



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: C 07 D 265/36 C 07 D 413/06

(21) Patentansøgning nr: PA 1988 06416

(22) Indleveringsdag: 1988-11-17

(24) Løbedag: 1986-06-18

(41) Alm. tilgængelig: 1988-11-17

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-08-16

(30) Prioritet: 1985-06-20 JP 134712/85 1985-10-11 JP 226499/85 1986-01-28 JP 16496/86

(73) Patenthaver: Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., No. 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan

(72) Opfinder: Isao Hayakawa, c/o Daiichi Seiyaku Research Institute, No. 16-13, Kitakasai, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan
Shuichi Yokohama, c/o Daiichi Seiyaku Research Institute, No. 16-13, Kitakasai, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

Masazumi Imamura, c/o Daiichi Seiyaku Research Institute, No. 16-13, Kitakasai, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

Katsuichi Sakano, c/o Daiichi Seiyaku Research Institute, No. 16-13, Kitakasai, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

Nobuyuki Higashihashi, c/o Daiichi Seiyaku Research Institute, No. 16-13, Kitakasai, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

Masayuki Ohshima, c/o Daiichi Seiyaku Research Institute, No. 16-13, Kitakasai, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

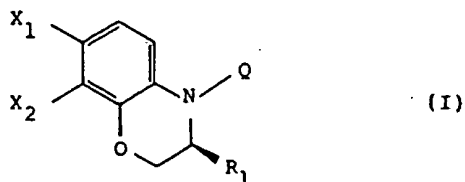
Shohgo Atarashi, c/o Daiichi Seiyaku Research Institute, No. 16-13, Kitakasai, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau A/S, Høje Taastrup Boulevard 23, 2630 Taastrup, Danmark

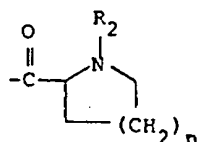
(54) Benævnelse: Optisk aktive benzoxazinderivater

(57) Sammendrag:

4-Substituerede benzoxazinderivater, med formlen (I):



hvor X_1 og X_2 hver betegner et halogenatom, R_1 betegner en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, og Q betegner et hydrogenatom, en gruppe $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ eller en gruppe:



hvor R_2 betegner en substitueret sulfonylgruppe, en alkoxy-carbonylgruppe eller en aralkyloxycarbonylgruppe, og n er 1, 2 eller 3, er nyttige som mellemprodukter til fremstilling af 3S-alkyl-pyridobenzoxazinforbindelser.

Opfindelsen angår optisk aktive benzoxazinderivater og en fremgangsmåde til fremstilling af disse, der er nyttige til fremstilling af optisk aktive forbindelser af ofloxacin og dens analoge.

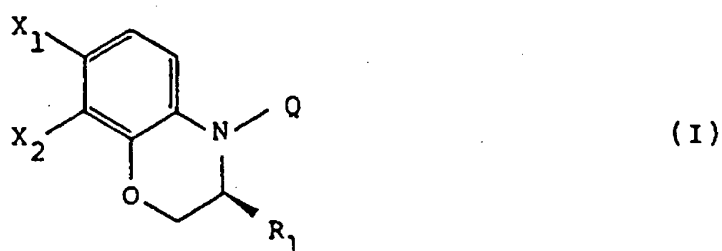
5 Ofloxacin ((±)-9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]--benzoxazin-6-carboxylsyre) er kendt som værende et fortrinligt, syntetisk, antimikrobielt middel som beskrevet i japansk patentansøgning (OPI) nr. 46986/82
10 (betegnelsen "OPI" anvendes heri i betydningen "ikke-prøvet offentliggjort patentansøgning").

Ofloxacin har et asymmetrisk carbonatom i 3-stillingen og opnås som et racemat (specifik drejning $[\alpha]_D = 0^\circ$) ved kendte fremgangsmåder. Ifølge den foreliggende opfindelse har man opnået optisk aktive forbindelser af den racemiske forbindelse ofloxacin og fundet, at 3S-methyl-forbindelsen har en antimikrobiel virkning, der er ca. to gange større end virkningen for (±)-forbindelsen og en akut toksicitet (LD_{50}), der er
15 svagere end for (±)-forbindelsen, bestemt i mus ved intravenøs administrering. På den anden side har man ifølge den foreliggende opfindelse fundet, at 3R-methylforbindelsen har en antimikrobiel virkning på ca. 1/10 til 1/100 gange virkningen af (±)-forbindelsen,
20 medens den har en akut toksicitet, der i det væsentlige er lig med toksiciteten for (±)-forbindelsen. Det vil sige, at 3-methylformen af ofloxacin har vist sig at have meget ønskelige egenskaber, dvs. en større antimikrobiel virkning og reduceret toksicitet, og den forventes at være et meget nyttigt farmaceutisk middel i
25 sammenligning med (±)-forbindelsen. Endvidere har 3S-methylforbindelserne af ofloxacin i den frie form en bemærkelsesværdig høj vandopløselighed i sammenligning med (±)-forbindelsen, og de kan anvendes som injicerbare
30 re præparater.
35

Som et resultat af undersøgelser med det formål

at fremstille især 3S-methylformen, der har den stærke-
 ste virkning blandt de to ofloxacin-isomere har det nu
 vist sig, at forbindelser med den nedenstående formel
 (I) er nyttige som mellemprodukter til fremstilling af
 5 3S-alkylisomeren ofloxacin og andre isomere af pyrido-
 benzoxazinderivater med fortrinlig antimikrobiologisk
 virkning:

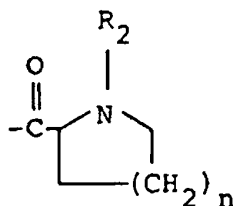
10



15

hvor X_1 og X_2 , der kan være ens eller forskellige,
 hver betegner et halogenatom, såsom et fluor- eller
 chloratom, idet både X_1 og X_2 fortrinsvis er fluorato-
 20 mer, R_1 betegner en alkylgruppe med fra 1 til 4 carbon-
 atomer, såsom en methyl-, ethyl- eller propylgruppe,
 osv., fortrinsvis en methylgruppe, Q betegner et hydro-
 genatom, en $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOEt})_2$ -gruppe eller en gruppe med
 den almene formel:

25



30

hvor R_2 betegner en substitueret sulfonylgruppe, en
 alkoxy-carbonylgruppe eller en aralkyloxycarbonylgrup-
 pe, såsom en p-toluensulfonylgruppe, en benzensulfonyl-
 gruppe, en methansulfonylgruppe, en t-butoxycarbonyl-
 35 gruppe, en benzyloxycarbonylgruppe, en p-methoxybenzyl-

3

oxycarbonylgruppe, osv., fortrinsvis en substitueret sulfonylgruppe, helst en p-toluensulfonylgruppe, og n betegner et helt tal fra 1 til 3, fortrinsvis 1 eller 2.

5 Det tilsigtes med opfindelsen at tilvejebringe et hidtil ukendt mellemprodukt med den ovenfor angivne formel I, som er nyttig til fremstilling af optisk aktive ofloxacin- og andre pyridobenzoxazinderivater.

10 De hidtil ukendte mellemprodukter ifølge opfindelsen med formlen (I) kan fremstilles ved fremgangsmåden illustreret nedenfor.

15

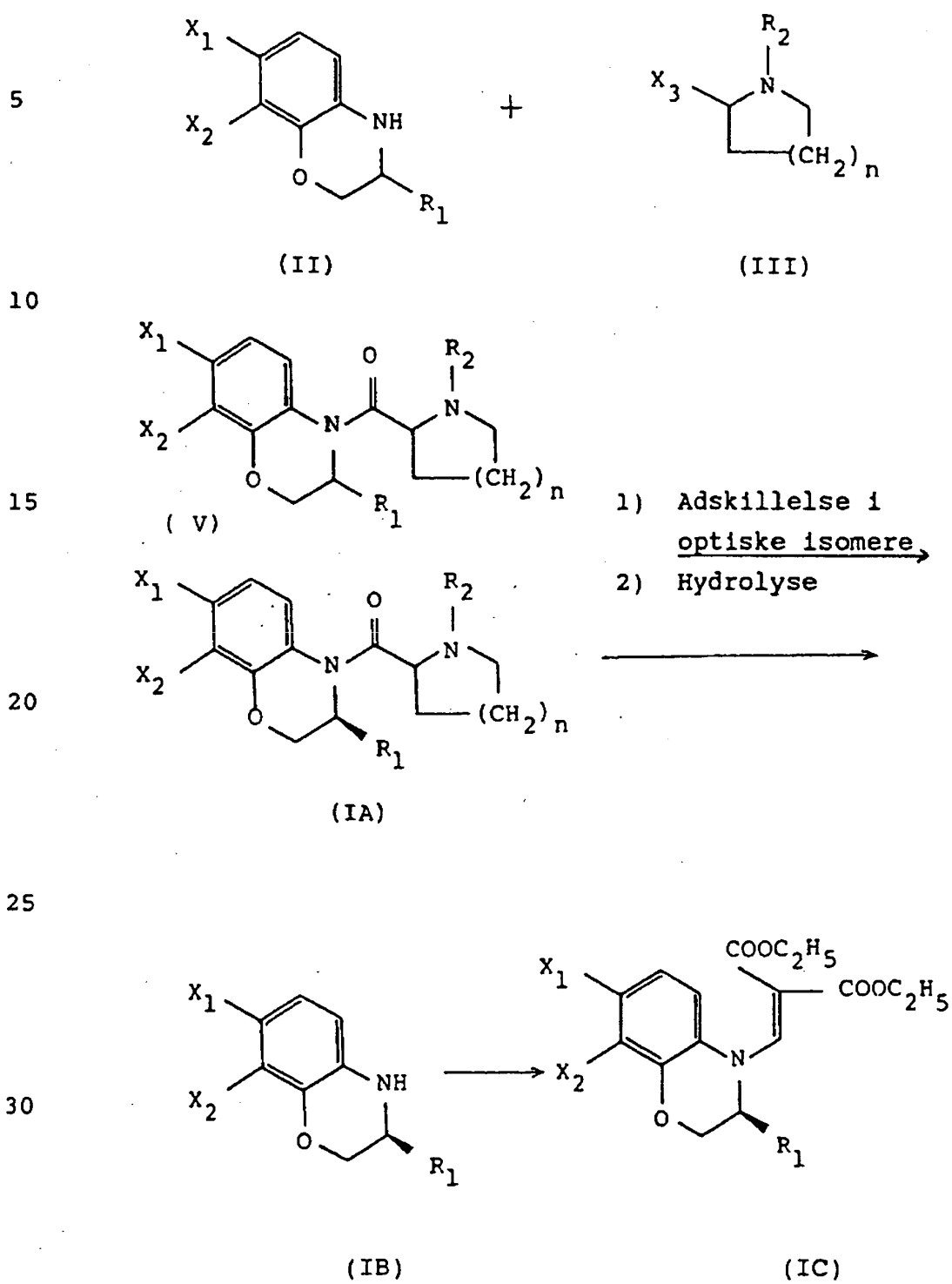
20

25

30

35

4



I formlerne er n , X_1 , X_2 , R_1 , R_2 og R_3 som defineret ovenfor, og X_3 er en carboxylgruppe eller et reaktivt derivat deraf, f.eks. en aktiv ester, et halogenid eller et syreanhydrid af carboxylsyren.

5 Ved ovenstående fremgangsmåde kondenseres 3-alkyl-7,8-dihalogen-2,3-dihydro-4H-[1,4]-benzoxainnderivatet(II) med en cyklisk aminosyre eller et reaktivt derivat deraf (III) ved amidbindingsdannelse til opnåelse af forbindelsen (IV). Kondensationsreaktionen kan
10 udføres ved enten den aktive estermetode, syreanhydridmetoden eller DCC-metoden, men i almindelighed omsættes forbindelsen (II) og syrechloridet (III), hvori X_3 er $-COCl$, i et organisk opløsningsmiddel, såsom et halogeneret carbonhydrid, f.eks. dichlormethan, i tilstedeværelse af en syreacceptor, såsom pyridin, triethylamin eller kaliumcarbonat, ved stuetemperatur under omrøring. Reaktionsproduktet kan isoleres og renses på sædvanlig måde, såsom krystallisation, kolonnekromatografi osv.

20 Ved denne kondensationsreaktion kan separation af den diastereomere blanding af forbindelsen (IV) let udføres, når enten den ene eller den anden af de to isomere af den cykliske aminosyre eller det reaktive derivat deraf (III), dvs. en S-forbindelse eller en R-forbindelse, anvendes. Nærmere betegnet anvendes hen-
25 sigtsmæssigt derivater (III), såsom S- eller R-prolin, S- eller R-pipecolsyre (piperidin-2-carboxylsyre) osv. De mest foretrukne forbindelser (III) omfatter (S)-N-benzensulfonylprolin og (S)-N-p-toluensulfonylprolin.

30 Den diastereomere blanding af forbindelsen (IV) kan separeres ved fraktioneret krystallisation, kromatografi ved anvendelse af silicagel osv. som en bærer, eller en kombination heraf, og 3S-alkyl-4-substitueret-1,4-benzoxazinderivater (IA) opnås.

35 Den således separerede diastereomer (IA) hydrolyseres, sædvanligvis under basiske betingelser, til

6

dannelse af en 3S-alkyl-7,8-dihalogen-2,3-dihydro-4H-[1,4]benzoxazin (IB).

Når forbindelsen med formlen (IB) opvarmes med diethylethoxymethylenmalonat, fortrinsvis ved 130 -
5 140°C, kan forbindelsen (IC) fremstilles.

Denne forbindelse kan omdannes til en 3S-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxylsyre som beskrevet i EP-206283-A.

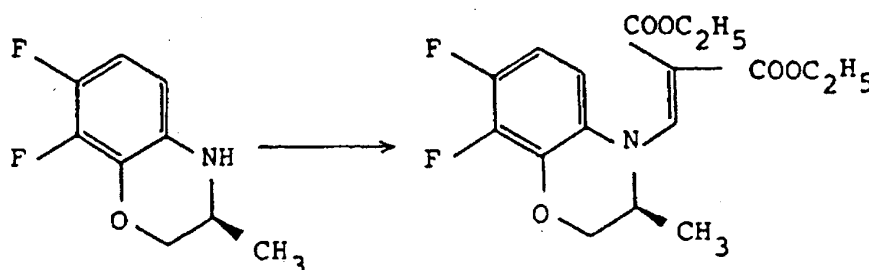
10 Den foreliggende opfindelsen illustreres endvidere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

15

Fremstilling af diethyl[3S-7,8-difluor-3-methyl-2,3-dihydro-4H-[1,4]benzoxazin-4-yl]methylenmalonat

20



25

Til 1,13 g 3S-7,8-difluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-[1,4]benzoxazin sættes 1,58 g diethylethoxymethylenmalonat, og blandingen blev omrørt ved 130 til 140°C i
30 70 minutter. Reaktionsblandingen blev som sådan udsat for kolonnekromatografi under anvendelse af 50 g silicagel og elueret med chloroform til opnåelse af 2,47 g diethyl[3S-7,8-difluor-3-methyl-2,3-dihydro-4H-[1,4]-
35 benzoxazin-4-yl]methylenmalonat.

$[\alpha]_D = +250,4^\circ\text{C}$ ($c = 4.275$, CHCl_3).

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

7

1,22 - 1,42 (9H, m), 3,90 - 4,44 (7H, m), 6,74 - 6,88 (2H, m), 7,78 (1H, s).

Referenceeksempel 1

5

Fremstilling af 3S-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-[1,4]-benzoxazin-6-carboxylsyre

10

Produktet, opnået i Eksempel 1, blev opløst i 5 ml eddikesyreanhydrid og 10 ml af en blanding af eddikesyreanhydrid og koncentreret svovlsyre (2/1 på basis af volumen) under omrøring og isafkøling, hvorefter der omrørtes ved 50 til 60°C i 40 minutter. Til reaktions-

15 blandingen sattes is og en vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, og reaktionsproduktet blev ekstraheret tre gange med portioner af 150 ml chloroform. Det forenede ekstrakt blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og opkoncentreret under reduceret tryk. Da et fast stof begyndte at fælde ud, til-

20 sattes en lille mængde diethylether, og bundfaldet blev opsamlet ved filtrering. Bundfaldet blev vasket med en lille mængde diethylether til opnåelse af 1,32 g ethyl-3S9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-py-

25 rido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxylat.

I 12 ml eddikesyre opløstes 1,20 g af den opnåede forbindelse, og 25 ml koncentreret saltsyre tilsattes til opløsningen, hvorefter der blev refluxet ved 120 til 130°C i 90 minutter. Efter henstand af reaktions-

30 blandingen ved stuetemperatur, udfældedes farveløse, nålelignende krystaller, som blev opsamlet ved filtrering og vasket successivt med en lille mængde vand, ethanol og diethylether til opnåelse af 0,96 g 3S-9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]-

35 [1,4]benzoxazin-6-carboxylsyre.

I 30 ml diethylether suspenderedes 324 mg af den

opnåede forbindelse, og et stort overskud af bortri-
fluoridethyletherat tilsattes, hvorefter der blev om-
rørt ved stuetemperatur i 30 minutter til dannelse af
en chelatforbindelse. Produktet blev opsamlet ved fil-
5 trering og vasket med en lille mængde diethylether til
opnåelse af 373 mg af et pulver af 3S-9,10-difluor-3-
methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]benz-
oxazin-6-carboxylsyre-BF₂-chelate med et smeltepunkt
over 300°C. Pulveret blev opløst i 7 ml dimethylsulf-
10 oxid, og 136 mg N-methylpiperazin og 228 mg triethyl-
amin tilsattes, hvorefter der omrørtes ved stuetempera-
tur i 17 timer. Reaktionsblandingen blev opkoncentre-
ret til tørhed under reduceret tryk, og til det faste
stof sattes 15 ml 95% methanol og 0,31 ml triethylamin.
15 Den opnåede blanding blev refluxet i tre timer. Reak-
tionsblandingen blev opkoncentreret under reduceret
tryk, og remanensen blev filtreret og vasket successivt
med en lille mængde ethanol og diethylether til opnåel-
se af 350 mg af et hvidt pulver. Omkrystallisation af
20 en opløsningsmiddelblanding af ethanol og koncentreret
vandig ammoniak gav 230 mg af titelforbindelsen
(3S-ofloxacin).

Smeltepunkt: 225-227°C (med sønderdeling).

25 $[\alpha]_D^{23} = -76,9^\circ$ (c = 0,39, 0,05N NaOH).

Ms (m/e): 361 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm):

1,63 (3H, d, C₃-CH₃), 2,38 (3H, s, N-CH₃), 2,54-
2,60 (4H, m, 2 x CH₂N), 3,40 - 3,44 (4H, m, 2 x CH₂N),
30 4,35 - 4,52 (3H, m, CH og CH₂), 7,76 (1H, d, aromatisk
ring C₈-H) og 8,64 (1H, s, C₅-H).

Eksempel 2

5 Fremstilling af 3S-7,8-difluor-2,3-dihydro-3-methyl-4-
[(S)-N-para-toluen-sulfonylprolyl]-4H-[1,4]benzoxazin
(IA)

En opløsning af et syrechlorid, der var frem-
stillet ud fra 61,9 g (S)-N-p-toluensulfonylprolin og
thio-nylchlorid i 350 ml tørret dichlormethan tilsattes
10 lang-somt og dråbevis til en opløsning på 32,8 g (\pm)-7,
8-di-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-[1,4]benzoxazin og
28 ml pyridin i 300 ml tørret dichlormethan ved stue-
temperatur under omrøring. Omrøringen fortsattes i
yderligere fire timer ved stuetemperatur. Reaktions-
15 blandingen blev vasket successivt med 10% saltsyre, en
mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en
mættet vandig na-triumchloridopløsning og tørret over
vandfrit magnesiumsulfat. Dichlormethanet blev fjernet
ved destillation, og den olieagtige remanens blev
20 opløst i 200 mg ethylacetat. Til opløsningen sattes
langsomt og dråbevis 750 ml n-hexan under omrøring,
hvorved krystaller af 3R-methylforbindelsen udfældede
øjeblikkeligt. De udfældede krystaller blev skilt fra
ved filtrering, og filtratet blev opkoncentreret til
25 tørhed under reduceret tryk. Remanensen blev udsat for
kolonnekromatografi under anvendelse af 500 g silicagel
og elueret med benzen/ethylacetat (50/1 - 25/1 på basis
af volumen) til opnåelse af et olieagtigt produkt. Det
olieagtige produkt blev opløst i 500 ml ethanol, og man
30 lod opløsningen henstå ved stuetemperatur i en dag til
udfældning af krystaller. Ethanolet blev destilleret
fra, og til de således udvundne krystaller sattes di-
ethylether og n-hexan, hvorefter der filtreredes. Det
faste stof blev tørret under reduceret tryk til opnåel-
35 se af 33,4 g 3S-7,8-difluor-2,3-dihydro-3-methyl-4-
[(S)-N-p-toluen-sulfonyl-prolyl]-4H-[1,4]benzoxazin

10

((IA), hvori $X_1 = X_2 = F$, $R_1 = CH_3$, $R_2 = p$ -toluensulfonyl, og $n = 1$) med et smeltepunkt på 107-108°C.

$[\alpha]_D = +70,7^\circ$ ($c = 0,953$, chloroform).

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1685, 1510, 1490. Elementæranalyse for $C_{21}H_{22}F_2N_2O_4S$:

5

Beregnet: (%)	C	57,79	H	5,08	N	6,42
Fundet: (5)	C	58,05	H	5,14	N	6,47.

10

Eksempel 3

Fremstilling af 3S-7,8-difluor-2,3-dihydro-
3-methyl-4H-[1,4]benzoxazin (IB)

15

I en liter ethanol opløstes 32,8 g af forbindelsen (IA) opnået i Eksempel 2, og 300 ml 1N natriumhydroxid tilsattes, hvorefter der blev refluxet i tre timer. Ethanolet blev fjernet ved destillation, og den olieagtige remanens blev ekstraheret med benzen. Ekstrakten blev vasket med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over natriumsulfat og destilleret til fjernelse af benzen. Remanensen blev udsat for kolonnekromatografi under anvendelse af 200 g silicagel som bærer og benzen som elueringsmiddel til opnåelse af 12,7 g (udbytte: 91,4%) 3S-7,8-difluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-[1,4]benzoxazin som et olieagtigt produkt.

20

$[\alpha]_D = -9,6^\circ$ ($c = 2,17$, chloroform).

Den absolutte konfiguration af denne forbindelse blev bestemt som værende en S-konfiguration ved røntgenanalyse på dens hydrochlorid.

30

35

Referenceeksempel 2

5 Fremstilling af 3(S)-9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxylsyre

Til 15,8 g af 3S-benzoxazinderivatet som opnået i Eksempel 3 sattes 24,0 g diethylethoxymethylenmalonat, og blandingen blev omrørt ved 130 til 140°C i en 10 time under reduceret tryk. Efter afkøling blev reaktionsblandingen opløst i 50 ml eddikesyreanhydrid, og 80 ml af en blanding af eddikesyreanhydrid og koncentreret svovlsyre (2:1 på basis af volumen) tilsattes langsomt og dråbevis til opløsningen under omrøring og 15 isafkøling. Efter fortsættelse af omrøringen i yderligere en time ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen omrørt i et varmt bad med en temperatur på 50 til 60°C i 30 minutter. Isvand sattes til reaktionsblandingen, og pulverformigt kaliumcarbonat tilsattes 20 til neutralisation. Blandingen blev ekstraheret med chloroform, og ekstraktten blev vasket successivt med en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning og tørret over natriumsulfat. Chloroformet blev fjernet ved destillation, og til remanensen sattes diethylether. De således 25 dannede krystaller blev opsamlet ved filtrering til opnåelse af 20,0 g af ethylesteren af titelforbindelsen med et smeltepunkt på 257-258°C.

$$[\alpha]_D = -68,1^\circ \text{ (c = 0,250, eddikesyre).}$$

30

I 150 ml eddikesyre opløstes 19,5 g af esterforbindelsen opnået ovenfor, og 400 ml koncentreret saltsyre tilsattes, hvorefter der blev refluxet i tre timer. Efter afkøling blev de udfældede krystaller opsamlet ved filtrering, vasket successivt med vand, ethanol 35 og diethylether og tørret til opnåelse af 16,2 g af ti-

telforbindelsen med et smeltepunkt på 300°C eller højere.

$$[\alpha]_D = -65,6^\circ \quad (c = 0,985, \text{DMSO}).$$

5

Referenceeksempel 3

Fremstilling af 3S-9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carboxylsyre

10

I 600 ml diethylether suspenderedes 14,3 g af carboxylsyren opnået i referenceeksempel 2, og 70 ml bortrifluoriddiethyletherat sattes dertil, hvorefter der omrørtes ved stuetemperatur i fem timer. Supernatantvæsken blev fjernet ved dekantering, og diethylether sattes til remanensen, hvorefter der blev filtreret. Det faste stof blev vasket med diethylether og tørret. Produktet blev opløst i 100 ml dimethylsulfid, og 14,2 ml triethylamin og 7,3 ml N-methylpiperazin sattes til opløsningen. Efter at blandingen var omrørt ved stuetemperatur i 18 timer, blev opløsningsmidlet fjernet ved destillation. Diethylether sattes til remanensen, hvorefter der blev filtreret. Det opsamlede gule pulver blev suspenderet i 400 ml 95% methanol, og 25 ml triethylamin blev tilsat. Blandingen blev opvarmet til refluxning i 25 timer. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk, og remanensen blev opløst i 500 ml 10% saltsyre og vasket tre gange med chloroform. Den vaskede opløsnings pH-værdi blev indstillet til 11 med en vandig 4N natriumhydroxidopløsning og dernæst til 7,3 med 1N saltsyre. Opløsningen blev ekstraheret tre gange med portioner af to liter chloroform, og det forenede ekstrakt blev tørret over natriumsulfat. Chloroformet blev fjernet ved destillation, og de opnåede krystaller blev omkrystalliseret af ethanol/diethylether til opnåelse af 12,0 g

35

13

af titelforbindelsen med et smeltepunkt på 226-230°C
(med sønderdeling).

$$[\alpha]_D = -76,9^\circ \quad (c = 0,655, 0,05N \text{ NaOH}).$$

5

10

15

20

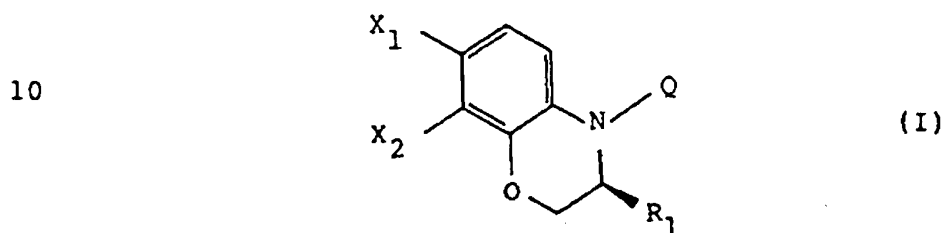
25

30

35

P A T E N T K R A V

- 5 1. 4-Substitueret benzoxazinderivat, k e n d e -
t e g n e t ved, at det har formlen (I):



- 15 hvori X_1 og X_2 hver betegner et halogenatom, R_1 betegner en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, og Q betegner et hydrogenatom, en gruppe $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ eller en gruppe:



- 25 hvori R_2 betegner en substitueret sulfonylgruppe, en alkoxy-carbonylgruppe eller en aralkyloxy-carbonylgruppe, og n er 1, 2 eller 3.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at både X_1 og X_2 er fluoratomer, R_1 er en
methylgruppe, og Q er et hydrogenatom.

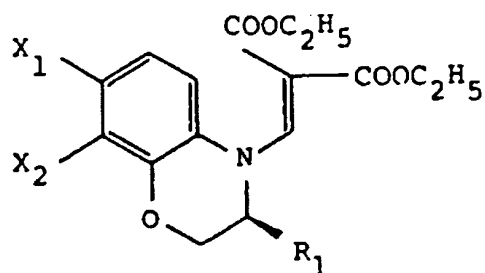
- 30 3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at både X_1 og X_2 er fluoratomer, R_1 er en
methylgruppe, og Q er en $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ gruppe.

- 35 4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at både X_1 og X_2 er fluoratomer, R_1 er en
methylgruppe, og q er en *N*-para-toluensulfonylprolin-
carbonylgruppe.

15

5. Fremgangsmåde til fremstilling af et substitueret benzoxazinderivat ifølge krav 1 med formlen (IC):

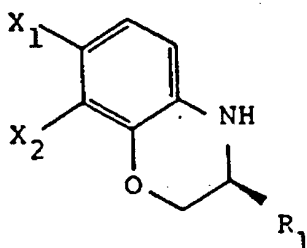
5



10

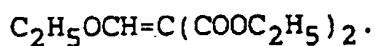
hvor X_1 og X_2 hver betegner et halogenatom, R_1 betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, kendt ved, at man omsætter en 3S-3-alkyl-7,8-dihalogen-2,3-dihydro-4H-[1,4]benzoxazin med formlen (IB):

20



25

med diethylethoxymethylenmalonat med formlen



30

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5 til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, kendt ved, at både X_1 og X_2 er fluoratomer, og R_1 er en methylgruppe.

35