

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 960342 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **960342**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D265/22
C07D279/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.07.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.01.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.01.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.07.1994 PCT/EP1994/002354**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.07.1993 IT 93001678

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Italfarmaco S.p.A., Viale Fulvio Testi, 330 Milano, Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Levi, Silvio, Italy, ITALIA, (IT)

2 • Benedini, Francesca, Italy, ITALIA, (IT)

3 • Bentolini, Giorgio, Italy, ITALIA, (IT)

4 • Gromo, Gianni, Italy, ITALIA, (IT)

5 • Mizrhai, Jacques, Italy, ITALIA, (IT)

6 • Sala, Alberto, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Bentsoksatsinonit ja bentsotiatsinonit, joilla on terapeuttista aktiivisuutta

Benzoxazinoner och benzotiazinoner med terapeutisk aktivitet

Bentsoksatsinonit ja bentsotiatsinonit, joilla on
terapeuttista aktiivisuutta

Benzoxazinoner och benzotiazinoner med terapeutisk aktivitet

5

Esillä oleva keksintö liittyy 2,3-dihydro-4H-1,3 bentsoksatsin- ja bentsotiatsin-4-onien
terapeuttiseen käyttöön.

10 B.W. Horrom et al., J. Org. Chem., 71, 721 (1950) kuvasi 2,3-dihydro-4H-1,3-
bentsoksatsin-4-oneja, joiden typpi-atomi on substituoimaton, ja joilla on analgeettista
vaikutusta. Muita 2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oneja on esittänyt R.B. Gammil,
J. Org. Chem., 46, 3340 (1981).

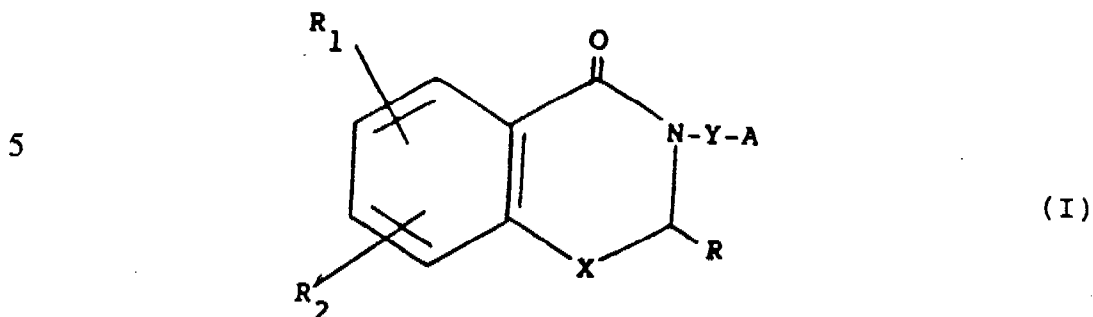
15 Mainitun heterosyklin N-substituoituja johdannaisia on kuvannut J. Finkelstein et al., J.
Med. Chem., 11, 1038 (1968) tulehduksenvastaisina aineina. Myös 6-aminojohdannai-
sia, joilla on tulehduksenvastaisia vaikutusta, on esittänyt F. Fontanini et al., Riv.
Farmacol. Ter., 4(1), 119 (1973) (Chem. Abs. 73745n, Vol. 79, page. 40, 1073).

20 Patentihakemuksen EP-A-0 490 183 julkaisu (saman hakijan nimissä) esittää 2,3-
dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin- ja bentsotiatsin-4-oneja, joilla on -ONO₂ ryhmä: näillä
yhdisteillä on hyvä vaikutus sydänverisuoniin, varsinkin kurkkumätää vastaan.

25 Patenttijulkaisu EP-A-0 359 627 kuvaa bentsoksatsin-4-oneja käyttökelpoisina sellaisina
aineina, jotka saavat aikaan sydämen harvalyöntisyyttä, vaikuttavat verettömyyttä
vastaan, ja toimivat kalsiumantagonisteina.

30 On nyt yllättäen havaittu, että 2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin- ja bentsotiatsin-4-onit,
joista jotkut on jo tunnettu väliaineina yhdisteiden synteesiin, joita on esitetty patenttiha-
kemuksissa EP-A-0 490 183 ja EP-A-0 359 627, ovat terapeuttisesti aktiivisia, varsinkin
sydänverisuonialalla.

Siksi tämä keksintö liittyy yleisen kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin

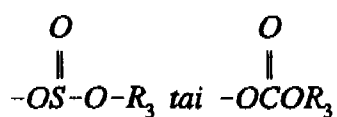


10

joissa X on happi- tai rikkiatomi;

Y on metyleeni, etyleeni (C₃₋₆)alkyleeni, joka valinnaisesti haarautunut tai syklopentyleeni, sykloheksyleeni tai sykloheptyleeni, joka valinnaisesti on substituoitu (C₁₋₄)alkyy-
15 lillä;

A on hydroksi; (C₁₋₆)alkoksi, formyyliseksi; (C₂₋₆)asyyliksi; merkaptoksi; (C₁₋₆)alkyyli-merkaptoksi; mesyyliksi; (C₂₋₆)alkyyli-sulfonyyliksi; tosyliksi; fenyyli-sulfonyyliksi, joka valinnaisesti on substituoitu (C₂₋₆) alkyyllillä;



20

jossa R₃ on (C₁₋₆)alkyyli-ryhmä, metyleeni, etyleeni tai (C₃₋₆)alkyleeni ω-substituoitu 2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni-N-yylin jäännöksellä;

R on vety, (C₁₋₆)alkyyli tai fenyyli;

25

R₁ ja R₂ ovat riippumattomasti vety, halogeeni, (C₁₋₆) alkoksi, trifluorimetyyli, ja (C₁₋₆)alkyyli;

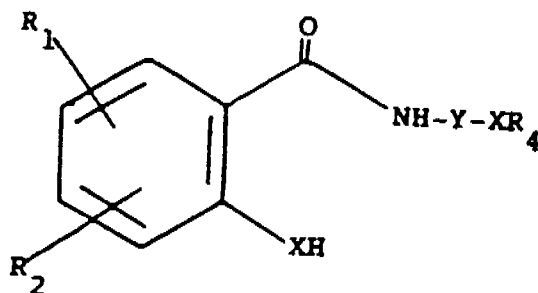
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin happo- ja emässuoloihin, käyttökelpoisina
terapeuttisesti aktiivisina aineina.

Erityisesti keksintö liittyy kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttöön aineina, jotka ovat
5 käyttökelpoisia sydänverisuonialalla.

Kuten seuraavassa on tarkoitettu, alkyyli-ryhmät ovat olennaisesti metyyli, etyyli,
propyyli, i-propyyli, butyyli, 2-metyyli-propyyli, n-pentyyli, 3-metyylibutyyli, i-
pentyyli, n-heksyyli ja vastaavia, kun taas alkoksiryhmät on edullisesti valittu ryhmästä,
10 johon kuuluu metoksi, etoksi, propoksi, i-propoksi, butoksi, 2-metyylibutoksi ja t-
butoksi. Lineaaraisella tai haarautuneella (C_{3-6}) alkyleeniryhmällä tarkoitetaan esim.
seuraavia: metyleenietyleeni, 1,3-propyleeni, 1,4-butyleeni, 2-etyylietyleeni, 3-metyyli-
propyleeni, 1,5-pentyleeni, 2-etyylipropyleeni, 2-metyylibutyleeni, 1,6-heksyleeni, 1-
etyyli-1-metyylipropyleeni, 2-metyylipentyleeni ja vastaavia. (C_{2-6})asyylioksilla tarkoite-
15 taan esim. seuraavia: asetyylioksi, propionyylioksi, butyryylioksi, heksanoyylioksi,
oksalyylioksi, malonyylioksi, sukkinyylioksi.

Tämän keksinnön yhdisteet valmistetaan alan ammattihenkilöiden tuntemilla menetel-
millä. Esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X, Y, R, R_1 ja R_2 on määritel-
20 ty kuten edellä, A on hydroksi, (C_{1-6})alkoksi, formyyliseksi tai (C_{2-6})asyylioksi, voidaan
saada siten, kun on esitetty patentihakemuksessa EP-A-0 490 183 antamalla kaavan (II)
mukaisen salisyylimidin tai tiosalisyylimidin

25



(II)

30

jossa R_1 , R_2 , X ja Y on määritelty kuten edellä ja R_4 on vety, (C_{1-6}) alkyyli tai (C_{1-6}) asyyli, reagoida kaavan (III) mukaisen aldehydin kanssa



5

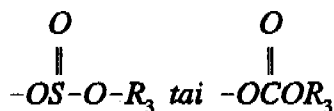
jossa R on kuten edellä, tai sen johdannaisen tai edeltäjän. Kondensaatio tapahtuu yleisesti ottaen happamassa ympäristössä, esimerkiksi järjestelmässä, johon kuuluu vahva mineraalihappo ja etikkahappo, siten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa R_4 on asetyyli tai molekyyliseuloilla sulfonihappojen läsnäollessa, joita ovat
 10 esimerkiksi p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo, α - ja β -naftaleenisulfonihapot, fosforihapot, esterit ja niiden analogit. Kondensaatio suoritetaan orgaanisen liuottimen läsnäollessa, edullisesti inertin orgaanisen liuottimen, joka voi olla esimerkiksi etyyliasetaatit, asetonitriili, bentseeni, nitrobentseeni tai klooribentseeni, halogenisoitu alifaattinen hiilivety, kuten metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani tai 1,1,2-
 15 trikloorietyleeni, sykloheksaani, tetrahydrofuraani, tetrahydropyraani, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi. Reaktion lämpötila voi vaihdella laajoissa rajoissa eikä vaikuta reaktion kulkuun. Lämpötilan edullinen alue on noin $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ - reaktioseoksen palautuslämpötila ja reaktio suoritetaan noin 2 - noin 30 tunnissa.

20 Kaavan (II) ja (III) mukaisten reagenssien nuolimäärät eivät ole kriittisiä syklisoinnin hyvälle kululle ja sellaisia reagensseja voidaan käyttää laajimmissa stökiometrisissä suhteissa. Kun halutaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R on vety tai metyyli, käytetään edullisesti kaavan (III) mukaisen yhdisteen edeltäjiä, kuten paraformaldehydiä ja paraldehydiä.

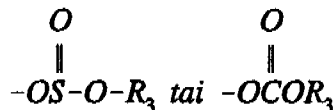
25

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X, Y, R, R_1 ja R_2 on kuten edellä ja A on hydroksi, voidaan käyttää reagensseina muiden kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Esimerkiksi, kun halutaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X, Y, R, R₁ ja R₂ on kuten edellä ja A on formyyliseksi, (C₂₋₆)asyyliksi, mesyyliksi, (C₂₋₆)alkyylisulfonyyliksi, tosyyliseksi, fenyyli-sulfonyyliksi valinnaisesti substituoitu (C₂₋₆)alkyyllilla,

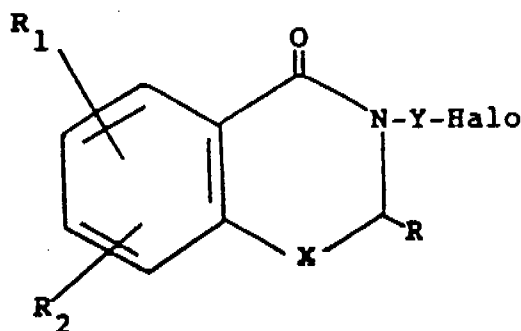


- jossa R₃ on (C₁₋₆)alkyyli-ryhmä, metyleeni, etyleeni tai (C₃₋₆)alkyleeni ω-substituoitu
- 5 2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-on-N-yyllillä, kaavan (I) mukainen yhdiste, joissa A on hydroksi, käsitellään sopivalla karboksyyli- tai sulfonihapolla, joka on aktivoitu anhydridin, halidin tai imidatsolidin muotoon, käytettynä ylimääränä, edullisesti orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa. Sopivia liuottimia sellaiseen synteisiin ovat esimerkiksi kloroformi tai etyleenikloridi, kuten taas reaktion lämpötila
- 10 on alueella noin -10 °C – huoneen lämpötila ja reaktioaika on noin 1-20 tuntia. Kun kyseessä on



sopiva määrä R₃OH:ta lisätään reaktion lopussa.

- 15 Myös kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A on hydroksi, saattaa antaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on merkaptto tai (C₁₋₆)alkyyli-merkaptto kaavan (IV) mukaisella välituotteella



(IV)

jossa X, Y, R, R₁ ja R₂ on kuten edellä ja Halo on halogeeniatomi, edullisesti kloori. Tällainen väliaine saadaan käsittelemällä OH-ryhmä halogenisointiaineella, joka voi olla esimerkiksi tionyylikloridi, sulfuryylikloridi, fosforitrikloridi, fosforipentakloridi, fosforioksitrikloridi, fosforitribromidi, sulfuryylibromidi ja vastaava. Tällainen halogenisointireaktio tapahtuu orgaanisessa liuottimessa, edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu sellaisista, joita käytetään edellä kuvatun kaavan (I) mukaisen yhdisteen synteesin lämpötilassa, joka on alueella huoneen lämpötila - reaktioseoksen palautuslämpötila. Kaavan (IV) mukainen yhdiste muutetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A on merkaptto, reaktiolla tioureaan kanssa alkoholiliuoksessa reaktioseoksen palautuslämpötilassa noin 5-12 tunnin ajan ja sen jälkeisellä hydrolyysillä vahvalla orgaanisella emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla palautuslämpötilassa noin 2-10 tuntia. Sen jälkeen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa A on merkaptto, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A on (C₁₋₆)alkyyli-merkaptto, käsittelemällä sopivalla asyylihalidilla orgaanisen emäksen läsnäollessa, kuten diatsabisykloundekeenin, sen mukaisesti kuin on opettanut Patai, 2. osa, sivut 721-735.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa A on hydroksi, voi myös antaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on (C₁₋₆)alkoksi, niin kutsutun Williamson'in reaktion mukaisesti, joka suoritetaan sopivassa asyylihalidissa.

Yleisesti ottaen kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa muiksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, sopivien menetelmien avulla substituenttien R₁ ja R₂ modifioimiseksi, jotka ovat täysin tunnettuja alan ammattihenkilöiden joukossa. Joka tapauksessa, R₁ tai R₂ ryhmän konversio joksikin muuksi R₁ tai R₂ ryhmäksi, jolla on kaavan (I) mukainen tarkoitus, voi tapahtua suorittamalla tavanomaiset alan ammattihenkilöiden keskuudessa tunnetut menetelmät. Nämä menetelmät ovat keksinnön piirissä yhdessä juuri esitettyjen menetelmien ilmiselvien modifikaatioiden kanssa keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Seuraavassa annetaan valmistusesimerkkejä muutamille keksinnön mukaisille yhdisteille. Jos ei muuta sanota, ^1H -NMR-spektrit suoritettiin dimetyylisulfoksidissa (DMSO).

ESIMERKKI 1

5

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) N-(2'-hydroksietyyli)salisyyliamidi) valmistettiin kuten on kuvattu: Aust. J. Chem., 25, 1797 (1972).

10

B) 5,5 g (0,03 mol) kohdan A) yhdistettä ja 0,57 g (0,003 mol) p-tolueenisulfonihappoa liuotettiin 100 ml:aan bentseeniä ja 27,7 g paraformaldehydiä lisättiin tuloksena saatuun seokseen. Reaktioseos kuumennettiin lämpötilaan 90 °C 3 tunniksi, muodostettu vesi tislattiin pois ja kun oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, pestiin vedellä. Orgaaninen faasi otettiin talteen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 4,7 g jäännöstä, joka liuotettiin 150 ml:aan tetrahydrofuraania ja 14 ml:aan 1N HCl. Seosta palautuskuumennettiin 8 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin 3,76 g otsikkotuotetta.

20

s.p. 59-61 °C (metyleenikloridi/asetoni 1:9 t/t).

^1H -NMR (200 MHz): 7,82 (1H, dd); 7,54 (1H, dt); 7,18 (1H, t); 7,07 (1H, d); 5,34 (2H, s); 3,57 (4H, s).

25

ESIMERKKI 2

3-(2'-asetoksietyyli)-2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

30 Liuokseen, joka sisälsi 10 g (0,05 mol) esimerkin 1 yhdistettä 200 ml:ssa kloroformia ja 4,18 ml (0,05 mol) pyridiiniä, lisättiin 19,6 ml (0,207 mol) etikkahapon anhydridiä.

Liuos jätettiin huoneen lämpöön 12 tunniksi, pestiin sitten vedellä ja orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuivaksi. Raakatuote, joka saatiin, puhdistettiin leimahduskromatografialla (eluentti: heksaani/etyyliasetatti 6:4), jolloin saatiin 2,4 g otsikkotuotetta.

5

s.p. 67 °C (etyliasetatti/heksaani).

¹H-NMR (200 MHz): 7,82 (1H, dd); 7,55 (1H, dt); 7,15 (2H, m); 5,35 (2H, s); 4,17 (2H, t); 3,79 (2H, t); 2,00 (3H, s).

10

ESIMERKKI 3

3-(2'-asetoksietyyli)-2,3-dihydro-6-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 15 A) 8,5 g metyyli 5-metyylisalisylaattia (J. Chem. Soc., 661, 1961) 3,7 ml:ssa 2-aminoetanolia kuumennettiin lämpötilaan 170 °C 3 tunniksi. Kun oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, reaktioseos otettiin etyliasetattiin, pestiin 5 %:lla kloorivetyhapolla ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Saatiin 9 g N-(2'-hydroksietyyli)-5-metyylisalisyyliamidia.

20

s.p. 73-75 °C (heksaani).

- B) Liuokseen, joka sisälsi 8 g (0,041 mol) kohdan A) yhdistettä 500 ml:ssa kloroformia ja 11 ml jäätikkahappoa, lisättiin 4 g paraformaldehydiä. Seos jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C ja lisättiin 10 g kaasumaista kloorivetyhappoa 30 minuutin ajan, sitten tuloksena saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämmössä 24 tuntia. Öljykerros eliminointiin ja kloroformifaasi pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen tuloksena saatu raakatuote puhdistettiin silikageelikolonnilla eluoimalla metyleenikloridilla/asetonilla (85:15 t/t), jolloin saatiin 6 g otsikkotuotetta.

30

s.p. 53-55 °C (heksaani).

¹H-NMR (80 MHz): 7,61 (1H, d); 7,30 (1H, dd); 6,92 (1H, d); 5,30 (2H, s); 4,15 (2H, t); 3,71 (2H, t); 2,02 (3H, s).

5

ESIMERKKI 4

3,2-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-6-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 10 Liuokseen, joka sisälsi 6 g (0,024 mol) esimerkin 3 yhdistettä 120 ml:ssa metanolia, lisättiin 1,4 g (0,013 mol) natriumkarbonaattia ja tuloksena saatu seos jätettiin huoneen lämpöön 12 tunniksi. Liuottimen haihduttamisen jälkeen tuloksena saatu raaka-aine kerättiin metyleenikloridilla ja tuloksena saatu orgaaninen faasi pestiin vedellä ja 15 kuivattiin natriumsulfaatilla. Metyleenikloridin haihduttamisen jälkeen saatiin 4,2 g otsikkotuotetta.

s.p. 59-61 °C (dietyylieetteri).

- 20 ¹H-NMR (80 MHz): 7,60 (1H, d); 7,30 (1H, d); 7,30 (1H, dd); 6,90 (1H, d); 5,30 (2H, s); 4,83 (1H, t); 3,56 (4H, m); 2,30 (3H, s).

ESIMERKKI 5

3-(2'-asetoksietyyli)-7-kloori-2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

25

- A) 4-kloori-N-(2'-hydroksietyyli)-salisyylimidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 20 g:sta metyylin 4-kloorisalisylaattia (Chem. Abs. 81, 3624q) ja 8 ml:sta 2-aminoetanolia.
Saanti: 11 g s.p. 95-97 °C (kloroformi).

30

B) Lähtemällä 11 g:sta (0,051 mol) kohdan A) yhdistettä ja 4 g:sta paraformaldehydiä ja suorittamalla esimerkin 3, B) menetelmä saatiin 9 g otsikkotuotetta.

s.p. 92-94 °C (heksaani).

5

¹H-NMR (80 MHz): 7,82 (1H, d); 7,30÷7,08 (2H, m); 5,35 (2H, s); 4,15 (2H, t); 3,70 (2H, t); 2,00 (3H, s).

ESIMERKKI 6

10

7-kloori-2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

8 g:sta (0,03 mol) esimerkin 5 yhdistettä ja suorittamalla esimerkin 4 menetelmä, saatiin 6,1 g otsikkotuotetta.

15

s.p. 104-106 °C (heksaani).

¹H-NMR (80 MHz): 7,83 (1H, d); 7,30÷7,10 (2H, m); 5,36 (2H, s); 4,86 (1H, t); 3,60 (4H, m).

20

ESIMERKKI 7

3-(2'-asetoksietyyli)-2,3-dihydro-7-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

25 A) N-(2'-hydroksietyyli)-4-metyylisalisyyliamidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 20 g:sta metyyli-4-metyylisalisylaattia (Chem. Abs. 64, 6568d) ja 9 ml:sta 2-aminoetanolia.
Saanti: 16,7 g s.p. 78-80 °C (heksaani).

30 B) Lähtemällä 16 g:sta (0,091 mol) kohdan A) yhdistettä ja 4,5 g:sta paraformaldehydiä ja suorittamalla esimerkin 3, B) menetelmä saatiin 13 g otsikkotuotetta öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,59 (1H, d); 6,98 (1H, d); 6,91 (1H, s); 5,19 (2H, s); 4,18 (2H, t); 3,68 (2H, t); 2,01 (3H, s).

ESIMERKKI 8

5

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-7-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

12 g:sta esimerkin 7 yhdistettä ja suorittamalla esimerkin 4 menetelmä, saatiin 9 g otsikkotuotetta öljynä.

10

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): 7,73 (1H, d); 6,96÷6,63 (2H, m); 5,20 (2H, s); 3,96÷3,56 (4H, m); 2,36 (3H, s).

ESIMERKKI 9

15

3-(2'-asetoksietyyli)-2,3-dihydro-2-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

Aloittamalla 18,4 g:sta (0,101 mol) esimerkin 1, A) yhdistettä ja 8,13 ml:sta (0,061 mol) paraldehydiä ja suorittamalla esimerkin 3, B) mukainen menetelmä, saatiin 6,7 g otsikkotuotetta öljynä.

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,74 (1H, dd); 7,52 (1H, dt); 7,17 (1H, t); 7,02 (1H, d); 5,70 (1H, q); 4,22 (2H, t); 4,63÷3,83 (1H, m); 3,56÷3,23 (1H, m); 2,05 (3H, s); 1,56 (3H, d).

25

ESIMERKKI 10

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-2-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

30 6 g:sta (0,029 mol) esimerkin 9 yhdistettä ja suorittamalla esimerkin 4 menetelmä, saatiin 3,8 g otsikkotuotetta öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,74 (1H, dd); 7,52 (1H, dt); 7,17 (1H, t); 7,01 (1H, d); 5,50 (1H, q); 3,90÷3,57 (4H, m); 1,52 (3H, d).

ESIMERKKI 11

5

3-(2'-asetoksietyyli)-2,3-dihydro-2,7-dimetyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

6 g:sta (0,03 mol) esimerkin 7, A) yhdistettä ja 2,4 ml:sta (0,018 mol) paraldehydiä ja suorittamalla esimerkin 3, B) menetelmä, saatiin 2,5 g otsikkotuotetta öljynä.

10

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,63 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 6,88 (s, 1H); 5,66 (q, 1H); 4,28 (t, 2H); 4,08÷3,78 (m, 1H); 3,52÷3,22 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,02 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

15 ESIMERKKI 12

2,3-dihydro-2,7-dimetyyli-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

2,3 g:sta (0,009 mol) esimerkin 11 yhdistettä ja suorittamalla esimerkin 4 menetelmä, saatiin 2,1 g otsikkotuotetta öljynä.

20

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): 7,63 (1H, d); 7,00÷6,76 (2H, m); 5,66 (1H, q); 4,86 (1H, t); 3,70÷3,43 (4H, m); 2,36 (3H, s); 1,50 (3H, d).

25 ESIMERKKI 13

3-(2'-asetoksietyyli)-6-kloori-2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) 5-kloori-N-(2'-hydroksietyyli)-salisyylimidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 19 g:sta metyylin 5-kloorisalisylaattia (Arch. Pharm. 296/10), 714, 1963) ja 7,5 ml:sta 2-aminoetanolia.

30

Saanti: 13,8 g.

s.p. 100-102 °C (heksaani).

5 B) Lähtemällä 13 g:sta (0,06 mol) kohdan A) yhdistettä ja 4,5 g:sta paraformaldehydiä ja suorittamalla esimerkin 3, B) menetelmä saatiin 11 g otsikkotuotetta.

s.p. 93-95 °C (heksaani).

10 ¹H-NMR (80 MHz): 7,73 (1H, d); 7,53 (1H, dd); 7,10 (1H, d); 5,35 (2H, s); 4,16 (2H, t); 3,71 (2H, t); 2,02 (3H, s).

ESIMERKKI 14

6-kloori-2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

15

10 g:sta (0,037 mol) esimerkin 13 yhdistettä ja menettelemällä, kuten on kuvattu esimerkissä 4, saatiin 7 g otsikkotuotetta.

s.p. 88-90 °C (dietyylieetteri).

20

¹H-NMR (80 MHz): 7,73 (1H, d); 7,53 (1H, dd); 7,10 (1H, d); 5,36 (2H, s); 3,56 (4H, m).

ESIMERKKI 15

25

N-(5'-asetoksipentyyli)-2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) N-(5'-hydroksipentyyli)salisyylimidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 17,6 g:sta metyyli-salisylaattia ja 8,5 ml 5-aminopentanolia.

30 Saanti: 11 g. Yhdiste oli öljy, jota käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

B) 11,4 g:sta (0,051 mol) kohdan A) yhdistettä ja 4,5 g:sta paraformaldehydiä ja suorittamalla esimerkin 3, B) menetelmä saatiin 9 g otsikkotuotetta öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,79 (1H, dd); 7,51 (1H, dt); 7,14 (1H, t); 7,04 (1H, t); 5,29 (2H, s); 4,03 (2H, t); 3,44 (2H, t); 2,04 (3H, s); 1,60÷1,19 (6H, m).

ESIMERKKI 16

2,3-dihydro-3-(5'-hydroksipentyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

10

8,5 g:sta (0,031 mol) esimerkin 15 yhdistettä ja suorittamalla esimerkin 4 mukainen menetelmä saatiin 5,3 g otsikkotuotetta öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,79 (1H, dd), 7,51 (1H, dt); 7,14÷7,04 (2H, m); 5,29 (2H, s); 3,44 (4H, m); 1,60÷1,19 (6H, m).

ESIMERKKI 17

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-7-metoksi-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

20

A) N-(2'-hydroksietyyli)-4-metoksi-salisyyliamidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) mukainen menetelmä, lähtien 16,9 g:sta metyyli-4-metoksisalisylaattia (J. Org. Chem. 23, 756, 1958) ja 7 ml 2-aminoetanolia.

25 Saanti: 9,5 g
s.p. 92-94 °C (heksaani).

B) 9 g (0,042 mol) kohdan A) yhdistettä ja 0,81 g (0,004 mol) p-tolueenisulfonihappoa liuotettiin 130 ml:aan bentseeniä ja tuloksena saatuun liuokseen lisättiin 4 A molekyyliseulalla ja 1,55 g paraformaldehydiä. Seosta palautuskuumennettiin 2 tuntia ja jäädyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan, lisättiin 300 ml etyy-

30

liasetaattia. Molekyylliseula suodatettiin pois, liuos pestiin vedellä ja orgaaninen faasi otettiin talteen ja kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Liottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 10,3 g jäännöstä, joka puhdistettiin silikageelikolonnilla eluoimalla etyyliasetaatti/heksaanilla - 8:2 (t/t).

5 Saanti: 2,1 g otsikkotuotetta öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,83 (1H, d); 6,63 (1H, dd); 6,42 (1H, d); 5,36 (2H, s); 4,88 (1H, t); 3,62÷3,47 (4H, m); 3,81 (3H, s).

10 ESIMERKKI 18

2,3-dihydro-N-(2-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) Liuos, joka sisälsi 5 g (0,03 mol) metyyliitiosalisylaattia (Synteesi, 59, 1974)
 15 4 ml:ssa (0,06 mol) etanoliamiinia, kuumennettiin lämpötilassa 140 °C samalla kun metanoli tislattiin pois. 2 tunnin jälkeen liuos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin 4,2 g (0,01 mol) bis-[2-(2-hydroksietyyli)karboksamidofenyyli]disulfidia, joka liuotettiin sellaisenaan 32 ml:aan etanolia. Liuos kuumennettiin lämpötilaan 65 °C
 20 ja lisättiin pisara kerralla 0,4 g (0,01 mol) natriumboorihydridiä 21 ml:ssa etanolia. Liuoksen lämpötila pidettiin lämpötilassa 65 °C 1 tunnin ajan, sitten saatettiin huoneenlämpöön. Jäännös, joka saatiin liuottimen haihduttamisella, kromatografioitiin silikageelikolonnilla eluoimalla etyyliasetaatilla. Saatiin 1,4 g N-(2-hydroksietyyli)-2-merkaptobentsamidia öljynä, jota käytettiin sellaisenaan seuraavassa
 25 vaiheessa.

B) Liuokseen, joka sisälsi 3,5 g (0,017 mol) kohdan A) yhdistettä 50 ml:ssa dioksania, lisättiin 1,59 g (0,053 mol) paraformaldehydiä. Liuos jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C ja kyllästettiin kaasumaisella kloorivetyhapolla, sitten saatettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 3 päivää. Kun oli laimennettu vedellä, seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin

vakuuissa ja tuloksena saatu jäännös kromatografioitiin silikageelikolonnin läpi [eluentti: etyyliasetaatti/heksaani 8:2 (t/t)]. Saatiin 1,5 g otsikkotuotetta öljynä.

¹H-NMR (80 MHz): 7,93÷7,90 (1H, m); 7,50÷7,13 (3H, m); 4,83 (2H, s); 3,63
5 (4H, m).

ESIMERKKI 19

2,3-dihydro-trans-3-(2'-hydroksisykloheksyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

10

A) Trans-N-(2'-hydroksisykloheksyyli)salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3 A) mukainen menetelmä 16 g:sta metyyllisalisylaattia ja 12 g:sta trans-2-amino-sykloheksanolia. Saanti: 9,1 g

15 s.p.: 91-96 °C (heksaani).

B) Otsikkotuotetta valmistettiin suorittamalla esimerkin 17 B) mukainen menetelmä, lähtien 8,1 g:sta (0,0319 mol) kohdan A) yhdistettä. Saanti: 1,5 g.

20 s.p.: 87-89 °C (heksaani).

¹H-NMR (80 MHz): 7,90 (1H, dd); 7,33 (1H, dt); 7,0÷5,70 (2H, m); 3,56 (2H, m); 2,10÷1,15 (8H, m).

25 ESIMERKKI 20

2,3-dihydro-3-(1'-metyyli-2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) N-(1'-metyyli-2'-hydroksietyyli)salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin
30 3, A) mukainen menetelmä lähtien 19 g:sta (0,118 mol) salisyylihappometyylieste-

riä ja 18,8 ml 2-amino-1-propanolia. Saanti: 19 g. Tuote oli öljy, jota käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

- 5 B) Suorittamalla esimerkin 1, B) menetelmä ja lähtien 19 g:sta (0,973 mol) kohdan A) yhdistettä, saatiin 7,76 g otsikkotuotetta öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,82 (1H, dd); 7,52 (1H, dt); 7,17 (1H, t); 7,05 (1H, d); 5,30 (2H, m); 4,50 (1H, m); 2,50 (2H, m); 1,20 (3H, d).

10 ESIMERKKI 21

2,3-dihydro-N-(2'-hydroksietyyli)-6-metoksi-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 15 A) N-(2'-hydroksietyyli)-4-metoksisalisyyliamidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 25 g:sta (0,137 mol) 5-metoksisalisyylihappometyyliesteriä ja 9 ml:sta 2-aminoetanolia. Saanti: 25 g. Tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

- 20 B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 20 g:sta (0,094 mol) yhdistettä A). Saanti: 17,2 g öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): 7,30÷6,90 (3H, m); 5,30 (2H, s); 3,80 (3H, s); 3,60 (4H, s).

ESIMERKKI 22

25

2,3-dihydro-N-(2'-hydroksietyyli)-7-trifluorimetyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 30 A) N-(2'-hydroksietyyli)-4-trifluorimetyyli-salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 26 g:sta (0,118 mol) 4-trifluorimetyyli-salisyylihappometyyliesteriä [J. Am. Chem. Soc., 76, 1051-4 (1954)] ja 100 ml:sta 2-aminoetanolia. Saanti: 24 g. Tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 20 g:sta (0,08 mol) yhdistettä A). Saanti: 13 g.

s.p.: 63-65 °C (heksaani).

5

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): 7,92 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,36 (1H, s); 5,36 (2H, s); 3,53 (4H, s).

ESIMERKKI 23

10

N-(2'-asetoksietyyli)-2,3-dihydro-7-trifluorimetyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

Suoritettiin esimerkin 3 menetelmä ja lähdettiin 5,1 g:sta (0,019 mol) esimerkin 22 tuotetta ja saatiin 4,7 g otsikkotuotetta.

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 8,00 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,48 (1H, s); 5,43 (2H, s); 4,17 (2H, t); 3,72 (2H, t); 2,00 (3H, s).

ESIMERKKI 24

20

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-8-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) N-(2'-hydroksietyyli)-3-metyyli-salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 24,2 g:sta (0,145 mol) 3-metyyli-salisyylihappometyyliesteriä ja 100 ml:sta 2-aminoetanolia. Saanti: 28,9 g. Tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

25

B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 28,3 g:sta (0,145 mol) yhdistettä A). Saanti: 15 g öljynä.

30

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): 7,59 (1H, d); 7,34 (1H, d); 7,00 (1H, t); 5,33 (2H, s); 3,58 (4H, m); 2,23 (3H, s).

ESIMERKKI 25

5

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-5-metyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) N-(2'-hydroksietyyli)-6-metyyli-salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 18,8 g:sta (0,113 mol) 6-metyyli-salisyylihappometyyliesteriä ja 78 ml 2-aminoetanolia. Saanti: 19,3 g.

10

s.p.: 134-135 °C (heksaani).

B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 13,6 g:sta (0,069 mol) yhdistettä A). Saanti: 6,6 g öljynä.

15

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): 7,30 (1H, t); 6,86 (2H, m); 5,23 (2H, s); 3,56 (4H, m); 2,63 (3H, s).

20 ESIMERKKI 26

2,3-dihydro-N-(3'-hydroksipropyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) N-(3'-hydroksipropyli)salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 20 g:sta (0,131 mol) salisylihappometyyliesteriä ja 13,2 ml 3-aminopropanolia. Saanti: 24 g öljynä ja jota tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

25

B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 17 g:sta (0,087 mol) yhdistettä A). Saatiin 7,75 g otsikkotuotetta öljynä.

30

¹H-NMR (80 MHz): 7,76 (1H, dd); 7,50 (1H, dt); 7,10 (2H, m); 5,33 (2H, s); 3,52 (4H, m); 1,73 (2H, m).

ESIMERKKI 27

5

2,3-dihydro-N-(2'-hydroksi-1'-metyyli-1'-propyyli-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

10 A) 31,24 g (0,146 mol) salisyylihappometyyliesteriä ja 13 g (0,146 mol) 3-amino-2-butanolia kuumennettiin lämpötilaan 80 °C 4 tuntia, sitten jäähdytettiin huoneen lämpöön. Raakatuote, joka saatiin, pestiin heksaanilla ja puhdistettiin silikageelilonnikromatografiolla [eluentti: kloroformi/asetoni 10/1 t/t]. Saatiin 12 g N-(1'-metyyli-2'-hydroksi-1'-propyyli)salisyyliamidia öljynä, jota tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

15 B) Tuote valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 11 g:sta (0,052 mol) yhdistettä A). Saatiin 8,13 g otsikkotuotetta öljynä.

¹H-NMR (80 MHz): 7,76 (1H, dd); 7,46 (1H, dt); 7,10 (2H, m); 5,33 (2H, s); 4,30 (1H, m); 3,76 (1H, m), 1,30 (6H dd).

20

ESIMERKKI 28

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksi-1'-propyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

25 A) N-(2'-hydroksi-1'-propyyli)salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 18 g:sta (0,118 mol) salisyylihappometyyliesteriä ja 18,3 ml 1-amino-2-propanolia. Saanti: 24 g öljynä, jota tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

30 B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 20 g:sta (0,102 mol) yhdistettä A). Saatiin 18 g öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,83 (1H, dd); 7,50 (1H, dt); 7,33÷7,00 (2H, m); 5,40 (2H, s); 4,00÷3,10 (3H, m); 1,10 (3H, d).

ESIMERKKI 29

5

2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-7-isopropoksi-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

10 A) N-(2'-hydroksietyyli)-4-isopropoksi-salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 25,3 g:sta (0,166 mol) 4-isopropoksisalisyylihappometyyliesteriä [saatu käsittelemällä 4-isopropoksi-salisyylihappoa, kuten on kuvattu teoksessa Synthesis 758-760 (1984), metanolilla ja rikkipapolla] ja 100 ml:sta 2-aminoetanolia. Saanti: 22 g. Tuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

15 B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 1, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 5 g:sta (0,028 mol) yhdistettä A). Saatiin 3,1 g öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,70 (1H, d); 6,69 (1H, dd); 6,58 (1H, d); 5,31 (2H, s); 4,88 (1H, bs); 4,71 (1H, m); 3,53 (4H, m); 1,29 (6H, d).

20

ESIMERKKI 30

2,3-dihydro-3-(2'-merkaptotyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

25 A) Liuos, joka sisälsi 9 g (0,046 mol) esimerkin 1 yhdistettä 70 ml:ssa kloroformia lisättiin 3,54 ml:aan (0,048 mol) metyleenikloridia. Liuos kuumennettiin lämpötilaan 70 °C 3 tunnin ajan, saatettiin taas huoneen lämpöön, pestiin liuoksella, joka sisälsi 5 % natriumvetykarbonaattia ja sitten vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin. Saatiin 9,3 g 2,3-dihydro-3-(2'-kloorietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-onia.

30

- B) Liuokseen, joka sisälsi 15 g (0,071 mol) kohdan A) yhdistettä 500 ml:ssa etanolia lisättiin 16,1 g (0,2 mol) tioureaa. Seosta palautuskuumennettiin 8 tuntia, sitten saatettiin huoneen lämpöön, käsiteltiin 42 ml:lla 10 % NaOH ja palautuskuumennettiin taas 5 tuntia. Liuos haihdutettiin kuivaksi, raakatuote kerättiin vedellä ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin leimahduskromatografialla (eluentti: kloroformi), ja saatiin 2,3 g otsikkotuotetta.

s.p.: 44-46 °C (kloroformi).

10

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,82 (1H, dd); 7,54 (1H, dt); 7,17 (1H, t); 7,07 (1H, d); 5,38 (2H, s); 3,63 (2H, t); 2,72 (2H, q); 2,46 (1H, t).

ESIMERKKI 31

15

2,3-dihydro-3-(2'-metoksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

20

- A) Liuokseen, joka sisälsi 10 g metyyლისალისლაattia 15 ml:ssa asetnitriliä, lisättiin 5,5 ml 2-metoksietyyliamiinia ja sitten palautuskuumennettiin 24 tuntia. Kuumennuksen lopussa liuos haihdutettiin kuivaksi vakuuissa, kerättiin etyyliasetaatilla ja pestiin 1N kloorivetyhapolla ja sitten vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja väkevöitiin pieneen tilavuuteen. Muodostettu kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin vakuuilla ja siten saatiin 9 g N-(2'-metoksietyyli)salisyyliamidia.

25

- B) Suorittamalla esimerkin 1, B) mukainen menetelmä lähtien 9 g:sta (0,046 mol) kohdan A) yhdistettä, saatiin 8,3 g otsikkotuotetta.

30

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 7,82 (1H, dd); 7,55 (1H, dt); 7,17 (1H, t); 7,07 (1H, d); 5,32 (2H, s); 3,67 (2H, m); 3,51 (2H, m); 3,29 (3H, s).

ESIMERKKI 322,3-dihydro-3-(2'-tosyylioksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 5 Liuokseen, joka sisälsi 3 g (0,015 mol) esimerkin 1 yhdistettä 15 ml:ssa kloroformia, lisättiin 3,7 ml (0,046 mol) pyridiiniä ja 8,88 g (0,046 mol) tosylikloridia. 2 tunnin jälkeen reaktioseos pestiin 1N HCl:llä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin ja tuloksena saatu raaka-aine puhdistettiin leimahduskromatografialla (eluentti: metyleenikloridi/etyyliasetatti 98:2), jolloin saatiin 3,34 g otsikkotuotetta.
- 10 ta.

s.p.: 122-124 °C (metyleenikloridi)

- ¹H-NMR (200 MHz): 7,77÷7,71 (3H, m); 7,55 (1H, dt); 7,33 (2H, m); 7,17 (1H, t);
- 15 7,06 (1H, d); 5,20 (2H, s); 4,23 (2H, t); 3,72 (2H, t); 2,32 (3H, s).

ESIMERKKI 332,3-dihydro-3-(2'-mesyylioksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

20

- Liuokseen, joka sisälsi 5 g (0,026 mol) esimerkin 1 yhdistettä 80 ml:ssa kloroformia ja 5,8 ml (0,072 mol) pyridiiniä, jäädytetty lämpötilaan 0 °C, lisättiin 5,6 ml (0,072 mol) mesyylikloridia liuotettuna 20 ml:aan kloroformia. 6 tunnin jälkeen liuos pestiin 1N HCl:llä, vedellä, 5 % natriumvetykarbonaatilla ja lopuksi vedellä. Orgaaninen faasi, kuivattuna natriumsulfaatin avulla, haihdutettiin vakuuissa. Saatiin 2,7 g
- 25 otsikkotuotetta.

s.p.: 76-78 °C (metyleenikloridi).

- 30 ¹H-NMR (200 MHz): 7,83 (1H, dd); 7,55 (1H, dt); 7,18 (1H, t); 7,09 (1H, d); 5,36 (2H, d); 4,39 (2H, t); 3,83 (2H, d); 3,22 (3H, s).

ESIMERKKI 34Metyyli 2-(2',3'-dihydro-4'-okso-1',3'-bentsoksatsin-3'-yyli)etyylisulfiitti

- 5 Liuokseen, joka sisälsi 10 g (0,05 mol) esimerkin 1 yhdistettä 200 ml:ssa kloroformia, jäähdytettynä lämpötilaan -15 °C, lisättiin 3,77 ml (0,051 mol) metyleenikloridia. 1 tunnin jälkeen lisättiin 2,1 ml metanolia. Reaktioseos saatettiin huoneen lämpötilaan ja 5 tunnin jälkeen haihdutettiin. Tuloksena saatu raaka-aine puhdistettiin leimahduskromatografialla (eluentti: heksaani/etyyliasetaatti 1:1). Saatiin 4 g otsikkotuotetta öljynä.

10

¹H-NMR (200 MHz): 7,82 (1H, dd); 7,54 (1H, dt); 7,17 (1H, t); 7,07 (1H, d); 5,35 (2H, s); 4,14 (2H, m); 3,77 (2H, m); 3,59 (3H, s).

ESIMERKKI 35

15

Bis-2'-(2,3-dihydro-4-okso-1,3-bentsoksatsin-3-yyli)etyylikarbonaatti

- Liuokseen, joka sisälsi 4 g (0,02 mol) esimerkin 1 yhdistettä 200 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 120 mg (0,002 mol) natriummetylaattia ja 1,92 g (0,012 mol) karbonyylidiimidatsolia. Liuos jätettiin huoneen lämpöön 23 tunniksi ja pestiin sitten vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin avulla ja haihdutettiin kuivaksi. Raakatuote puhdistettiin leimahduskromatografialla (eluentti: heksaani/etyyliasetaatti 6:4), jolloin saatiin 2,5 g otsikkoyhdistettä.

- 25 s.p.: 74-75 °C (heksaani/etyyliasetaatti 1:1).

¹H-NMR (200 MHz): 7,23 (2H, dd); 7,54 (2H, dt); 7,18 (2H, t); 7,07 (2H, d); 5,30 (4H, s); 4,25 (4H, t); 3,70 (4H, t).

30

ESIMERKKI 362,3-dihydro-3-(2'-etoksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 5 Menettelemällä kuten esimerkissä, 12 g:sta 2-etoksietyyliamiinia saatiin 1,4 g otsikkotuotetta.

¹H-NMR (200 MHz): 7,83 (1H, dd); 7,52 (1H, dt); 7,15 (1H, t); 7,05 (1H, d); 5,32 (2H, s); 3,65 (2H, m); 3,54 (2H, m); 3,45 (2H, t); 1,10 (3H, t).

10

ESIMERKKI 37Isopropyyli 2-(2',3'-dihydro-4'-okso-1',3'-bentsoksatsin-3'-yyli)etyylisulfiitti

- 15 Otsikkotuote valmistettiin kuten on kuvattu esimerkissä 34 lähtien 10 g:sta (0,051 mol) esimerkin 1 yhdistettä, 3,78 ml (0,051 mol) tionyylikloridia ja 398 ml (5,17 mol) isopropyylialkoholia. Saatiin 1,2 g otsikkotuotetta öljynä.

- 20 ¹H-NMR (200 MHz): 7,82 (1H, dd); 7,55 (1H, dt); 7,17 (1H, t); 7,08 (1H, d); 5,35 (2H, s); 4,71 (1H, m); 4,13 (2H, m); 3,78 (2H, m); 1,24 (3H, d); 1,21 (3H, d).

ESIMERKKI 386,8-dikloori-2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

25

- A) 3,5-dikloori-N-(2'-hydroksietyyli)-salisyylamidia valmistettiin esimerkin 3, A) menetelmällä lähtien 20,9 g:sta (0,094 mol) metyyli 3,5-dikloori-salisylaattia ja 6,85 ml:sta (0,113 mol) 2-aminoetanolia. Saanti: 14 g.

- 30 s.p.: 137-139 °C (heksaani).

B) 14 g:sta (0,055 mol) kohdan A) yhdistettä ja 3,07 g:sta paraformaldehydiä ja menettelemällä, kuten on kuvattu esimerkissä 3, B), saatiin 2,7 g otsikkotuotetta.

s.p.: 98-100 °C (heksaani).

5

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,88 (1H, d); 7,72 (1H, d); 5,47 (2H, s); 4,91 (1H, t); 3,57 (4H, m).

ESIMERKKI 39

10

2,3-dihydro-4,5-dimetoksi-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

A) 4,5-dimetoksi-N-(2'-hydroksietyyli)-salisyylimidi valmistettiin antamalla 23 g (0,108 mol) 4,5-dimetoksi-salisyylihappometyyliesteriä (saatu, kuten on kuvattu Synthesis, 758, 1984) reagoida 100 ml 2-aminoetanolin kanssa lämpötilassa 170 °C 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpöön seos kerättiin etyyliasetaatilla, pestiin 5 %:lla vesipitoisella kloorivetyhapolla ja kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Saanti: 18 g. Yhdistettä käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

15

20 B) Otsikkotuote valmistettiin esimerkin 17, B) menetelmän mukaisesti, lähtien 15 g:sta (0,062 mol) kohdan A) yhdistettä. Saanti: 13 g.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,21 (1H, s); 6,67 (1H, s); 5,27 (2H, s); 4,48 (1H, 7); 3,81 (3H, s); 3,76 (3H, s); 5,52 (4H, m).

25

ESIMERKKI 402,3-dihydro-6-fluori-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 5 A) 5-fluori-N-(2'-hydroksietyyli-salisyyliamidia valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 4,9 g:sta (0,03 mol) 5-fluori-salisyylihappometyyliesteriä ja 2,08 ml (0,034 mol) 2-aminoetanolia. Saanti: 5,29 g.
- B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 17, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 5,2
10 g:sta (0,026 mol) yhdistettä A) ja 2,37 g paraformaldehydiä. Saanti: 3,1 g.

s.p.: 128-130 °C (heksaani)

¹H-NMR (80 MHz): 7,52 (1H, dd); 7,42 (1H, dt); 7,15 (1H, dd); 5,32 (2H, s); 4,90
15 (1H, t); 3,57 (4H, m).

ESIMERKKI 412,3-dihydro-6-etyyli-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

20

- A) 5-etyyli-N-(2'-hydroksietyyli-salisyyliamidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 26,8 g:sta (0,148 mol) 5-etyyli-salisyylihappometyyliesteriä (valmistettu kuten on esitetty teoksessa Synthesis, 758, 1984) ja 10,7 ml:sta (0,178 mol) 2-aminoetanolia. Saanti: 29,8 g.
- B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 17, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 25
25 g:sta (0,119 mol) yhdistettä A) ja 10,7 g:sta paraformaldehydiä. Saanti: 11,9 g.

¹H-NMR (200 MHz): 7,62 (1H, d); 7,37 (1H, dd); 6,97 (1H, d); 5,32 (2H, s); 4,87
30 (1H, t); 3,57 (4H, m); 2,62 (2H, q); 1,20 (3H, t).

ESIMERKKI 422,3-dihydro-6,7-dimetyyli-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- 5 A) 4,5-dimetyyli-N-(2'-hydroksietyyli)-salisyylimidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 33,6 g:sta (0,186 mol) 4,5-dimetyyli-salisyylihappometyyliesteriä (valmistettu kuten on esitetty teoksessa Synthesis, 758, 1984) ja 13,5 ml (0,223 mol) 2-aminoetanolia. Saanti: 34,4 g.
- 10 B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 17, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 30,5 g:sta (0,146 mol) yhdistettä A) ja 13,14 g:sta paraformaldehydiä. Saanti: 17,7 g.

s.p. = 89-91 °C (heksaani).

15

¹H-NMR (200 MHz): 7,55 (1H, s); 6,85 (1H, s); 5,27 (2H, s); 4,87 (1H, t); 3,55 (4H, m); 2,25 (3H, s); 2,20 (3H, s).

ESIMERKKI 43

20

6-bromi-2,3-dihydro-3-(2'-hydroksietyyli)-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni

- A) 5-bromo-N-(2'-hydroksietyyli)-salisyylimidi valmistettiin suorittamalla esimerkin 3, A) menetelmä lähtien 5,2 g:sta (0,022 mol) 5-bromi-salisyylihappometyyliesteriä ja 1,63 ml:sta (0,027 mol) 2-aminoetanolia. Saanti: 5,53 g.
- 25 B) Otsikkotuotetta valmistettiin esimerkissä 17, B) kuvatulla menetelmällä lähtien 5,4 g:sta (0,021 mol) yhdistettä A) ja 1,87 g:sta paraformaldehydiä. Saanti: 1,84 g.
- 30 s.p.: 78-81 °C (heksaani).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,87 (1H, d); 7,70 (1H, d); 7,07 (1H, d); 5,37 (2H, s); 4,90 (1H, t); 3,57 (4H, m).

Kuten jo on sanottu edellä, keksinnön mukaisilla yhdisteillä on sydänverisuoneen
5 vaikuttavaa aktiivisuutta. Varsinkin niillä on huomattava angiinanvastainen ja anti-
iskeeminen vaikutus koe-eläimessä.

Nämä edulliset biologiset ominaisuudet liittyvät yleisesti ottaen olemattomaan liikajän-
nitystä tuovaan vaikutukseen. Siten keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan pitää
10 mahdollisina lääkkeinä, joilla on erityinen angiinanvastainen vaikutus.

Angiinanvastainen aktiivisuus in vivo määritettiin nukuttamattomilla Sprague Dawley
rotilla (keskimääräinen paino 350-400 g), menetelmän mukaisesti, jonka on kuvannut
M. Leitold et al., *Arzneim. Forsch.* **36**, 1454, 1986. Koe suoritettiin annostelemalla
15 suonensisäisesti eläimille 1 U.I/kg, joka vastaa 3 mg/kg Argvasopressiiniä, joka saa
aikaan sepelvaltimokouristuksen, joka on toistettavissa ja sähkökardiografisesti tunnistet-
tavissa T-aallon lisääntymisenä. Eläimiä käsiteltiin sitten suonensisäisesti vielä
neljällä suurenevalla annoksella keksinnön mukaista yhdistettä niiden ED_{50} mittaami-
seksi, s.o. annos, joka antaa 50 %:n T-aallon lisääntymisen inhiboinnin. Keksinnön
20 mukaisilla yhdisteillä osoittautui olevan ED_{50} alueella noin 1 - noin 300 $\mu\text{g/kg}$.
Erityisesti esimerkin 1, 2 ja 34 yhdisteillä oli ED_{50} , joka oli 87, 215 ja 10,5 $\mu\text{g/kg}$.
Myös jotkut yhdisteet testattiin muuten kuten edellä, mutta annosteltiin suun kautta.
Esimerkiksi esimerkin 1 yhdisteellä oli ED_{50} , joka oli 0,23 mg/kg.

25 Vaatimusten mukaisten yhdisteiden angiinanvastainen vaikutus testattiin myös metakolii-
ni-indisoidulla angiinatestillä, joka on kuvannut Sakai K. et al., *Pharmacol. Met.*, **5**,
325-336, 1981. ST-aallon lisääntymisen inhiboinnin prosentuaalinen osuus indusoiitiin
metakolinilla (0,8 $\mu\text{g/kg}$ suonensisäisesti) mitattuna keksinnön mukaisten yhdisteiden
suonensisäisen annostelun jälkeen. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 1.

TAULUKKO 1

	Esimerkki	% inhibointi annoksella 3 $\mu\text{g/kg}$		
		1 min.	10 min.	30 min.
5	4		60,0	45,0
	6	57,1	51,0	28,6
	8	31,1		
	14	71,4	54,7	73,8
10	17	45,1	39,2	
	18		37,2	28,0
	21	25,0	38,6	34,1
	22	29,3	22,0	34,1
	30	30,2	48,8	37,2
15	31	30,0	20,4	
	38	40,6		
	39	23,0	52,3	

20 Samalla menetelmällä määritettiin esimerkin 1 yhdisteen ED_{50} olevan 73,5 $\mu\text{g/kg}$.

Edellä oleva koe toistettiin annostelemalla suun kautta 0,3 mg/kg vaatimuksen mukaisia yhdisteitä. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 2.

TAULUKKO 2

Esimerkki	% inhibointi	
	30 minuuttia	120 minuuttia
5		
4		52,6
14	71,2	73,1
34	46,8	21,8
21		28
10		

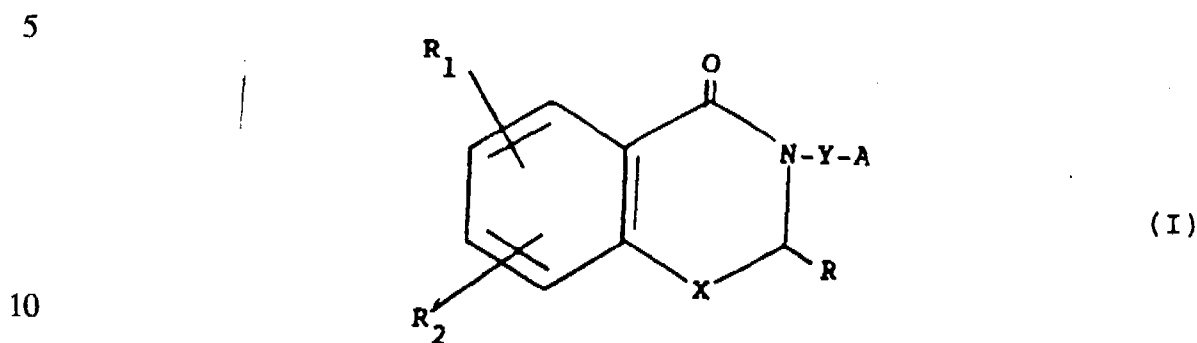
Sama koe osoitti, että keksinnön mukaisten yhdisteiden ED₅₀ per os, on alueella noin 100 - noin 0,01 mg/kg.

- 15 Edellä oleviin edullisiin biologisiin ominaisuuksiin liittyy myös matala myrkyllisyys. LD₅₀-arvot, jotka on laskettu seuraavan menetelmän mukaisesti: Lichtfield and Wilcoxon, J. Pharm. Expt. Ther. 96, 99, 1949, ovat tosiasiaa korkeammat kuin 500 mg/kg, vatsaontelon sisäisesti, hiiressä ja 800 mg/kg p.o. rotassa.
- 20 Tämän keksinnön kohteena on myös vaatimusten mukaisten yhdisteiden käyttö angiinanvastaisina aineina ja aineina, joita voidaan käyttää iskeemisten sydäntautien hoitoon, yhdessä kaikkien niiden teollisten suoritusmuotojen ja mainitun käytön sovellutusten kanssa, jotka käsittävät niiden sisällyttämisen farmaseuttisiin koostumuksiin. Esimerkkejä näistä koostumuksista ovat tabletit, sokerilla päällystetyt ja kalvolla
- 25 päällystetyt tabletit, siirapit ja pikkupullot, viimeksimainittujen ollessa sopivia sekä suun kautta annettavaan että lihaksensisäiseen tai suonensisäiseen annosteluun. Ne sisältävät aktiivista ainesosaa yksinomaan tai yhdessä tavallisten farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien ja täyteaineiden kanssa.
- 30 Aktiivisen aineen annokset, joita käytettiin angiinanvastaisessa hoidossa tai iskeemisten sydäntautien käsittelemiseksi, voivat vaihdella rajoissa, jotka riippuvat käytetystä yhdis-

teestä ja valitaan niin, että potilas saa tehokkaan terapeutin suojan. Esimerkiksi yksikköannokset 0,01 - noin 1 mg voidaan annostella 1 - 4 kertaa päivässä riippuen potilaan tarpeesta (ennaltaehkäisy, hoito, hätäapu).

Patenttivaatimukset

1. Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet

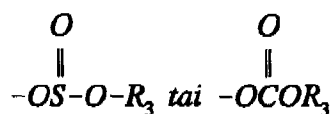


jossa X on happi- tai rikkiatomi;

15

Y on metyleeni, etyleeni (C₃₋₆)alkyleeni, joka valinnaisesti on haarautunut tai syklopen-
tyleeni, sykloheksyleeni tai sykloheptyleeni valinnaisesti substituoitu (C₁₋₄)alkyyllillä;

A on hydroksi; (C₁₋₆)alkoksi, formylyoksi; (C₂₋₆)asylyoksi; merkaptto; (C₁₋₆)alkyyli-
20 merkaptto; mesylyoksi; (C₂₋₆)alkyylisulfonylyoksi; tosylyoksi; fenyyli-sulfonylyoksi
valinnaisesti substituoitu (C₂₋₆) alkyyllillä;



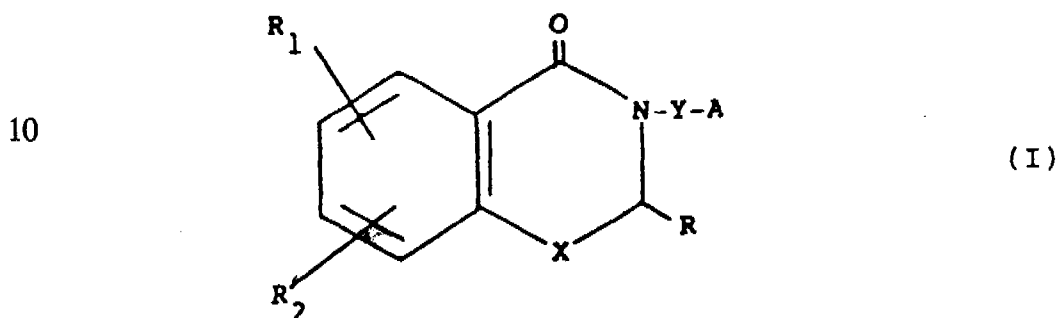
jossa R₃ on (C₁₋₆)alkyyli-ryhmä, metyleeni, etyleeni tai (C₃₋₆)alkyleeni ω-substituoitu
2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni-N-yylin jäännöksellä;

25 R on vety, (C₁₋₆)alkyyli tai fenyyli;

R₁ ja R₂ on riippumattomasti vety, halogeeni, (C₁₋₆) alkoksi, trifluorimetyyli, ja
(C₁₋₆)alkyyli;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happo- ja emässuolat, sillä edellytyksellä, että kun R on fenyyli, A ei ole hydroksi, jotka ovat käyttökelpoisia terapeuttisesti aktiivisina aineina.

5 2. Yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttö



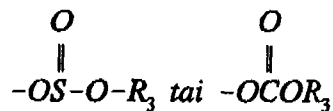
15

jossa X on happi- tai rikkiatomi;

Y on metyleeni, etyleeni (C₃₋₆)alkyleeni, joka valinnaisesti on haarautunut tai syklopen-
tyleeni, sykloheksyleeni tai sykloheptyleeni valinnaisesti substituoitu (C₁₋₄)alkyyllillä;

20

A on hydroksi; (C₁₋₆)alkoksi, formyylioni; (C₂₋₆)asyylioksi; merkaptio; (C₁₋₆)alkyyli-
merkaptio; mesyylioksi; (C₂₋₆)alkyyli-sulfonyylioksi; tosyylioksi; fenyyli-sulfonyylioksi
valinnaisesti substituoitu (C₂₋₆) alkyyllillä;



25 jossa R₃ on (C₁₋₆)alkyyli-ryhmä, metyleeni, etyleeni tai (C₃₋₆)alkyleeni ω-substituoitu
2,3-dihydro-4H-1,3-bentsoksatsin-4-oni-N-yylin jäännöksellä;

R on vety, (C₁₋₆)alkyyli tai fenyyli;

R_1 ja R_2 on riippumattomasti vety, halogeeni, (C_{1-6}) alkoksi, trifluorimetyyli, tai (C_{1-6})alkyyli;

5 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happo- ja emässuolat, lääkkeen valmistamiseksi, joka on käyttökelpoinen sydänverisuonialalla.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukaisten yhdisteiden käyttö lääkkeen valmistukseen, joka on käyttökelpoinen angiinanvastaiseen hoitoon.

10 4. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen yhdessä farmaseuttisesti inertin täyteaineen kanssa.

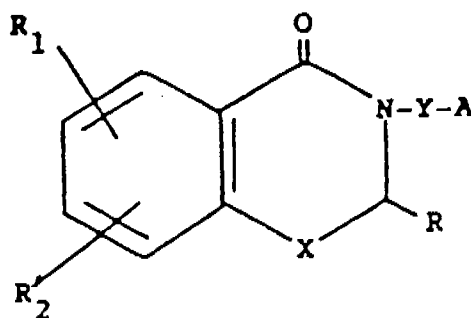
5. Aine, joka on käyttökelpoinen sydänverisuonihoidossa, joka käsittää patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen yhdessä farmaseuttisesti inertin täyteaineen kanssa.

Patentkrav

1. Föreningar med den allmänna formeln (I)

5

10



(I)

där X är en syre- eller svavelatom;

- 15 Y är metylen, etylen (C₃₋₆)alkylen, som är valbart förgrenade eller cyklopentylen, cyklohexylen eller cykloheptylen som är valbart substituerad med (C₁₋₄)alkyl;

A är hydroxi; (C₁₋₆)alkoxi, formyloxi; (C₂₋₆)acyloxi; merkapt; (C₁₋₆)alkylmerkapt; mesyloxi; (C₂₋₆)alkylsulfonyloxi; tosyloxi; fenyl-sulfonyloxi som är valbart substituerad
20 med (C₂₋₆)alkyl;



där R₃ är en (C₁₋₆)alkylgrupp, metylen, etylen eller (C₂₋₆)alkylen som är
ω-substituerad med en 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-on-N-yl-rest;

25

R är väte, (C₁₋₆)alkyl eller fenyl;

R₁ och R₂ är oberoende av varandra väte, halogen, (C₁₋₆)alkoxi, trifluorimetyl, eller

(C₁₋₆)alkyl;

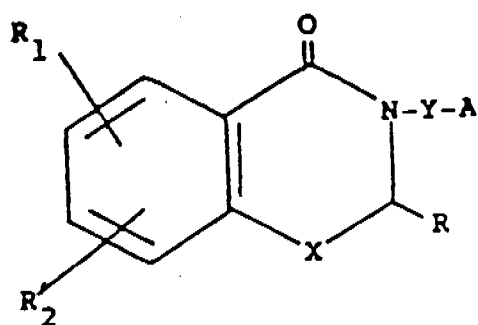
och farmaceutiskt acceptabla syra- och bassalter av dessa,

- 5 med den förutsättningen, att då R är fenyl är A inte hydroxi, vilka är användningsbara som terapeutiskt aktiva ämnen.

2. Användning av föreningar med den allmänna formeln (I)

10

15



(I)

där X är en syre- eller svavelatom;

- 20 Y är metylen, etylen (C₃₋₆)alkylen, som är valbart förgrenad eller cyklopentylen, cyklohexylen eller cykloheptylen valbart substituerad med (C₁₋₄)alkyl;

A är hydroxi; (C₁₋₆)alkoxi, formyloxi; (C₂₋₆)acyloxi; merkaptogrupp; (C₁₋₆)alkylmerkaptogrupp; mesyloxi; (C₂₋₆)alkylsulfonyloxi; tosyloxi; fenyl-sulfonyloxi valbart substituerad med

- 25 (C₂₋₆)alkyl;



där R_3 är en (C_{1-6}) alkylgrupp, metylen, etylen eller (C_{2-6}) alkylen ω -substituerad med en 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-on-N-yl-rest;

R är väte, (C_{1-6}) alkyl eller fenyl;

5

R_1 och R_2 är oberoende av varandra väte, halogen, (C_{1-6}) alkoxi, trifluorimetyl, eller (C_{1-6}) alkyl;

och farmaceutiskt acceptabla syra- och bassalter av dessa;

10

för framställningen av ett läkemedel som är användbart på hjärtblodkärlsområdet.

3. Användning av föreningar enligt patentkrav 2 för framställning av ett läkemedel som är användbart vid terapi mot angina.

15

4. Farmaceutiskt sammansättning som innefattar en förening enligt patentkrav 1 tillsammans med ett farmaceutiskt inert fyllnadsämne.

5. Ett ämne som är användbart vid hjärtblodkärlsterapi som innefattar en förening enligt patentkrav 1 tillsammans med ett farmaceutiskt inert fyllnadsämne.

20