyseliny octovej, reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa ďalších 8 hodín. Zmes sa potom vleje do vody, vytvorené kryštály sa odsajú a premyjú sa vodou. Získa sa takto 9,3 g surového produktu, ktorý sa prekryštalizuje zo zmesi etylalkoholu a vody. Ako vedľajší produkt sa získa 7-bróm-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón. Alternatívne je možno popísaným spôsobom nechať reagovať tiež 4-bróm-2-aminofenol.

#### M) 6-(2-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón

315 mg 6-bróm-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu v 4 ml dimetylformamidu sa zmieša s 0,2 g kyseliny 2-tiofénboronovej a 150 mg tetrakis-trifenyľfosfín-paládia (0) a 340 mg hydrogénuhličitanu sodného (rozpustených v 4 ml vody) a mieša sa nejakú dobu pri teplote 100 °C. Produkt sa zriedi etylesterom kyseliny octovej, trikrát sa extrahuje vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Surový produkt sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 33 % čistého produktu.

Rovnakým spôsobom sa získa:

6-(3-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón a

6-(3-pyridyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón

z 3-pyridyldietylboránu a

6-(styryl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ón z trans-styrolboronovej kyseliny.

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

726 mg 6-bróm-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu v 1,5 ml trietylanilínu sa mieša s 0,267 g akrylamidu a 8 mg paládium-II-acetátu a 46 mg tri-orto-toluyl-fosfínu počas jednej hodiny pri teplote 100 °C. Získaný produkt sa vyberie do metylalkoholu a čistí sa pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia systému etylalkohol/etylacetát, pričom sa dosiahne výťažok 36 %.

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

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

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

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

**P) Zo 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu sa získa s O-metylhydroxy-amín-hydrochloridom**

2-metyl-6-([1-metoxylimino]-prop-1-yl)-1,4-benzoxazín-3-ón.

**Q) Zo 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu sa syntetizuje s tolylsulfonyl-chloridom v pyridíne tozylát karbinolu, nechá sa reagovať s azidom sodným v dimetylsulfoxide a redukuje sa chloridom cínatým na 2-metyl-6-(1-aminoprop-1-yl)-1,4-benzoxazín-3-ón.**

**R) Zo 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu sa dá získať s metylmagnéziumbromidom v dobrom výťažku 2-metyl-6-(1-metyl-1-hydroxy-prop-1-yl)-1,4-benzoxazín-3-ón, ktorý sa éterifikuje s terc.-butyl-dimetylsilylchloridom.**

**S) 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión**

1,62 g 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ónu sa zahrieva s 0,5 g sírnika fosforečného v 6 ml pyridínu p.a.. Produkt sa zriedi vodou, trikrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje soľankou a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Surový produkt zodpovedá 100 % výťažku. Čistý produkt sa získa po stĺpcovej chromatografii za použitia zmesi hexán/etylacetát.

Rovnakým spôsobom sa získa:

- 6-chlór-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 8-chlór-6-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6-benzyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 5-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 7-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6-nitro-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6-bróm-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión
- 7-nitro-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6-kyano-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6-trifluórmetyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 9-H-fluoreno-[2,3-b]-2-metyl-1,4-oxazín-3-tión
- 1H-naft[2,1-b]-3-metyl-1,4-benzoxazín-2-tión
- 1H-naft[2,1-b]-3-etyl-1,4-benzoxazín-2-tión
- 4H-naft[2,3-b]-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 4H-naft[2,3-b]-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 4H-naft[2,3-b]-1,4-benzoxazín-3-tión
- 4H-naft[2,3-b]-2-propyl-1,4-oxazín-3-tión
- 4H-naft[1,2-b]-2-metyl-1,4-oxazín-3-tión
- 4H-naft[1,2-b]-2-etyl-1,4-oxazín-3-tión
- 6-(imidazol-1-yl)-7-nitro-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión
- 6,7-cyklopenteno-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión

5,6-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión  
5,6-cyklopenteno-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión  
6,7-(metyléndioxy)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión  
6,7-(metyléndioxy)-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión  
6-cyklohexyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión  
7-(1-morfolinyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión  
2-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-oxazín-3(4H)-tión  
2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-oxazín-3(4H)-tión  
3-metyl-6,7,8,9-tetrahydronaft[2,1-b]-1,4-oxazín-2(1H)-tión  
3-etyl-6,7,8,9-tetrahydronaft[2,1-b]-1,4-oxazín-2(1H)-tión  
2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-nafto[2,3-b]-1,4-tiazín-3(4H)-tión  
2-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-nafto[2,3-b]-1,4-tiazín-3(4H)-tión  
6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzotiazín-3-tión  
6,7-cyklopenteno-2-etyl-1,4-benzotiazín-3-tión  
6-trifluórmetyl-2-metyl-1,4-benzotiazín-3-tión  
6-trifluórmetyl-2-etyl-1,4-benzotiazín-3-tión  
6-trifluórmetyl-2-propyl-1,4-benzotiazín-3-tión  
6-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oxazín-3(4H)-tión  
7-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oxazín-3(4H)-tión  
8-keto-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-1,4-oxazín-3(4H)-tión  
2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-6,9-metano-naft-1,4-oxazín-3(4H)-tión  
6-keto-6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión  
6,6,9,9-tetrametyl-6,7,8,9-tetrahydro-naft-[2,3-b]-1,4-oxazín-3(4H)-tión  
3-[2-metyl-3-tio-1,4-benzoxazín-6-yl]-akrylamid

3-[2-metyl-3-tio-1,4-benzoxazín-6-yl]-akrylonitril

6-(2-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(3-tienyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(3-pyridyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(styryl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(styrylkarboxy)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(3-karboxy-propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(4-etoxykarbonyl-butyryl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

6-(2-chlóracetyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-tión

S1) 2-metyl-6,7-pentametylén-1,4-dihydrobenzoxazín-3-tión

Roztok 0,41 g (1,8 mmól) 2-metyl-6,7-pentametylén-1,4-dihydrobenzoxazín-3-ónu v 40 ml dimetyléteru sa zmieša s 0,78 g (1,9 mmól) Lawssonovho reagens a po päťhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa vsádzka vo vákuu zahustí. Po stĺpcovej chromatografii na silikageli za použitia systému hexán/dietyléter sa získa 0,27 g produktu (63 % teórie).

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,52 – 1,70 (m, 4H), 1,61 (d, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 4,98 (q, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 9,83 (br s, 1H).

Analogicky sa získa:

6,7-hexametylén-2-metyl-1,4-dihydrobenzoxazín-3-tión vo výťažku (83 % teórie).

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (m, 4H), 1,55 – 1,73 (m, 4H), 1,63 (d, 3H), 2,69 (t, 4H), 4,98 (q, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 9,64 (br s, 1H).

T) 6-amino-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión

1 g 6-nitro-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tiónu sa rozpustí v 7,6 ml ľadovej kyseliny octovej a 1 ml vody a zmieša sa s 950 mg práškovitého železa. Po jednej hodine pri teplote miestnosti sa zmes vleje do vody, vytvorené kryštály

sa odsajú, znova sa rozpustia v etylestere kyseliny octovej a roztok sa premyje soľankou do neutrálnej reakcie. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Po stĺpcovej chromatografii za použitia systému hexán/etylacetát sa získa 811 mg produktu:

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

5-amino-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión

5-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión

6-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión

7-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión.

U) N-[(2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl)-fenylkarboximidamid hydrojodid

K 150 mg 6-amino-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tiónu v 3 ml izopropanolu sa pridá 201 mg S-metyltio-benzamid hydrojodidu a reakčná zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Získaný surový produkt sa môže zahustiť a použiť pre následné reakcie.

Rovnakým spôsobom sa vyrobia (čiastočne ako hydrochloridy):

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl]-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-2,4-dichlór-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-2,4-dichlór-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl]-2,4-dichlór-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl]-2,4-dichlór-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-7-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tión-6-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

V) 2-etyl-6-(1-pyrol)-1,4-benzoxazín-3-tión

K 100 mg 6-amino-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tiónu v 1 ml kyseliny octovej sa pridá jeden ekvivalent 2,5-dimetyltetrahydrofuránu a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom vleje do roztoku uhličitanu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje do neutrálnej reakcie, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 77 mg produktu, ktorý sa používa ďalej.

W) N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tio-6-yl]-fenyľmočovina

K 150 mg 6-amino-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-tiónu v 2 ml tetrahydrofuránu sa pridá nepatrný prebytok fenyľizokyanátu a mieša sa pri teplote ľadového kúpeľa počas 4 hodín. Získaný surový produkt sa môže zahustiť a použiť pre následné reakcie.

Rovnakým spôsobom sa za použitia izokyanátov, prípadne izotiokyanátov, vyrobia:

N-6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-fenyľtiomočovina

N-6-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-fenyľmočovina

N-6-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-fenyľtiomočovina

N-6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-cyklohexyľmočovina

N-6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-2-metyl-4-chlór-fenyľmočovina

N-6-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-2-chlór-fenyľmočovina

N-7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-fenyľtiomočovina

N-7-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoxazinyľ) -N-fenyľmočovina

N-7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxaziny) -N-fenylmočovina

N-7-(2-metyl-3-tio-1,4-benzoxaziny) -N-fenyltiomočovina

N-7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxaziny) -N-cyklohexylmočovina

N-7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxaziny) -N-2-metyl-4-chlórfenylmočovina

N-7-(2-etyl-3-tio-1,4-benzoxaziny) -N-2-chlórfenylmočovina

### **Príklad 1**

**6-fenyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

1,7 g 6-fenyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tiónu sa mieša v 10 ml nasýteného roztoku amoniaku v metylalkohole (komerčne dostupný) a po 2 dňoch pri teplote miestnosti sa po zahustení získa 100 % surového produktu. Produkt sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia systému hexán/etylacetát a získa sa v 59 % výťažku.

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 7,58 (m, 2H), 7,42 (dd, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,7 (br, NH), 4,71 (q, 1H), 1,32 (d, 3H).

Rovnakým spôsobom sa vyrobí:

**6-chlór-7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 7,53 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,82 (q, 1H), 1,33 (d, 3).

**6-metyltio-7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

**6-metoxo-7-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

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

**8-chlór-6-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

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

**6-benzyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

**5-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

**6-nitro-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín**

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

6-nitro-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín

7-nitro-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín

6-kyano-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín

6-trifluórmetyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín

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

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

1H-naft[2,1-b]etyl-3-amino-1,4-oxazín

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

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

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

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

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

6,7-cyklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,5 (br, NH), 4,59 (q, 1H), 2,75 (m, 4H), 1,95 (pentett, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,25 (d, 3H).

6,7-cyklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 6,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,34 (dd, 1H), 2,8 (m, 4H), 2,05 (pentett, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,05 (tr, 3H).

5,6-cyklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín

5,6-cyklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín

6,7-(metyléndioxy)-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 6,5 (br, NH), 6,5 (2 x s, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,55 (q, 1H), 1,25 (d, 3H).

6,7-(metyléndioxy)-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín

6-cyklohexyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 6,6 (br, NH), 6,7 (m, 3H), 4,41 (q, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,8 – 1,1 (m, 12H), 0,92 (tr, 3H).

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

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

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

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6,75 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,59 (q, 1H), 2,7 a 1,8 (m, 4H), 1,50 (d, 3H).

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

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

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

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

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

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

3-amino-6-keto-6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín

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

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

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

3-amino-2-metyl-6,7-pentametylén-1,4-(2H)benzoxazín

0,23 g (0,93 mmól) (2R)-2-metyl-6,7-pentametylén-1,4-dihydrobenzoxazín-3-tiónu sa rozpustí v 20 ml metanolického roztoku amoniaku, po 5 hodinách sa vsádzka zahustí a získaný zvyšok sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikageli za použitia etylesteru kyseliny octovej ako eluačného činidla, pričom sa získa 0,20 g produktu (95 % teória).

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,48 (d, 3H), 1,53 – 1,71 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 4,57 (q, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,78 (s, 1H).

Analogicky sa získa:

3-amino-6,7-hexametylén-2-metyl-1,4-(2H)benzoxazín vo výťažku 57 % teória.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (m, 4H), 1,47 (d, 3H), 1,63 (m, 4H), 2,66 (t, 4H), 4,57 (q, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,77 (s, 1H).

6,7-cyklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzotiazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 6,6 (br, NH), 7,01 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,45 (q, 1H), 2,8 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,13 (d, 3H).

6,7-cyklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzotiazín

6-trifluórmetyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzotiazín

6-trifluórmetyl-2-etyl-3-amino-1,4-benzotiazín

6-trifluórmetyl-2-propyl-3-amino-1,4-benzotiazín

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 6,6 (br, NH), 7,72 (m), 7,61 (d), 7,10 (dd), 6,8 (d), 6,42 (d), 6,32 (m, 1H), 4,63 (q, 1H), 1,31 (d, 3H).

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-4-metyl-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-fenylkarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-fenylkarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-fenyلكarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-fenyلكarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-2,4-dichlór-fenyلكarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-2,4-dichlór-fenyلكarboximidamid

N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-2,4-dichlór-fenyلكarboximidamid

N-[2-etyl-1,4-benzoxazín-3-amino-6-yl]-2,4-dichlór-fenyلكarboximidamid  
hydrochlorid

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

N-6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenyl-močovina

N-6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenylytio-močovina

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

N-6-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenyl-močovina

N-6-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenylytio-močovina

N-6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-cyklohexyl-močovina

N-6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-2-metyl-4-chlór-fenyl-močovina

N-6-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-2-chlór-fenyl-močovina

N-7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenyl-močovina

N-7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenylytio-močovina

N-7-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenyl-močovina

N-7-(2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-fenylytio-močovina

N-7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-cyklohexyl-močovina

N-7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-2-metyl-4-chlór-fenyl-močovina

N-7-(2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazinylyl)-N-2-chlór-fenyl-močovina

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

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,3 – 7,0 (m, 6H), 4,55 (q, 1H), 1,52 (d, 3H).

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

3-[2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín-6-yl]-akrylamid

3-[2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín-6-yl]-akrylnitril

2-metyl-3-amino-6-(3-pyrido)-1,4-benzoxazín

2-metyl-3-amino-6-(1-pyroló)-1,4-benzoxazín

6-(propionyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 6,8 (br, NH), 7,5 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,77 (q, 1H), 2,95 (tr, 2H), 1,33 (d, 3H), 1,11 (tr, 3H).

6-(styrylkarboxy)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(3-karboxy-propionyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(4-etoxykarbonyl-butryl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(2-chlóracetyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

2-metyl-3-amino-6-(1-hydroxyprop-1-yl)-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,0 (d), 6,91 (dd), 6,82 (d, 1H), 4,60 (q, 1H), 4,52 (tr, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 0,9 (tr, 3H).

2-metyl-3-amino-6-([1-metoxymino]-prop-1-yl)-1,4-benzoxazín

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

2-metyl-3-amino-6-(1-metyl-1-hydroxy-prop-1-yl)-1,4-benzoxazín.

## Východiskové zlúčeniny (2)

4-hydroxy-3-nitrobenzaldehyd-etylénacetal

25 g 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehydu sa v toluéne zmieša s 1,1 ekvivalentom etylénglykolu a 370 mg kyseliny p-toluénsulfónovej a reakčná

zmes sa zahrieva k varu počas 4 hodín na odlučovači vody. Zmes sa potom vleje do roztoku hydrogénuhličitanu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje soľankou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 23,6 g surového produktu, ktorý je vhodný pre ďalšie reakcie.

Etylester kyseliny 2-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-nitrofenoxy)-propiónovej

23 g 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehyd-etylénacetalu sa rozpustí v 150 ml dimetylformamidu a k tomuto roztoku sa pridá 20,6 g uhličitanu draselného, ako i 1,1 ekvivalentu etylesteru kyseliny D,L-2-brómpropiónovej v 20 ml tetrahydrofuránu pri teplote 5 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 14 hodín, vleje sa do vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa oddelí, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 42 g produktu, ktorý sa prekryštalizuje, pričom výtazok je kvantitatívny.

Analogicky sa vyrobia:

etylester kyseliny 2-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-nitrofenoxy)-maslovej a

etylester kyseliny 2-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-nitrofenoxy)-pentánovej.

6-formyl-2-metyl-2H-1,4-benzoxazín-3-ón

K 34 g etylesteru kyseliny 2-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-nitrofenoxy)-propiónovej v 360 ml ľadovej kyseliny octovej s 80 ml vody za chladenia na ľadovom kúpeli sa pridá po častiach 28,8 g práškovitého železa. Reakčná zmes sa zahreje, načo sa po 2 hodinách vleje do 1 l vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje soľankou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 20,3 g hnedavej pevnej látky.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,9 (1H, aldehyd), 9,36 (br, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,80 (q, 1H), 1,64 (d, 3H).

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

6-formyl-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón a

6-formyl-2-propyl-1,4-benzoxazín-3-ón.

**2-metyl-3-oxo-6-(2-nitro-etenyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín**

10 g (52,31 mmól) [2-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín-6-yl]karb-aldehydu sa v 37 ml ľadovej kyseliny octovej zahrieva k varu pod spätným chladičom s 10 ml nitrometánu a 3,71 g octanu amónneho počas 2 hodín. Reakčná zmes sa potom vleje do vody a vyzrážaný produkt sa odsaje, premyje sa vodou do neutrálnej reakcie a po usušení sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom stupni (výťažok 93 %).

**2-metyl-3-oxo-6-(2-amino-etyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín**

2 g (8,5 mmól) 2-metyl-3-oxo-6-(2-nitro-etenyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa zmieša s 80 ml kyseliny octovej a 1,6 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a po prídavku 200 mg oxidu platičitého sa v autokláve redukuje. Katalyzátor sa potom odsaje a vsádzka sa za vákua odparí do sucha. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému izopropylalkohol/amoniak, pričom sa získa 923,5 mg (52,4 %) požadovanej zlúčeniny.

**6-((tién-2-yl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón**

V 4 ml zmesi metanolu a tetrahydrofuránu sa rozpustí 193 mg 6-formyl-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ónu a zmieša sa so 113 mg 2-(aminometyl)-tiofénu, načo sa reakčná zmes mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa pridá 0,6 ekvivalentu borohydridu draselného. Po troch hodinách pri teplote miestnosti sa zmes vleje do vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje soľankou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zahustí sa. Získa sa takto 248 mg (86 %) surového produktu, ktorý je opatrený ochrannou skupinou.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,4 (br, 1H), 6,8 – 7,3 (6H), 4,64 (q, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,59 (d, 3H).

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

**6-((tién-3-yl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón****6-(benzylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón**

6-((4-metoxybenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((3-chlórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((2-chlór-6-fluórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-chlórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((3,4-dichlórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((2-chlórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((2,4-dichlórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((2,3-dimetylbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((3-fluórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((indán-1-yl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((indán-2-yl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((cyklohexylmetyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((difenylmetyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((3-metoxybenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((3-nitrobenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-nitrobenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-sulfamoylbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-metylsulfonylbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-fluórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-dimetylaminobenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((3,4-metyléndioxybenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((2-fluórbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-metylbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
6-((4-pyridyl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-((3-pyridyl)-methylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-((2-furyl)-methylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-((naft-1-yl)-methylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-((3-trifluórmetylbenzyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-((tién-2-yl)-methylaminometyl)-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-((benzylaminometyl)-2-etyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-((tién-2-yl)-methylaminometyl)-2-propyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-((benzylaminometyl)-2-propyl-1,4-benzoxazín-3-ón

Zodpovedajúcim spôsobom sa získa:

Zo 6-(propionyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu:

6-(1-(benzylamino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón  
 6-(1-(tién-2-yl)-methylamino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón.

Zo 6-(2-ketoprop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-(4H)-ónu:

6-(2-(benzylamino)-prop-1-yl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón.

Zo 6-oxo-6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ónu (DE 197 40 386.7) sa získa:

6-(benzylamino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón a

6-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

a analogicky sa získa ketón 6-oxo-6,7-cyklohexeno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ónu:

6-(benzylamino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón a

6-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón,

analogicky vzniká z ketónu 7-oxo-6,7-cyklohexeno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón, ktorý bol vyrobený ako 6-oxo-6,7-cyklohexeno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón zo 6-metoxo-2-tetralónu, 7-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón,

2-metyl-3-oxo-6-[2-(3-chlórbenzylamino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

915 mg (4,437 mmól) 2-metyl-3-oxo-6-(2-amino-etyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa rozpustí v 16 ml zmesi metylalkoholu a tetrahydrofuránu (4 : 1). Po prídavku 623,7 mg (4,437 mmól) 3-chlórbenzaldehydu sa vsádzka mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti, načo sa po častiach pridá 91,1 mg (2,408 mmól) natriumbórhydridu a mieša sa ďalšie 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom vleje do 50 ml vody, po trojnásobnej extrakcii etylesterom kyseliny octovej sa spojené organické extrakty premyjú soľankou, vysušia sa a rozpúšťadlo sa odparí. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému etylacetát /metylalkohol a produkt sa získa vo výťažku 584 mg (39,8 %).

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

Produkt sa získa reakciou 6-((tién-2-yl)-metylaminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ónu (245 mg) v 5 ml dichlórmetánu za prídavku 0,177 ml trietylamínu a 223 mg terc.-butyldikarbonátu. Po 12 hodinách pri teplote miestnosti sa reakcia skončí, reakčná zmes sa zriedi dichlórmetánom, premyje sa roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom soľankou a organická fáza sa vysuší a zahustí. Po stĺpcovej chromatografii za použitia systému hexán/etylacetát sa získa 211 mg produktu.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8 (br, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,88 (br, 2H), 6,7 (br, 1H), 4,62 (q, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 1,55 (m, 9H plus 3H).

Rovnakým spôsobom sa získa:

6-((tién-3-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-(benzyl-((terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-metoxybenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón

- 6-((3-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((2-chlór-6-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((4-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((3,4-dichlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((2-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((2,4-dichlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((2,3-dimetylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((3-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((indán-1-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((indán-2-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((cyklohexylmetyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón

6-((difenylmetyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((3-metoxibenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((3-nitrobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-nitrobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-sulfamoylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-metylsulfonylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-dimetylaminobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((3,4-metyléndioxybenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((2-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-metylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((4-pyridyl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

- 6-((3-pyridyl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((2-furyl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((naft-1-yl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((3-trifluórmetylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-  
-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-(3-chlórbenzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-(3-chlórbenzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 7-(3-chlórbenzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-(2-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-  
1,4-benzoxazín-3-ón
- 6-(1-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-(1-((tién-2-yl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-etyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-propyl-

1,4-benzoxazín-3-ón

2-metyl-3-oxo-6-[2-(3-chlórbenzyl-terc.-butyloxykarbonylamino)-etyl]-

-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

550 mg (1,623 mmól) 2-metyl-3-oxo-6-[2-(3-chlórbenzylamino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu v 10 ml absolútneho dichlórmetánu sa zmieša so 425,2 mg di-terc.-butyldikarbonátu a 243,3 mg trietylamínu. Po trojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa vsádzka zriedi dichlórmetánom a potom sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a soľankou. Po vysušení organickej fázy sa rozpúšťadlo odstráni a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému etylacetát/hexán. Výťažok je 742,6 mg (> 100 %).

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

K 200 mg 6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-ónu v 15 ml dimetoxyetánu sa pridá pri teplote miestnosti 2,75 mg Lawessonovho reagens a mieša sa počas 4 hodín. Po zahustení a stĺpcovej chromatografii za použitia systému hexán/etylacetát sa získa 151 mg produktu.

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,4 (br, 1H), 6,7 – 7,3 (6H), 5,01 (q, 1H), 4,5 (s br, 2H), 4,35 (s br, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,6 (d, 3H).

MS: 404 m/e (M<sup>+</sup>).

Rovnakým spôsobom sa vyrabia:

6-((tién-3-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-metoxybenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((2-chlór-6-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3,4-dichlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((2-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((2,4-dichlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((2,3-dimetylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((indán-1-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((indán-2-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((cyklohexylmetyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((difenylmetyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3-metoxibenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3-nitrobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-nitrobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-sulfamoylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-metylsulfonylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-dimetylaminobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3,4-metyléndioxybenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((2-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-metylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((4-pyridyl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3-pyridyl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((2-furyl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((naft-1-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((3-trifluórmetylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(3-chlórbenzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(3-chlórbenzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

7-(3-chlórbenzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(2-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(1-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-(1-((tién-2-yl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-2-metyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-etyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-propyl-

1,4-benzoxazín-3-tión

2-metyl-6-[2-(3-chlórbenzyl-terc.-butyloxykarbonylamino)-etyl]-

3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín-3-tión

730,6 mg (1,696 mmól) 2-metyl-3-oxo-6-[2-(3-chlórbenzyl-terc.-butyloxykarbonylamino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa v 8 ml pyridínu zmieša so 201,1 mg (0,607 mmól) sírnika fosforečného a zahrieva sa počas 4 hodiny k varu pod spätným chladičom. Rozpúšťadlo sa potom odparí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému etylacetát/hexán. Výťažok je 439,3 mg (58 %).

## Príklad 2

6-((tién-2-yl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-

1,4-benzoxazín

148 mg 6-((tién-2-yl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-2-metyl-1,4-benzoxazín-3-tiónu v 70 ml nasýteného roztoku amoniaku v metylalkohole (komerčne dostupný) sa mieša počas jedného dňa pri teplote miestnosti, pričom sa po zahustení získa surový produkt. Tento produkt sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia etylesteru kyseliny octovej a dosiahne sa 88 % výťažok.

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 7,42 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,7 (m, 3H), 4,64 (q, 1H), 4,45 (s br, 2H), 4,23 (s br, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (d, 3H).

MS: 387 m/e (M+).

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

6-((tién-3-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (MeOH): 7,07 – 7,23 (m, 5H), 6,75 (1H), 6,64 (2H), 4,61 (q, 1H), 4,3 (s br, 2H), 4,2 (s br, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, 3H).

6-((4-metoxibenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,2 (m, 2H), 6,9 – 6,75 (m, 4H), 4,62 (q, 1H), 4,2 – 4,4 (m br, 4H), 3,80 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,49 (d, 3H).

MS: 411 m/e (M+).

6-((3-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((2-chlór-6-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-metylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-pyridyl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((3-pyridyl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((2-furyl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((naft-1-yl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((3-trifluórmetylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((3,4-dichlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((2-chlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((2,4-dichlórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((2,3-dimetylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((3-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((indán-1-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((indán-2-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((cyklohexylmetyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((difenylmetyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((3-metoxybenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((3-nitrobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-nitrobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-sulfamoylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-metylsulfonylbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((4-dimetilaminobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((3,4-metyléndioxybenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((2-fluórbenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

Zo 6-((4-nitrobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-2-metyl-1,4-benz-oxazín-3-tiónu po redukcii

6-((4-aminobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl]-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 7,1 – 7,33 (m, 4H), 6,4 – 6,7 (m, 3H), 4,6 (q, 1H), 4,45 (s br, 2H), 4,0 (s br, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,24 (d, 3H).

6-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

[<sup>1</sup>H]-NMR (MeOH): 7,05 – 7,21 (m, 5H), 6,6 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,55 (q, 1H), 4,5 (s br, 4H), 2,5 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,27 (m, 12H).

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(3-chlórbenzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(3-chlórbenzyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

7-(3-chlórbenzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(2-(benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-(1-(benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

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

6-(1-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)amino)-prop-1-yl)-3-amino-

2-metyl-1,4-benzoxazín

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-3-amino-

2-etyl-1,4-benzoxazín

6-((tién-2-yl)-metyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-3-amino-

2-propyl-1,4-benzoxazín

2-metyl-3-amino-6-[2-(3-chlórbenzyl-terc.-butyloxykarbonylamino)-

-etyl]-2H-1,4-benzoxazín

430 mg (0,962 mmól) 2-metyl-6-[2-(3-chlórbenzyl-terc.-butyloxykarbonylamino)-etyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín-3-tiónu sa zmieša s 10 ml roztoku amoniaku v metylalkohole (7n) a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa potom odparí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému dichlórmetán/izopropylalkohol. Výťažok je 218 mg (52,9 %).

### Príklad 3

6-((tién-2-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

28 mg 6-((tién-2-yl)-metyl(terc.-butyloxykarbonyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazínu sa v 2 ml dioxanu mieša s 0,6 ml 4 n kyseliny chlorovodíkovej. Po 12 hodinách sa reakčná zmes zriedi etylesterom kyseliny octovej, vytvorené kryštály sa odsajú, premyjú sa malým množstvom etylesteru

kyseliny octovej a vo vákuu sa usušia. Získa sa takto 20,4 mg produktu, čo zodpovedá výťažku 79 %.

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

Rovnakým spôsobom sa vyrobia:

6-((tién-3-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-(benzylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-metoxybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

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

6-((3-chlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((2-chlór-6-fluórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-chlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-metylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-pyridyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 9,6 (breit), 8,83 (br, 2H), 8,05 (br, 2H), 7,1 – 7,55 (m, 3H), 5,40 (q, 1H), 4,39 (s br, 2H), 4,2 (s br, 2H), 1,51 (d, 3H).

6-((3-pyridyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((2-furyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((naft-1-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((3-trifluórmetylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((3,4-dichlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((2-chlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((2,4-dichlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((2,3-dimetylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((3-fluórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((indán-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((indán-2-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((cyklohexylmetyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((difenylmetyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((3-metoxibenzy)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((3-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-sulfamoylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-metylsulfonylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-fluórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-dimetylaminobenzy)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín trihydrochlorid

6-((3,4-metyléndioxybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((2-fluórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-aminobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín trihydrochlorid

6-(benzylamino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

[<sup>1</sup>H]-NMR (MeOH): 7,4 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 5,12 (q, 1H), 4,2 (s br, 2H), 4,9 (1H), 3,2, 3,0, 2,65 a 2,4 (m, 1H), 1,47 (d, 3H).

6-(benzylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

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

6-((tién-2-yl)-metylamino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 9,6 (breit), 7,67 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,32 (q, 1H), 4,75 (br, 1H), 4,4 (br, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,9 (m, 1), 2,32 – 2,5 (m, 2H), 1,5 (d, 3H).

6-((tién-2-yl)-metylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

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

6-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-(2-(benzylamino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

7-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

dihydrochlorid

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

dihydrochlorid

6-(1-((tién-2-yl)-metyl-amino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín

dihydrochlorid

6-((tién-2-yl)-metyl-aminometyl)-3-amino-2-etyl-1,4-benzoxazín

dihydrochlorid

6-((tién-2-yl)-metyl-aminometyl)-3-amino-2-propyl-1,4-benzoxazín

dihydrochlorid

2-metyl-3-amino-6-[2-(3-chlórbenzylamino)-etyl-2H-1,4-benzoxazín

dihydrochlorid

203,9 mg (0,474 mmól) 2-metyl-3-amino-6-[2-(3-chlórbenzyl-terc.-butyloxy-karbonylamino)-etyl-2H-1,4-benzoxazínu sa zmieša so 7 ml roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dioxane (4M) a mieša sa počastri hodiny pri teplote miestnosti. Vyvrážený produkt sa odsaje a premyje sa toluénom a dichlórmetánom. Po usušení za vákua olejovej vývevy sa získa 163,3 mg (85,5 %) požadovaného produktu vo forme dihydrochloridu.

#### **Príklad 4**

##### **a) Metylester kyseliny 4-hydroxy-3-amino-benzoovej**

25 g (126,8 mmól) metylesteru kyseliny 3-nitro-4-hydroxybenzoovej sa rozpustí v zmesi 1120 ml etylalkoholu a 460 ml tetrahydrofuránu a po prídavku 104,7 g (1,6 mól) práškového zinku a 31,7 g (592,5 mmól) chloridu amónneho, rozpustených v 215 ml vody, sa vsádzka mieša počas 75 minút pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa odsaje cez filter zo sklených vlákien a bohato sa premyje etylesterom kyseliny octovej. Po odparení filtrátu do sucha sa získaný zvyšok vyberie do 1500 ml etylesteru kyseliny octovej, organická fáza sa

dvakrát premyje vždy 150 ml soľanky, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa takto 28,1 g surového produktu. Z druhej vsádzky rovnakej veľkosti sa získa 26,5 g.

Oba surové produkty sa spoločne chromatografujú na stĺpci silikagelu za použitia systému hexán/etylacetát.

Výťažok metylesteru kyseliny 4-hydroxy-3-amino-benzoovej je 31,3 g (73,9 %).

T.t. = 141 až 149 °C.

b) (±)-2-metyl-3-oxo-6-(metoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

3,71 g (154,6 mmól) natriumhydridu (vo forme 60 % suspenzie) sa rozmieša v 340 ml dimetylformamidu a k tejto suspenzii sa pri teplote 0 °C prikvapká v priebehu 25 minút 15,5 g (92,7 mmól) metylesteru kyseliny 4-hydroxy-3-amino-benzoovej, rozpustených v 170 ml dimetylformamidu. Po jednogodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá 135 ml tetrahydrofuránu a opäť sa pri teplote 0 °C prikvapká v priebehu 10 minút 16,78 g (92,6 mmól) etylesteru kyseliny (±)-2-brómpropiónovej, rozpustených v 340 ml dimetylformamidu, načo sa reakčná zmes mieša počas 15 hodín pri teplote miestnosti a počas 2 hodiny pri teplote 40 až 45 °C. Hoci je ešte prítomný východiskový materiál, reakčná zmes sa spracováva. Reakčná zmes sa opatrne zmieša s 25 ml vody, krátko sa premieša a zahustí sa do sucha. Vykoná sa reakcia druhej vsádzky s identickými použitými vsádzkami. Získané zvyšky oboch vsádzok sa vyberú do etylesteru kyseliny octovej, pričom vypadne časť produktu, ktorá sa odsaje. Filtrát sa znova odparí a spracuje sa malým množstvom etylesteru kyseliny octovej, pričom sa opäť vyzráža produkt. Nakoniec sa filtrát chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát.

Celkový výťažok metylesteru kyseliny (±)-2-metyl-3-oxo-6-(metoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín-6-karboxylovej je 19,33 g (50,8 %).

T.t. = 164 až 167 °C.

## c) (±)-2-metyl-3-oxo-6-hydroxymetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

10,3 g (46,6 mmól) (±)-2-metyl-3-oxo-6-(metoxykarbonyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa rozpustí v 164 ml tetrahydrofuránu a po prídavku 330 ml toluénu sa roztok ochladí na teplotu  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pri tejto teplote sa v priebehu 30 minút prikvapká 144,2 ml 20 % roztoku DIBAH v toluéne, pričom dôjde k zmene sfarbenia zo žltého na oranžové. Po 45-minútovom miešaní pri teplote  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  sa pri tejto teplote prikvapká 31 ml izopropylalkoholu a pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  68 ml vody. Po 150-minútovom silnom miešaní pri teplote miestnosti sa vzniknutá zrazenina odsaje, premyje sa tetrahydrofuránom a filtrát sa odparí. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému metylénchlorid/etylalkohol.

Celkom sa získa 5,09 g (56,6 %) požadovaného alkoholu s teplotou topenia 149 až  $154\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

## d) (±)-2-metyl-3-oxo-6-chlórmetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

4,59 g (23,8 mmól) (±)-2-metyl-3-oxo-6-hydroxymetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa po rozpustení v 900 ml metylénchloridu zmieša s 5,53 g (54,6 mmól) trietylamínu. Pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  sa prikvapká 4,08 g (35,6 mmól) chloridu kyseliny metánsulfónovej a vsádzka sa potom mieša pri teplote miestnosti počas 5 hodín. Potom sa pridá ďalších 3,8 ml trietylamínu a 1,4 ml chloridu kyseliny metánsulfónovej a ešte sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti. Časť metylénchloridu (600 ml) sa oddestiluje, po zriedení 1 l dietyléteru sa organická fáza premyje dvakrát vždy 50 ml vody, raz 50 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a ešte raz 50 ml vody. Organická fáza sa po vysušení odparí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému metylénchlorid/etylalkohol. Získa sa takto 2,95 g (58,7 %) požadovaného produktu okrem 1,1 g (16,6 %) zodpovedajúceho metylátu,  $t_{\text{p}} = 162\text{ až }169\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

## e) (±)-2-metyl-3-oxo-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

1,25 g (5,9 mmól) (±)-2-metyl-3-oxo-6-chlórmetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa rozpustí v 12,5 ml dimetylsulfoxidu, zmieša sa s 0,804 g (11,8

mmól) imidazolu a mieša sa počas 8 hodín pri teplote 70 °C. Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí za vákua olejovej vývevy a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému metylénchlorid/ etylalkohol. Získa sa takto 940 mg (65,7 %) požadovanej imidazolzlúčeniny, t. t. = 219 až 222 °C.

f) (±)-2-metyl-3-tioxo-6-((1-imidazolyl)-metyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

390 mg (1,603 mmól) (±)-2-metyl-3-oxo-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa rozpustí v 42 ml dimetoxyetánu, zmieša sa s 1,297 g (3,206 mmól) Lawessonovho reagensu a mieša sa počas 46 hodín pri teplote miestnosti. Po odparení rozpúšťadla sa získaný zvyšok chromatografuje na silikageli za použitia systému metylénchlorid/etylalkohol. Chromatografiou získané frakcie sa vytrepaním s nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného zbavia polárnych nečistôt. Získa sa takto 238,5 mg (57 %) požadovaného produktu s teplotou topenia 206 až 210 °C.

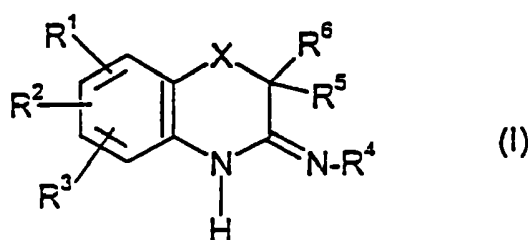
g) (±)-2-metyl-3-amino-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín

155 mg (0,597 mmól) (±)-2-metyl-3-tioxo-6-[(1-imidazolyl)-metyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu sa zmieša s 10 ml 7N amoniaku v metylalkohole a mieša sa počas 2,5 hodiny pri teplote miestnosti. Po prídavku 20 ml toluénu sa nakoniec rozpúšťadlo odparí a požadovaná zlúčenina sa získa v kvantitatívnom výťažku.

T.t. = 152 až 156 °C.

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu všeobecného vzorca I



ich tautoméry, stereoizoméry, geometrické izoméry alebo soli,

v ktorom

X znamená O, SO<sub>m</sub> alebo Se,

R<sup>1</sup> znamená nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, skupinu -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>, -NH-CS-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NH-CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-R<sup>14</sup>, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou -S-R<sup>9</sup>, -O-R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 heteroatómami, ako je kyslíkový atóm, dusíkový atóm alebo atóm síry, ktorá je prípadne substituovaná skupinou -OR<sup>9</sup> alebo SR<sup>9</sup>, atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, =NR<sup>7</sup>, =NOC-alkyl s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, =N-NH-aryl, fenylovou skupinou,

cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou,

alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou CONH<sub>2</sub>, kyanoskupinou alebo fenylovou skupinou,

alkinylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou CONH<sub>2</sub>, kyanoskupinou alebo fenylovou skupinou, alebo

cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

R<sup>2</sup> znamená vodíkový atóm, alebo

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoria spoločne s dvoma susednými uhlíkovými atómami päťčlenný, šesťčlenný, sedemčlenný alebo osemčlenný kruh, ktorý môže byť monocyklický alebo bicyklický, nasýtený alebo nenasýtený a anelovaný benzénom a jedna alebo dve CH<sub>2</sub> – skupiny môžu byť nahradené kyslíkom alebo karbonylovou skupinou alebo jej derivátom a ktorý môže byť substituovaný skupinou –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R<sup>3</sup> znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo skupinu –S-R<sup>9</sup> alebo –O-R<sup>9</sup> alebo je rovnaký alebo rôzny s R<sup>1</sup>,

R<sup>4</sup> znamená vodíkový atóm alebo acylovú skupinu,

R<sup>5</sup> znamená vodíkový atóm,

R<sup>6</sup> znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktoré môžu byť substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, merkaptoskupinou, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, skupinou NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, fenylovou skupinou alebo cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^7$  a  $R^8$  znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^7$  znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, kyanoskupinou, alkylkarboxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle alebo karbonylovou skupinou,

$R^8$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami, indanylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, pričom arylové a heteroarylové zvyšky môžu byť substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v každom alkyle, skupinou  $-\text{SO}_2\text{CHJ}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$  alebo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , hydroxyskupinou alebo alkylkarboxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle alebo indanylovú alebo 1,2,3,4-tetrahydro-naftylovú skupinu alebo

$R^7$  a  $R^8$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom päťčlenný až sedemčlenný nasýtený heterocyklus, ktorý obsahuje ďalší atóm kyslíka, dusíka alebo síry a môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo benzoylovou skupinou alebo tvorí nenasýtený päťčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje 1 až 3 dusíkové atómy a môže byť substituovaný fenylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu alebo hydroxyalkylovou skupinou,

$R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{15}$   $R^{16}$  znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

$R^{11}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, metylamínovú skupinu, kyanoamínovú skupinu, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou alebo päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 atómami dusíka, síry alebo kyslíka, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou,

m znamená číslo 0, 1 alebo 2,

$R^{12}$  a  $R^{13}$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom nasýtený päťčlenný, šesťčlenný alebo sedemčlenný kruh, ktorý obsahuje ďalší atóm dusíka, kyslíka alebo síry a môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo benzoylovou skupinou, a

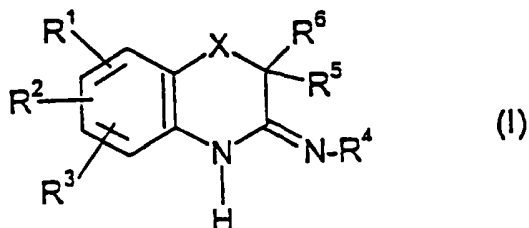
$R^{14}$  znamená vodíkový atóm, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú karboxyskupinou, alkylkarboxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu, skupinou  $NR^7R^8$ ,  $NR^{12}R^{13}$  alebo  $CONR^7R^8$  alebo fenylovou skupinou alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovou skupinou, kyanoskupinou, skupinou  $CONR^7R^8$  alebo alkylkarboxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle.

2. Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^8$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami, indanylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, pričom arylový a heteroarylový zvyšok môže byť substituovaný atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými

atómami, alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, skupinou  $-O-CH_2-O$  alebo  $SO_2NH_2$ , hydroxyskupinou alebo alkykarboxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle.

3. Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I,



ich tautomérne alebo izomérne formy alebo soli,

v ktorom:

X znamená O,  $SO_m$  alebo Se,

$R^1$  znamená nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxyskupinu, skupinu  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-CONR^7R^8$ ,  $-NR^9-C(=NR^{10})-R^{11}$ ,  $-NH-CS-NR^7R^8$ ,  $-NH-CO-NR^7R^8$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CO-R^{14}$ , aryllovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou  $-S-R^9$ ,  $-O-R^9$ ,  $-NR^7R^8$  alebo  $-CONR^7R^8$ ,

päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 heteroatómami, ako je kyslíkový atóm, dusíkový atóm alebo atóm síry, ktorá je prípadne substituovaná skupinou  $-OR^9$  alebo  $SR^9$ , atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou  $-NR^7R^8$  alebo  $-CONR^7R^8$ ,

alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $=NR^7$ ,  $=NOC$ -alkyl s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle,  $=N-NH$ -aryl, fenylovou skupinou, cykloalkylovou

skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou,

alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo fenylovou skupinou, alebo

alkynylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo fenylovou skupinou,

$R^2$  znamená vodíkový atóm, alebo

$R^1$  a  $R^2$  tvoria spoločne s dvoma susednými uhlíkovými atómami päťčlenný, šesťčlenný alebo sedemčlenný kruh, ktorý môže byť monocyklický alebo bicyklický, nasýtený alebo nenasýtený a jedna alebo dve  $CH_2$  – skupiny môžu byť nahradené kyslíkom alebo karbonylovou skupinou alebo jej derivátom a ktorý môže byť raz až štyrikrát substituovaný skupinou  $-NR^7R^8$  alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

$R^3$  znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo skupinu  $-S-R^9$  alebo  $-O-R^9$  alebo je rovnaký alebo rôzny s  $R^1$ ,

$R^4$  znamená vodíkový atóm alebo acylovú skupinu,

$R^5$  znamená vodíkový atóm,

$R^6$  znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkynylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktoré môžu byť substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, merkaptoskupinou, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, skupinou  $NR^{15}R^{16}$ , päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, fenylovou skupinou alebo cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^7$  a  $R^8$  znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, prípadne

substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{15}$   $R^{16}$  znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

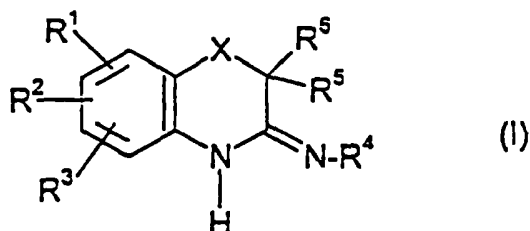
$R^{11}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, metylamínovú skupinu, kyanoamínovú skupinu, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou alebo päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 atómami dusíka, síry alebo kyslíka, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou,

$m$  znamená číslo 0, 1 alebo 2,

$R^{12}$  a  $R^{13}$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom nasýtený päťčlenný, šesťčlenný alebo sedemčlenný kruh, ktorý obsahuje ďalší atóm dusíka, kyslíka alebo síry a môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo benzoylovou skupinou, a

$R^{14}$  znamená vodíkový atóm, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú karboxyskupinou, alkykarboxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu, skupinou  $NR^7R^8$ ,  $NR^{12}R^{13}$  alebo  $CONR^7R^8$  alebo fenylovou skupinou alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovou skupinou, kyanoskupinou, skupinou  $CONR^7R^8$  alebo alkykarboxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle.

4. Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I,



ich tautomérne alebo izomérne formy a soli,

v ktorom:

X znamená O, SO<sub>m</sub> alebo Se,

R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, substituovanú skupinou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>2</sup> znamená vodíkový atóm, alebo

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoria spoločne s dvoma susednými uhlíkovými atómami päťčlenný, šesťčlenný, sedemčlenný alebo osemčlenný kruh, ktorý môže byť monocyklický alebo bicyklický, nasýtený alebo nenasýtený a jedna alebo dve CH<sub>2</sub> – skupiny môžu byť nahradené kyslíkom alebo karbonylovou skupinou alebo jej derivátom a ktorý je substituovaný skupinou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>3</sup> znamená vodíkový atóm, atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, skupinu -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>, -NH-CS-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NH-CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-R<sup>14</sup>, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou -S-R<sup>9</sup>, -O-R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 heteroatómami, ako je kyslíkový atóm, dusíkový atóm alebo atóm síry, ktorá je prípadne substituovaná skupinou -OR<sup>9</sup> alebo SR<sup>9</sup>, atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinou -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> alebo -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná atómom halogénu, skupinou  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $=NR^7$ ,  $=NOC$ -alkyl s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle,  $=N-NH$ -aryl, fenylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou,

alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo fenylovou skupinou, alebo

alkinylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo fenylovou skupinou,

$R^4$  znamená vodíkový atóm alebo acylovú skupinu,

$R^5$  znamená vodíkový atóm,

$R^6$  znamená cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkinylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktoré môžu byť substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, merkaptoskupinou, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, skupinou  $NR^{15}R^{16}$ , päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, fenylovou skupinou alebo cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^7$  a  $R^8$  znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, benzylovú skupinu, prípadne substituovanú atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami,

$R^7$  znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, kyanoskupinou, alkylkarboxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle alebo karbonylovou skupinou,

$R^8$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami, indanylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou alebo šesťčlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atómami dusíka, kyslíka alebo síry, pričom arylové a heteroarylové zvyšky môžu byť substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, nitroskupinou, skupinou  $-O-CH_2-O$  alebo  $SO_2NH_2$ , hydroxyskupinou alebo alkykarboxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo

$R^7$  a  $R^8$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom päťčlenný až sedemčlenný nasýtený heterocyklus, ktorý obsahuje ďalší atóm kyslíka, dusíka alebo síry a môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo benzoylovou skupinou alebo tvorí nenasýtený päťčlenný heterocyklus, ktorý obsahuje 1 až 3 dusíkové atómy a môže byť substituovaný fenylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu alebo hydroxyalkylovou skupinou,

$R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{15}$   $R^{16}$  znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

$R^{11}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, metylamínovú skupinu, kyanoamínovú skupinu, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou alebo päťčlennú alebo šesťčlennú heteroarylovú skupinu s 1 až 4 atómami dusíka, síry alebo kyslíka, prípadne substituovanú atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trifluórmetylovou skupinou,

$m$  znamená číslo 0, 1 alebo 2,

$R^{12}$  a  $R^{13}$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom nasýtený päťčlenný, šesťčlenný alebo sedemčlenný kruh, ktorý obsahuje ďalší atóm dusíka, kyslíka

alebo síry a môže byť substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou alebo benzoylovou skupinou, a

$R^{14}$  znamená vodíkový atóm, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú karboxyskupinou, alkylkarboxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómom halogénu, skupinou  $NR^7R^8$ ,  $NR^{12}R^{13}$  alebo  $CONR^7R^8$  alebo fenylovou skupinou alebo alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovou skupinou, kyanoskupinou, skupinou  $CONR^7R^8$  alebo alkylkarboxylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle.

5. Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu podľa nárokov 1 až 4, všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$  a  $R^2$  spoločne s dvoma susednými uhlíkovými atómami znamenajú nasýtený alebo nenasýtený alkylén, u ktorého môže byť jedna alebo dve  $CH_2$  – skupiny nahradené O alebo CO alebo alkylénový zvyšok môže obsahovať nakondenzovaný benzénový zvyšok a ktorý môže byť substituovaný skupinami  $NR^7R^8$  alebo  $NR^7R^8$  alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

6. Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu podľa nárokov 1 až 4, všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná skupinami  $NR^7R^8$ .

7.

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

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

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

6,7-cyklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín

6,7-cyklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín

5,6-cyklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín  
 5,6-cyklopenteno-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín  
 6,7-(metyléndioxy)-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín  
 6,7-(metyléndioxy)-2-etyl-3-amino-1,4-benzoxazín  
 6-cyklohexyl-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín  
 7-(1-morfolinyl)-2-metyl-3-amino-1,4-benzoxazín  
 2-etyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-oxazín  
 2-metyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-oxazín  
 3-metyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,1-b]-1,4-oxazín  
 3-etyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,1-b]-1,4-oxazín  
 2-metyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-tiazín  
 2-etyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-naft[2,3-b]-1,4-tiazín  
 6,7-cyklopenteno-2-metyl-3-amino-1,4-benzotiazín  
 N-[2-metyl-1,4-benzoxazín-3-amino-7-yl]-(2-tienyl)-karboximidamid  
 podľa nároku 1 a 2.

8.

6-((tién-2-yl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid  
 6-((4-metoxybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
 dihydrochlorid  
 6-((3-chlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid  
 6-((4-chlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid  
 6-((4-pyridyl)-metylaminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid  
 6-(benzylamino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
 dihydrochlorid

- 6-(benzylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-((tién-2-yl)-metylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-((tién-2-yl)-metylamino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklopenteno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-(2-(benzylamino)-prop-1-yl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 7-(3-chlórbenzylamino)-6,7-cyklohexeno-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-((3,4-dichlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-((2-chlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid
- 6-((2,4-dichlórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-((2,3-dimetylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid
- 6-((3-fluórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid
- 6-((indán-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid
- 6-((indán-2-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid
- 6-((cyklohexylmetyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid

6-((1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid

6-((3-metoxybenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid

6-((3-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-nitrobenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

6-((4-sulfamoylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid

6-((4-metylsulfonylbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
dihydrochlorid

6-((4-fluórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid

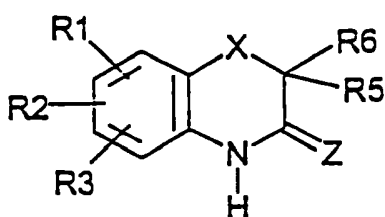
6-((4-dimetylamino benzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín  
trihydrochlorid

6-((2-fluórbenzyl)aminometyl)-3-amino-2-metyl-1,4-benzoxazín dihydrochlorid  
podľa nároku 1.

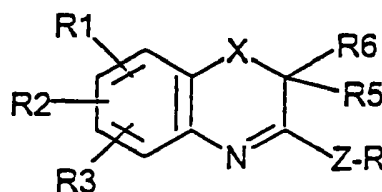
9. Liečivo obsahujúce deriváty benzoxazínu a benzotiazínu podľa nárokov 1 až 8 a jeden alebo viacero bežných nosičov alebo pomocných látok.

10. Použitie derivátov benzoxazínu a benzotiazínu podľa nárokov 1 až 8 na výrobu liečiv.

11. Spôsob výroby derivátov benzoxazínu a benzotiazínu všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 8, vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IIa alebo jej soľ všeobecného vzorca IIb



IIa



IIb

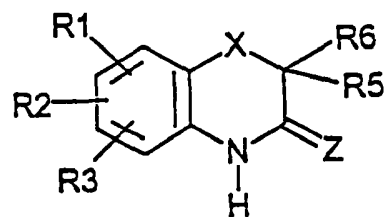
v ktorých majú  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a X vyššie uvedený význam,

Z znamená kyslík alebo síru a

R znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

s amoniakom alebo primárnym alebo sekundárnym amínom, pričom prítomné primárne a sekundárne aminoskupiny sú prípadne intermediárne chránené a podľa potreby sa produkt potom acyluje, delia sa izoméry alebo sa tvoria soli.

12. Zlúčeniny všeobecného vzorca IIa, v ktorom:



IIa

v ktorom majú  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X a Z vyššie uvedený význam a

$R^1$  a  $R^2$  tvoria spoločne s dvoma susednými uhlíkovými atómami päťčlenný, šesťčlenný, sedemčlenný alebo osemčlenný kruh, ktorý môže byť monocyklický alebo bicyklický, nasýtený alebo nenasýtený a benzénom anelovaný, u ktorého môže byť jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené karbonylovými skupinami alebo ich derivátmi a ktorý môže byť substituovaný skupinami  $-NR^7R^8$  a  $-NR^{7'}R^{8'}$  a alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

13. Deriváty benzoxazínu a benzotiazínu podľa nároku 1 alebo 4, všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná skupinou  $NR^7R^8$ .

14. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 6 alebo 12 až 13, kde X znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry.