

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197301
(11) (B2)



(22) Přihlášeno 28 12 76

(21) [PV 8704-76]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 12 75
(30829 A/75) Itálie

(40) Zveřejněno 31 07. 79

(45) Vydáno 15 05 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 265/34

C 07 D 279/14 //

A 61 K 31/535

A 61 K 31/54

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(72)
Autor vynálezu

MELLONI PIERO, MONGELLI NICOLA, LAURIA FRANCESCO,
ROSSI ALESSANDRO a TOMMASINI RAFFAELE, MILÁN (Itálie)

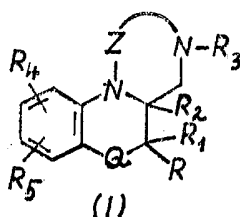
(73)
Majitel patentu

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

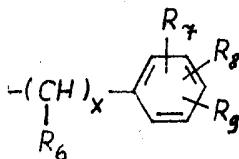
(54) Způsob výroby cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu
a 1,4-benzothiazinu

1

Tento vynález se týká způsobu výroby cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu a 1,4-benzothiazinu obecného vzorce I,



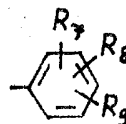
kde Q znamená atom kyslíku nebo síry,
R a R₁ znamenají jednotlivě atom vodíku,
alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



kde x je nula nebo celé číslo 1 až 6, R₆ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu

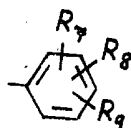
2

s 1 až 6 atomy uhlíku a R₇, R₈ a R₉ znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo jeden ze zbytků -OR₁₀, -SO₂R₁₀ a -COOR₁₀, v nichž R₁₀ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce

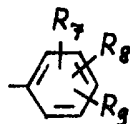


v níž R₇, R₈ a R₉ mají shora uvedený význam, R₃ znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, thiokarbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž kterákoliv ze skupin alkylová, alkenylová nebo alkinylová je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty, vybranými ze skupiny atom halogenu, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jeden ze zbytků -SO₂R₁₁, -COOR₁₁ a -COR₁₁, v nichž R₁₁ znamená alkylovou

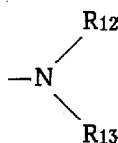
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



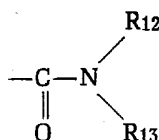
kde R7, R8 a R9 mají shora uvedený význam, skupinu



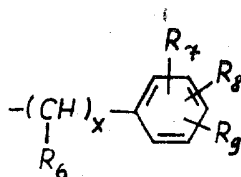
v níž R7, R8 a R9 mají shora uvedený význam, jeden ze zbytků



nebo



v nichž Q má shora uvedený význam a R12 a R13 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R12 a R13 spolu s atomem dusíku tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasyčený heteromonocyklický kruh, popřípadě obsahující jiný heteroatom, vybraný ze skupiny atom dusíku, síry nebo kyslíku, a popřípadě substituovaný jednou až třemi alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou



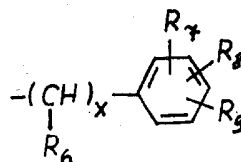
v níž x, R6, R7, R8 a R9 mají shora uvedený význam, R4 a R5 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, aminovou skupinu, C2—C6 alifatickou acylaminovou skupinu, nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu R10—SO₂—NH—, v níž R10 má shora uvedený význam, jeden ze zbytků —SO₂R₁₁ a —COOR₁₁, v nichž R₁₁ má shora uvedený význam, nebo R4 a R5 tvoří dohromady skupinu —CH₂—O—CH₂—, nebo

R4 a R5 spolu se dvěma sousedními atomy uhlíku benzenového kruhu tvoří dohromady C5—C7 karbocyklický kruh, Z znamená sku-

pinu $\text{C} = \text{Q}$, v níž Q má shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Vynález se rovněž týká farmaceuticky vhodných solí sloučenin obecného vzorce I. Alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny mohou být buď skupiny s rozvětveným nebo přímým řetězcem.

Ve skupině



má x s výhodou hodnotu 1 nebo 2, zvláště 1 a R6 s výhodou znamená atom vodíku.

Trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku je s výhodou skupina trifluormethylová.

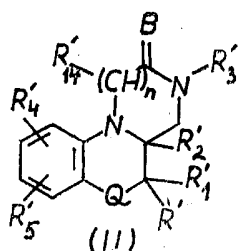
Jestliže R12 a R13 spolu s dusíkovým atomem tvoří dohromady heteromonocyklický kruh, tento kruh je s výhodou jednou z následujících skupin: piperidylová, pyrrolidinová, piperazinylová, oxazolinová, thiazolinová nebo imidazolinová.

Jestliže R4 a/nebo R5 jsou skupiny acylaminové, acylaminovou skupinou je s výhodou alifatická acylaminoskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, zvláště alkylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jestliže R4 a R5 spolu se dvěma sousedními uhlíkovými atomy benzenového jádra tvoří dohromady karbocyklický kruh, tento kruh s výhodou obsahuje 5 nebo 6 uhlíkových atomů v kruhu a s výhodou jednu nebo dvě dvojně vazby.

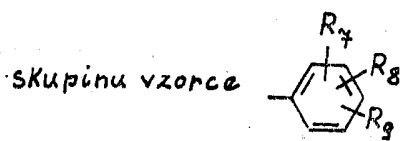
Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou buď soli těchto sloučenin s anorganickými kyselinami, jako například kyselinou chlorovodíkovou a sírovou, nebo s organickými kyselinami, jako například kyselinou citrónovou, vinnou, malonovou, mandlovou, fumarovou a methansulfonovou, nebo s anorganickými bázemi, jako například hydroxidem sodným, draselným, vápenatým nebo hliníovým, a nebo s organickými bázemi, jako například lysinem, triethylaminem, prokainem, dibenzylaminem, N-benzyl-β-fenetylaminem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, dehydroabietylaminem, N-ethylpiperidinem a podobnými.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce II,



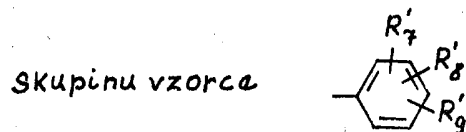
kde Q a n znamenají jak uvedeno výše;

R' a R1' znamenají nezávisle na sobě buď vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo



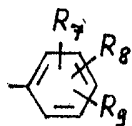
kde R7, R8 a R9 znamenají jak výše uvedeno;

R2' znamená vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo

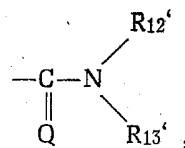
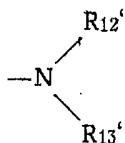


kde R7', R8' a R9' znamenají nezávisle na sobě buď vodíkový atom nebo halogenový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu nebo skupinu alkoxylovou s 1 až 6 atomy uhlíku;

R3' znamená vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je buď nesubstituovaná nebo substituovaná jedním až třemi ze substituentů vybraných ze skupiny karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, -COOR10, kde R10 znamená jak výše uvedeno,

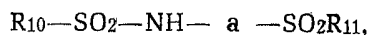


kde R7, R8 a R9 znamenají jak výše uvedeno, jeden z radikálů



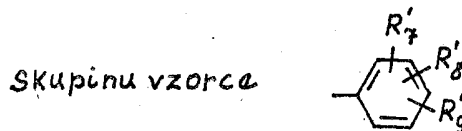
v nichž Q znamená jak výše uvedeno a R12' a R13' znamenají nezávisle na sobě buď vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a nebo R12' a R13' spolu s dusíkovým atomem tvoří dohromady heteromonocyklický kruh, jímž je buď skupina pyrrolidinylová nebo piperidylová nebo piperazinylová nebo oxazolinylová nebo thiazolinylová a nebo imidazolinylová, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou skupinou methylovou nebo ethylovou,

R4' a R5' znamenají nezávisle na sobě buď vodíkový atom nebo halogenový atom nebo aminovou skupinu nebo alkylaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s jedním až 6 atomy uhlíku nebo skupinu alkoxylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, anebo jeden z radikálů



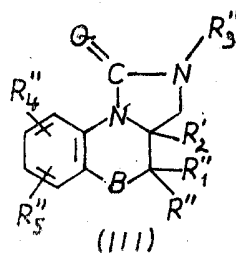
v nichž R10 a R11 znamenají jak výše uvedeno,

R14' znamená vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo



kde R7', R8' a R9' znamenají jak výše uvedeno, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

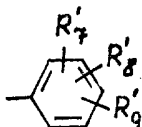
Zvláště výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce III,



kde Q a R2' znamenají jak výše uvedeno;

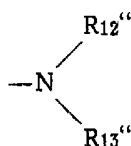
R'' a R1'' znamenají nezávisle na sobě buď vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo

Skupinu vzorca

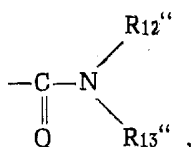


kde R_7' , R_8' a R_9' znamenají jak výše uvedeno;

R_3'' znamená vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s jedním až 6 atomy uhlíku, $-\text{COOR}_{10}$, kde R_{10} znamená jak uvedeno výše, jeden z radikálů

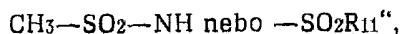


a



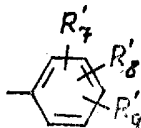
v nichž Q znamená jak výše uvedeno a R_{12}'' a R_{13}'' jsou nezávisle na sobě buď vodíkový atom nebo alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku,

R_4'' a R_5'' znamenají nezávisle na sobě buď vodíkový atom nebo halogenový atom nebo aminovou skupinu nebo acetamidovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu nebo skupinu hydroxylovou nebo skupinu karboxylovou nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu alkoxylovou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo



kde R_{11}' znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo

Skupinu vzorca



kde R_7' , R_8' a R_9' znamenají jak výše uvedeno, rovněž tak i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Příklady specifických sloučenin podle tohoto vynálezu jsou následující:

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-methylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-karbamoyl-ethyl)imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-karbamoyl-ethyl)imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-methyl-1'-karbamoyl-ethyl)imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-dimethylaminoethyl)imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(3'-dimethylaminopropyl)imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-chlorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-karbamoyl-ethyl)-8-chlorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-fluorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-hydroxyimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-aminoimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-methylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-trifluormethylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-methoxyimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-karboxyimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-acetamidoimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-methylsulfonylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-methylsulfonamidoimidazo[5,1-c]-[1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(3'-dimethylaminopropyl)-4-fenylimidazo[5,1-c]-[1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-1,1-dimethyl-2-karbamoylmethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-karbamoyl-ethyl)-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-karbamoyl-ethyl)-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-methyl-1'-karbamoyl-ethyl)-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-dimethylaminoethyl)-4-fenylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(3'-dimethylaminopropyl)-4-fenyl-8-chlorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-chlorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-fluorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-hydroxyimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-aminoimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-methylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-trifluormethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-methoxyimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-karboxyimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-acetamidoimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-methylsulfonyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-methylsulfonamidoimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-(2'-methoxyfenyl)-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-(4'-chlorfenyl)-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-methyl-3a-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-karbamoyl-ethyl)-3a-fenylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-karbamoyl-ethyl)-3a-fenylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-methyl-1'-karbamoyl-ethyl)-3a-fenylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-dimethylaminoethyl)-3a-fenylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(3'-dimethylaminopropyl)-3a-fenylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-chlorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-fluorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-hydroxyimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-aminoimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-methylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-trifluormethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-3a-fenyl-8-methoxy-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-3a-fenyl-8-karboxy-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-3a-fenyl-8-acetamido-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-3a-fenyl-8-methylsulfonyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-3a-fenyl-8-methylsulfonamido-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-on;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-8-chlor-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-on;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-3-methyl-pyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-3-karbamoylmethyl-pyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-3-karbamoylmethyl-9-chlorpyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-3-karbamoylmethylpyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-on;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-3-karbamoylmethyl-9-chlorpyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-on;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-3-karbamoylmethyl-pyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-on;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-3-karbamoylmethyl-9-chlor-pyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-on;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-3-karbamoylmethyl-pyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

1,2,3,4,4a,5-hexahydro-3-karbamoylmethyl-9-chlor-pyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-1-on;

3,4,4a,5-tetrahydro-3-karbamoylmethyl-pyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-karbamoyl-ethyl)-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-karbamoyl-ethyl)-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-methyl-1'-karbamoyl-ethyl)-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-chlor-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-chlor-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4,4-dimethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4,4-dimethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoylmethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoylmethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoylmethyl-3a-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoylmethyl-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoyl-

methyl-4,4-dimethyl-imidazo[5,1-c][1,4]-benzoxazin-1-thion;

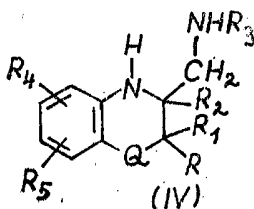
1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoyl-methyl-3a-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]-benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoyl-methyl-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]-benzothiazin-1-thion;

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoyl-methyl-4,4-dimethyl-imidazo[5,1-c][1,4]-benzothiazin-1-thion,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Podstata výroby cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu a 1,4-benzothiazinu shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



v němž Q, R, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ mají shora uvedený význam, reakcí s C₁₋₆alkylhalogenformiátem nebo karbonyldiimidazolem, nebo s fosgenem nebo močovinou, nebo s jejich thioderiváty, například thiofosgenem nebo thiomčovinou, s výhodou při teplotě 50 až 180 °C za atmosférického tlaku, a/nebo se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I přemění v jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede v její sůl, a/nebo se popřípadě ze soli uvolní sloučenina obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě směs stereoisomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

Cyklizace sloučeniny obecného vzorce IV se s výhodou provádí reakcí s alkylhalogenformiátem, karbonyldiimidazolem, fosgenem nebo močovinou a nebo odpovídajícími thioderiváty. Jestliže se cyklizace sloučeniny obecného vzorce IV provádí reakcí s alkylhalogenformiátem, karbonyldiimidazolem, fosgenem nebo odpovídajícími thioderiváty, s výhodou se provádí v organických rozpouštědlech, jako například toluenu, benzenu, xylenu, při teplotách v rozmezí asi 50 °C až asi 100 °C. Alkylhalogenformiátem je s výhodou ethylchlorformiát. Cyklizace sloučeniny obecného vzorce IV může být také uskutečněna tavením buď se stechiometrickým množstvím močoviny nebo thiomčoviny, čímž se získají, vychází-li se ze sloučeniny obecného vzorce IV, kde R₃ znamená vodíkový atom, sloučeniny obecného vzorce I, kde R₃ znamená vodíkový

atom, nebo s nadbytkem stejných činidel, čímž se získají, vychází-li se ze sloučenin obecného vzorce IV, kde R₃ znamená vodíkový atom, sloučeniny obecného vzorce I, kde R₃ znamená skupinu karbamoylovou nebo thiokarbamoylovou.

Ve všech ostatních případech je význam R₃ ve sloučeninách obecného vzorce I, získaných cyklizací, při použití jak nadbytku, tak i stechiometrického množství močoviny a thiomčoviny, vždy tentýž, jaký je již ve sloučenině obecného vzorce IV, použité jako výchozí látka.

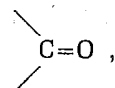
Jestliže ve výše popsaných reakcích a rovněž tak i v reakcích, které budou popsány dále, výchozí materiály obsahují jednu nebo více skupin, které mohou v reakci interferovat, tyto skupiny se chrání, je-li to nutné, konvenčním způsobem a potom se na konci reakce odstraní ochranné skupiny rovněž konvenčním způsobem.

Například, jestliže R₃ je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná skupinou —COR₁₁, v níž R₁₁ znamená jak výše uvedeno, a je-li žádoucí provést redukci působením LiAlH₄ aniž by se zredukovala ketoskupina, ketoskupina může být převedením na skupinu ketálovou chráněna; tato konverze může být uskutečněna reakcí s ethylenglykolem za použití kyseliny, například kyseliny p-toluensulfonové, jako katalyzátoru, buď za nepřítomnosti nebo v přítomnosti rozpouštědel, jako například benzenu nebo toluenu. Ketálová skupina může být převedena zpět na ketoskupinu kyselou hydrolyzou, například silnou kyselinou, jako například kyselinou chlorovodíkovou.

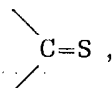
Jestliže R₃ znamená alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a jestliže se katalytická redukce provádí za přítomnosti Pd/C při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku, alkenylová skupina může být chráněna před zredukováním převedením na epoxid zpracováním s perkyselinou, jako například peroctovou nebo m-chlorperbenzoovou kyselinou, v organických rozpouštědlech, jako například v methylenchloridu, chloroformu, a zpětným převedením epoxidu na dvojnou vazbu alkalickou nebo kyselou hydrolyzou a následující dehydratací.

Jak uvedeno výše, může být sloučenina obecného vzorce I převedena na jinou sloučeninu obecného vzorce I obvyklými metodami organické chemie.

Například sloučenina obecného vzorce I, kde Z znamená

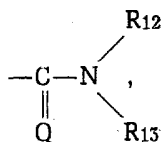


může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, kde Z znamená

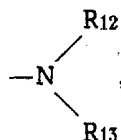


zpracováním se sírníkem fosforečným; tato reakce může být uskutečněna buď tavením obou sloučenin, nebo zahříváním jejich roztoku k teplotě varu pod zpětným chladičem v rozpouštědle, jako například v benzenu nebo v toluenu.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R₃ znamená alkylovou skupinu substituovanou radikálem

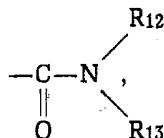


kde Q znamená jak výše uvedeno, a R₁₂ a R₁₃ jsou nezávisle na sobě buď vodíkový atom, nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, kde R₃ znamená alkylovou skupinu substituovanou radikálem

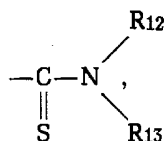


kde R₁₂ a R₁₃ znamenají jak výše uvedeno, redukcí, například působením LiAlH₄ za podmínek obvyklých pro tento druh reakce.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R₃ znamená alkylovou skupinu substituovanou radikálem



kde R₁₂ a R₁₃ znamenají jak výše uvedeno, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, kde R₃ znamená alkylovou skupinu substituovanou radikálem

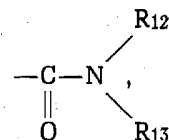


kde R₁₂ a R₁₃ znamenají jak výše uvedeno, zpracováním například se sírníkem fosforečným buď tavením, nebo zahřátím na teplotu varu pod zpětným chladičem jak výše popsáno.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R₃ je alkylová skupina substituovaná radikálem —COR₁₁ nebo COOR₁₁, kde R₁₁ znamená jak výše uvedeno, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, kde R₃ znamená alkylovou skupinu substituovanou hydroxylovou skupinou, redukcí, například působením LiAlH₄.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R₃ zna-

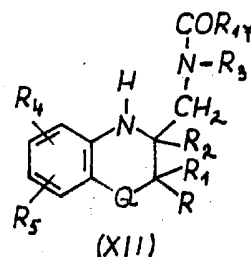
mená alkylovou skupinu substituovanou radikálem —COOR₁₁, kde R₁₁ znamená jak výše uvedeno, nebo radikálem



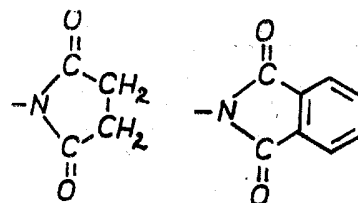
kde R₁₂ a R₁₃ znamenají jak výše uvedeno, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, kde R₃ znamená alkylovou skupinu substituovanou skupinou karboxylovou, kyselou nebo alkalickou hydrolýzou, například hydroxidem sodným nebo draselným nebo kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou.

Také tvorba solí sloučeniny obecného vzorce I stejně jako převedení soli na volnou sloučeninu a štěpení stereoisomerů se může provést konvenčními metodami, jak je odborníkovi známo. Tak racemické sloučeniny mohou být rozštěpeny na optické antipody například rozštěpením, například frakční krystalizací, štěpením směsí solí diastereoisomerů a je-li to žádoucí, uvolněním optických antipodů ze solí.

Sloučenina obecného vzorce IV, kde R₃, R₄, R₅ a Q znamenají jak výše uvedeno, R₂ znamená vodíkový atom, R a R₁ znamenají jak výše uvedeno za předpokladu, že je-li R nebo R₁ vodíkovým atomem, druhý z nich není popřípadě substituovaným fenylem, může být vyrobena například hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce XII



kde Q, R, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ znamenají jak zde výše uvedeno, a R₁₇ znamená vodíkový atom nebo trihalogenalkylovou skupinu nebo —COR₁₇ a R₃ spolu tvoří dohromady cyklický imid, který má jeden z následujících vzorců



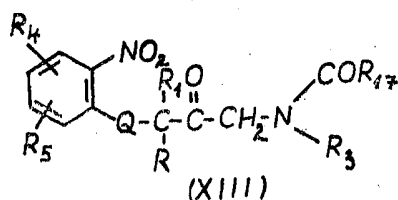
Ve sloučeninách obecného vzorce XII stejně jako ve sloučeninách uvedených níže,

jestliže R₁₇ znamená trihalogenalkylovou skupinu, je jí s výhodou skupina trifluor-methylová.

Hydrolýza sloučeniny obecného vzorce XII se může provádět působením kyseliny, například kyseliny halogenovodíkové (koncentrované) ve vodném prostředí.

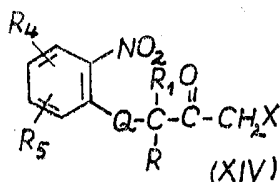
Jestliže ve sloučenině obecného vzorce XII radikál —COR₁₇ a R₃ spolu tvoří dohromady cyklický imid, který má jeden z výše uvedených vzorců, hydrolýza sloučeniny obecného vzorce XII poskytuje sloučeninu obecného vzorce IV, ve kterém R₃ znamená vodíkový atom.

Sloučenina obecného vzorce XII, kde R₂ znamená vodíkový atom, může být získána redukcí a současnou cyklizací sloučeniny obecného vzorce XIII,

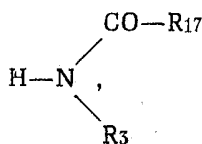


kde Q, R, R₁, R₃, R₄, R₅ a R₁₇ znamenají jak uvedeno výše.

Sloučenina obecného vzorce XIII naopak může být vyrobena analogickou metodou k té, která je popsána v Synthesis 9, 660 (1974) nebo zpracováním sloučeniny obecného vzorce XIV,



kde Q, R, R₁, R₄ a R₅ znamenají jak výše uvedeno a X znamená jak výše uvedeno se sloučeninou obecného vzorce XV

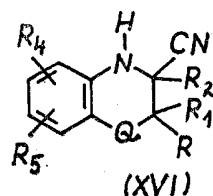


kde R₃ a R₁₇ znamenají jak uvedeno výše, za použití metody analogické k té, která je popsána v J. Med. Chem. 19, 632 (1976).

Redukce za současné cyklizace sloučeniny obecného vzorce XIII se s výhodou uskutečňuje, jestliže Q znamená kyslíkový atom, katalyticky působením Pd/C, například 10% Pd/C, za teploty v rozmezí od asi 30 °C do asi 80 °C za tlaku v rozmezí od asi 0,3 do asi 0,4 MPa v organickém rozpouštědle, jako například nižších alifatických alkoho-

lech nebo kyselině octové. Jestliže ve sloučenině obecného vzorce XIII Q znamená atom síry, tatáž reakce se s výhodou provádí zpracováním s kovy v kyselém prostředí, například zinkem nebo železem v kyselině chlorovodíkové nebo chloridem cínatým v kyselině chlorovodíkové a/nebo octové.

Sloučenina obecného vzorce IV, kde Q, R, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ mají významy jak naznačeno výše, může být vyrobena redukcí sloučeniny obecného vzorce XVI,

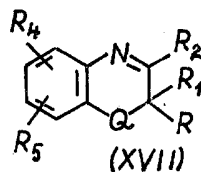


kde Q, R, R₁, R₂, R₄ a R₅ mají významy jak uvedeno výše, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IV, kde Q, R, R₁, R₂, R₄ a R₅ mají všechny významy jak naznačeno výše a R₃ znamená vodíkový atom, a následující alkylací sloučeninou obecného vzorce XI za reakčních podmínek popsaných výše.

Redukce sloučeniny obecného vzorce XVI, kde Q znamená kyslíkový atom, může být provedena například působením Raneyova niklu v rozpouštědle, jako například nižším alifatickým alkoholu. Redukce sloučeniny obecného vzorce XVI, kde Q znamená atom síry, se s výhodou uskutečňuje zpracováním s kovem v kyselém prostředí, například se zinkem nebo železem v kyselině chlorovodíkové nebo s chloridem cínatým v kyselině chlorovodíkové a/nebo octové.

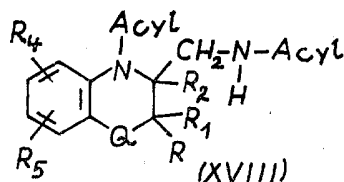
Alkylace sloučeniny obecného vzorce IV, kde R₃ znamená vodíkový atom, může být provedena např. v bezvodém aprotickém rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu, dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu nebo v jiných rozpouštědlech, jako například v benzenu, toluenu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotách v rozmezí od asi 50 °C do asi 150 °C, za přítomnosti akceptorů halogenovodíkových kyselin, jako například uhlíčitanu nebo hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu.

Sloučenina obecného vzorce XVI může být vyráběna zpracováním sloučeniny obecného vzorce XVII,



kde Q, R, R₁, R₂, R₄ a R₅ znamenají jak výše uvedeno, s HCN například podle metody popsané v J. Org. Chem. 24, 1905 (1959).

Sloučenina obecného vzorce IV, kde Q, R, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ znamenají jak výše uvedeno, může být také vyráběna, vychází-li se ze sloučeniny obecného vzorce IV, kde Q, R, R₁, R₂, R₄ a R₅ znamenají jak výše uvedeno a R₃ znamená vodíkový atom, současnou acylací obou aminoskupin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XVIII,



kde Q, R, R₁, R₂, R₄ a R₅ znamenají jak výše uvedeno, a následnou alkylací sloučeniny obecného vzorce XVIII a posléze hydrolýzou takto získané sloučeniny, aby se odstranily acylové skupiny.

Alkylace sloučeniny obecného vzorce XVIII může být prováděna obvyklými metodami organické chemie, například jako je uvedeno výše, buď v bezvodých aprotických rozpouštědlech, jako například dimethylformamidu, dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, nebo v jiných rozpouštědlech, jako například v benzenu, toluenu, dioxanu, tetrahydrofuranu, při teplotách v rozmezí od asi 50 °C do asi 150 °C za přítomnosti obvyklých akceptorů silných kyselin.

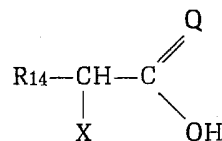
Jak acylace, tak následná hydrolýza se také uskutečňují známými metodami, jako například těmi, které budou dále uvedeny.

Sloučenina vzorce XII, kde Q, R, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ mají významy uvedené výše a R₁₇ znamená vodíkový atom nebo trihalogenalkylovou skupinu, může být vyráběna z výchozí sloučeniny obecného vzorce IV acylací sloučeninou o vzorci R₁₇-COOH nebo jejím reaktivním derivátem, jako například

acylhalogenidem, smíšeným anhydridem nebo jejím reaktivním esterem.

Obě acylační reakce mohou být prováděny v organických rozpouštědlech, jako například v chloroformu, ethyletheru, tetrahydrofuranu a acetonu, nebo v aprotických dipolárních rozpouštědlech za přítomnosti akceptorů halogenovodíkových kyselin, jako například uhlíčitánu nebo hydrogenuhlíčitánu alkalického kovu nebo kovu žiravých zemin, nebo organických bází, jako například triethylaminu nebo N,N-dimethylanilinu, a nebo, jestliže R₁₇ znamená vodíkový atom, kyselinou mravenčí v ethylesteru nebo methylesteru kyseliny mravenčí.

Reaktivními deriváty kyseliny o vzorci



mohou být halogenid, smíšený anhydrid nebo reaktivní ester.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné na centrální nervový systém, zvláště jako antidepresivní činidla.

Antidepresivní účinnost byla vyhodnocována na myších na základě prevence reserpinem indukovaného blefarospasmu a hypothermie.

Reserpin byl podáván endoperitoneálně v dávkách 2,5 mg/kg a testované sloučeniny byly podávány perorálně 30 minut před podáním reserpinu. Záznam blefarospasmu [vyhodnocený v bodech podle techniky popsané Rubinem B. et al. v J. Pharmacol. 120, 125 (1957)] a měření tělesné teploty (rektačním termoelektrickým článkem) byly prováděny hodinu, respektive 4 hodiny po podání reserpinu. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce.

TABULKA

Hodnoty ED₅₀ sloučenin K 11566 a K 11737 pro antireserpinovou aktivitu na myši a kryse, s orientační akutní toxicitou

Antireserpinová aktivita*)

	myš ED ₅₀ mg/kg/os		krysa, ED ₅₀ mg/kg/os		Akutní toxicita, LD ₅₀ **)	
	Blefarospasmus (po 1 hodině)	Hypothermie (po 4 hodinách)	Blefarospasmus (po 1 hodině)	Hypothermie (po 4 hodinách)	myš	krysa
K 115 66	1,5	9,0	7,0	3,5	800	800
K 117 37	3,5	4,5	6,8	7,0	800	800

*) Hodnoty ED₅₀ byly graficky interpolovány z funkcí dávka/odpověď a každá dávka byla podána alespoň 10 zvířatům při dvou opakováních.

**) Orientační akutní toxicita (LD₅₀) byla vyhodnocována během 7 dní po jednotlivých podáních několika dávek v rozsahu 25 až 800 mg/kg/os.

K 115 66 je 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethylimidazo[5,1-c][1,4]-benzoxazin-1-on.

K 117 37 je 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-chlorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou s výhodou podávány perorálně, ačkoliv mohou být podávány také jinými konvenčními způsoby, například injekčně nebo rektálně.

Dávka sloučenin podle tohoto vynálezu, například 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-onu a 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-chlor-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-onu, která je vhodná pro perorální podávání dospělým lidem, je s výhodou 20 až 50 mg v dávce 2- až 4krát denně.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny podle vynálezu jsou vyráběny podle konvenčních metod s obvyklými přísadami.

Tak farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny podle vynálezu, které jsou určeny pro perorální podávání, jsou s výhodou tablety, pilulky nebo kapsle, které obsahují účinnou látku společně s ředidly, jako například laktózou, dextrózou, sacharózou, mannitem, sorbitem, celulózu, kluznými látkami, například kysličníkem křemičitým, talkem, kyselinou stearovou, stearátem hořečnatým nebo vápenatým a/nebo polyethylenglykoly, nebo mohou obsahovat také pojiva, jako například škroby, želatinu, methylcelulózu, arabskou gumu, tragan, polyvinylpyrrolidon, disintegrační činidla, jako například škroby, kyselinu alginovou, algináty, šumicí směsi, barviva, sladidla, smáčecí činidla, jako například lecithin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické a farmakologicky neúčinné látky, používané ve farmaceutických recepturách. Řečené farmaceutické prostředky se vyrábějí známým způsobem, například těmito procesy: mícháním, granulováním, tabletováním, povléknutím cukrem a potahováním filmovými povlaky.

Také jiné farmaceutické receptury obsahující sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být vyráběny známými metodami a mohou to být například sirupy nebo kapky pro perorální podávání, sterilní roztoky pro injekce nebo čípky.

Následující příklady ilustrují, ale neomezuji tento vynález.

Příklad 1

Směs 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl[1,4]-benzoxazinu (22,4 g, $1,36 \cdot 10^{-1}$ molu) a močoviny (9,74 g, $1,62 \cdot 10^{-1}$ molu) se taví po dobu 2 hodin a 30 minut při 160 °C v olejové lázni, potom se ochladí a pevná látka se roztře ve vodě. Filtrací a krystalizací z ethylacetátu se získá 1H,2,3,3a,4-tetrahydroimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on (15,5 g, výtěžek = 60 %, t. t. 168 až 170 °C).

Analogicky se získávají následující sloučeniny:

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-8-chlor-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on, t. t. 201 až 203 °C,

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-8-methyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on, t. t. 190 až 193 °C,

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-8-methoxy-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on, t. t. 140 až 142 °C.

Příklad 2

K roztoku 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl[1,4]benzoxazinu (2,38 g, $2 \cdot 10^{-2}$ molu) v bezvodém tetrahydrofuranu se přidá v proudě dusíku karbonyldimidazol (3,25 g, $2 \cdot 10^{-2}$ molu) a směs se míchá po dobu 1 týdne za teploty místnosti. Po odpaření do sucha se zbytek vícekrát rozmělní ve vodě, krystalizací z ethylacetátu se takto získá 1H,2,3,3a,4-tetrahydroimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on (3 g, t. t. 168 až 170 °C).

Analogicky se získávají následující sloučeniny:

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-8-chlor-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on, t. t. 201 až 203 °C,

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-8-methyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on, t. t. 190 až 193 °C,

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-8-methoxy-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on, t. t. 140 až 142 °C.

Příklad 3

Směs 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-aminomethyl]-6-chlor-[1,4]benzoxazinu (36 g, $1 \cdot 10^{-1}$ molu) a močoviny (7,2 g, $1,2 \cdot 10^{-2}$ molu) se taví při 200 °C po dobu 3 hodin v olejové lázni, potom se ochladí a rozmělní se ve vodě. Po filtraci se směs promyje vodou a pevná látka (t. t. 38–50 °C) se rozpustí v ethanolu (300 ml), potom se přidá 7% ethanolická HCl a po odpaření do sucha a krystalizací ze směsi dimethylacetamid—voda se získá hydrochlorid 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(3'-dimethylaminopropyl)-4-fenyl-8-chlorimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-onu (28,5 gramu) (t. tání hydrochloridu 195 až 215 °C).

Příklad 4

Směs 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl[1,4]-benzoxazinu (1,64 g, $1 \cdot 10^{-2}$ molu) se taví po dobu 2 hodin při 160 °C, potom se ochladí a získaná pevná látka se roztře ve vodě, zfiltruje a krystalizuje z ethylacetátu, čímž poskytne 1,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on (1,65 g, t. t. 243 až 246 °C).

Příklad 5

Směs 2H-3,4-dihydro-3-sukcinimidomethyl-[1,4]benzoxazinu (5 g, $2 \cdot 10^{-2}$ molu) a 37-procentní HCl (50 ml) se udržuje po dobu 8 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí, kyselina jantarová se odfiltruje, roztok se odpaří do sucha, pevný zbytek se neutralizuje 20% hydroxidem sodným, extrahuje se chloroformem, vysuší Na_2SO_4 a po odpaření do sucha se získá 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl-[1,4]-benzoxazin (3,1 g, t. t. 83 až 86 °C).

Analogicky se získává následující sloučenina:

2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl-6-chlor-[1,4]benzoxazin, t. t. 50 až 52 °C.

Příklad 6

Směs 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-N-trifluoracetyl]-aminomethyl]-6-chlor-[1,4]-benzoxazinu (3 g, $5,8 \cdot 10^{-3}$ molu) v methanolicém KOH (100 ml) se nechá stát v dusíkové atmosféře po dobu 8 hodin za teploty místnosti. Roztok se odpaří do sucha, zbytek se extrahuje ethyletherem a po vysušení Na_2SO_4 , odpaření do sucha a krystalizaci z isopropylalkoholu se získá 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-aminomethyl]-6-chlor-[1,4]benzoxazin.

Příklad 7

K roztoku 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-trifluoracetylaminomethyl-6-chlor-[1,4]-benzoxazinu (3,71 g, $1 \cdot 10^{-2}$ molu) v bezvodém dimethylacetamidu (50 ml) se pomalu za míchání při teplotě místnosti přidává 50% NaH (0,58 g, $1 \cdot 10^{-2}$ molu). Po 30minutovém míchání za teploty místnosti se přidá 1-chlor-3-dimethylaminopropan (1,5 gramu), směs se zahřívá 6 hodin na 60 °C, potom se vlije do vody a extrahuje se ethyletherem. Po promytí vodou a odpaření do sucha se zbývající olej rozpustí v ethylacetátu. Zpracováním s methanolicým HCl se vysráží hydrochlorid 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-[N-(trifluoracetyl)-N-(3'-dimethylaminopropyl)-aminoethyl]-6-chlor-[1,4]benzoxazinu (3,2 g).

Příklad 8

K míchanému roztoku 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl-[1,4]benzoxazinu (16,4 g, $1 \cdot 10^{-1}$ molu) a Et_3N (14 g, $1,5 \cdot 10^{-1}$ molu) v CH_2Cl_2 (100 ml), který se ochladí na -30° Celsia, se přikape roztok anhydridu kyseliny trifluorooctové (21 g) v CH_2Cl_2 . Roztok se nechá stát 1 hodinu při -30 °C, potom se ponechá stát až dosáhne teploty místnosti, dále se pak promyje 5% NaHCO_3 a vodou, odpařením do sucha se získá 2H-3,4-dihydro-

-3-trifluoracetylaminomethyl-[1,4]benzoxazin (18,1 g).

Příklad 9

Vychází-li se z 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-aminoethyl-[1,4]benzoxazinu (24 g, $1 \cdot 10^{-1}$ molu) a z močoviny (7,2 g, $1,2 \cdot 10^{-1}$ molu), postupem popsaným v příkladu 3 se získá 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on (17,6 g) [krystalizace z isopropylalkoholu], t. t. 99 až 102° Celsia.

Analogicky se získává následující sloučenina:

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-4-methyl-4-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on, t. t. 118 až 120 °C.

Příklad 10

Roztok 2H-2-fenyl-[1,4]benzoxazinu (60 g, 0,277 molu), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (52,7 g, 0,27 molu) a KCN (55,5 g, 0,84 molu) v dimethylformamidu (1000 ml) a vodě (200 ml) se míchá 70 hodin za teploty místnosti, potom se směs vlije do vody a extrahuje chloroformem, extrakty se promyjí zředěným NaOH a potom vodou. Odpařením do sucha získaný pevný zbytek se rozmělní v benzenu, čímž se získá 2H-3,4-dihydro-3-kyan-2-fenyl-[1,4]benzoxazin (41,6 g).

Příklad 11

K roztoku 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)acetylchloridu (10 g, $3,43 \cdot 10^{-2}$ molu) v bezvodém toluenu (50 ml) se přidá 5% Pd na BaSO_4 (1,5 g) a roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, zatímco se roztokem probublává proud vodíku, dokud se nepřestane vyvíjet HCl. Katalyzátor se odstraní, toluen se oddestiluje za sníženého tlaku a krystalizací z isopropylalkoholu se získá 2H-2-fenyl-[1,4]benzoxazin (5,5 g).

Příklad 12

Ke kyselině 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)-octové (30 g, $1,09 \cdot 10^{-1}$ molu) se přidá SOCl_2 (200 ml) a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Po odpaření do sucha se roztok dvakrát rozpustí v toluenu, odbarví a dvakrát se odpaří do sucha. Rozmělněním výsledné pevné látky v petroletheru se získá chlorid kyseliny 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)-octové (28,0 g) s t. t. 81 až 63 °C.

Příklad 13

Roztok ethylesteru kyseliny 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)-octové (452 g, 1,5 molu) v kyselině octové (1,5 l) a vodě (600 ml) se vaří 60 hodin pod zpětným chladičem. Po od-

paření do sucha se zbytek dvakrát destiluje s toluenem. Zbytek se rozpustí v ethyletheru a extrahuje se 5% NaHCO₃. Bazický extrakt se ihned okyslí 23% HCl, znovu se extrahuje ethyletherem, opakovaně se promyje vodou, vysuší Na₂SO₄, odbarví a odpaří do sucha. Výsledný olejovitý zbytek ztuhne intenzivním mícháním ve vodě, po filtraci a promytí vodou se vysušený pevný zbytek roztře v pentanu, čímž poskytne 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxi)-octovou kyselinu (275 g, t. t. 94 až 97 °C).

Příklad 14

K roztoku o-nitrofenolátu sodného (322 g, 2 moly) v bezvodém dimethylacetamidu se v proudě dusíku přikape ethylester 1-chlor-1-fenyl-octové kyseliny (398 g, 2 moly). Směs se zahřívá 45 minut na 70 °C, potom se přidá ethylester 1-chlor-1-fenyl-octové kyseliny (39,8 g) a teplota se udržuje na 70 °C. Po dobu dalších 45 minut: výsledný roztok se ochladí, vlije do směsi vody s ledem a extrahuje ethyletherem. Odpařením etheru se získá olej, který zpracováním s pentanem ztuhne, čímž poskytne ethylester 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxi)-octové kyseliny (324 g, t. t. 59 až 61 °C).

Příklad 15

Roztok ethylesteru 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxi)-octové kyseliny (20 g, $0,6 \cdot 10^{-2}$ molu) a methyljodidu (31 ml, $5 \cdot 10^{-1}$ molu) se rozpustí v dimethylformamidu pod proudem dusíku. K tomuto roztoku se při -10 °C po dávkách přidá NaH (19,2 g). Po přidání se směs nechá stát tak, aby se její teplota vyrovnala s teplotou místnosti a pak se ponechá při této teplotě po dobu 2 hodin. Směs se ve vakuu odpaří do sucha, zředí se vodou a extrahuje ethyletherem, etherický roztok se promyje vodou, vysuší Na₂SO₄ a odpaří se do sucha. Výsledný olej roztřením v pentanu ztuhne, čímž poskytne ethylester 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxypropionové kyseliny (17,3 g).

Příklad 16

Směs 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl-3-fenyl-[1,4]benzoxazinu (2 g) a močoviny (0,72 g) se taví 3 hodiny v proudě dusíku při 140 °C a potom další 2 hodiny při teplotě 180 °C. Po roztření ve vodě, filtraci a krystalizaci z toluenu se získá 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-3a-fenyl-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on (1,5 g, t. t. 258 až 260 °C).

Příklad 17

Roztok 2H-3,4-dihydro-3-kyan-3-fenyl-[1,4]benzoxazinu (10 g, $4,2 \cdot 10^{-2}$ molu) v ethanolu (300 ml) se nejdříve nasytí NH₃ a potom se redukuje Raneyovým niklem při teplotě místnosti a tlaku 0,4 MPa. Po 4 ho-

dinách je redukce kompletní. Po filtraci, odpaření do sucha a krystalizaci z ethyletheru se získá 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl-3-fenyl-[1,4]benzoxazin (5,4 g, t. t. 87 až 89 °C).

Příklad 18

Roztok 2H-3-fenyl-[1,4]benzoxazinu (60 g, 0,277 molu), Na₂S₂O₅ (52,7 g, 0,27 molu) a KCN (55,5 g, 0,84 molu) v dimethylformamidu (1000 ml) a vodě (200 ml) se míchá 70 hodin při teplotě místnosti, potom se vlije do vody a extrahuje chloroformem, extrakty se promyjí zředěným NaOH a potom vodou. Po odpaření do sucha se získá pevný zbytek, který se roztře v benzenu, čímž poskytne 2H-3,4-dihydro-3-kyan-3-fenyl-[1,4]benzoxazin (49 mg, t. t. 91 až 94 °C).

Příklad 19

K roztoku 2H-2,2-dimethyl-3-sukcinimido-methyl-[1,4]benzoxazinu (2,74 g, $1,10 \cdot 10^{-2}$ mol) v methanolu se přidá NaBH₄ (1 g). Po třech hodinách míchání za teploty místnosti se roztok vlije do koncentrované kyseliny chlorovodíkové a refluxuje se pět minut. Po odpaření do sucha se roztok zalkalizuje nasyceným roztokem Na₂CO₃ a extrahuje chloroformem; extrakty se promyjí vodou, vysuší Na₂SO₄ a odpaří do sucha, čímž se po krystalizaci z bezvodého ethanolu získá 2H-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-sukcinimido-methyl-[1,4]benzoxazin (2,3 g).

Příklad 20

1-Sukcinimido-3,3-dimethyl-3-(o-nitrofenoxi)-2-propanon (3 g) se katalyticky redukuje za teploty místnosti na 10% Pd/C (0,3 g) při 0,4 MPa. Po 4 hodinách se roztok zfiltruje a zkoncentruje na malý objem, čímž se získá vysrážený 2H-2,2-dimethyl-3-sukcinimidomethyl-[1,4]benzoxazin (1,8 g, t. t. 177 až 178 °C).

Příklad 21

K suspensi NaH (1,6 g; $3,3 \cdot 10^{-2}$ mol) v dimethylformamidu (100 ml) pod dusíkem se přidá sukcinimid (3,25 g, $3,3 \cdot 10^{-2}$ mol), roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti, potom se ochladí na 0 °C a přikape se k němu roztok 1-brom-3,3-dimethyl-3-(2-nitrofenoxi)-2-propanonu (10 g, $3,3 \cdot 10^{-2}$ mol) v dimethylformamidu. Roztok se nechá stát 2 hodiny při 0 °C, potom se vlije do vody a extrahuje Et₂O. Extrakty se vysuší, zpracují s aktivním uhlím a zkoncentrují, čímž se vysráží 1-sukcinimido-3,3-dimethyl-3-(2-nitrofenoxi)-2-propanon (0,75 g, t. t. 90 až 93 °C).

Příklad 22

Roztok 2-(o-nitrofenoxi)-2-methyl-propio-

nylchloridu (28,5 g, $1,17 \cdot 10^{-2}$ mol) v ethyletheru (500 ml) se při 0°C přikape k roztoku diazomethanu (14,8 g, $3,51 \cdot 10^{-2}$ mol) v ethyletheru. Směs se nechá stát tak dlouho, až se teplota směsi vyrovná s teplotou místnosti a při této teplotě se ponechá po dobu 8 hodin, po ochlazení opět na 0°C se roztokem probublává po dobu 40 min. plynný HBr. Potom se přidá voda, výsledný roztok se promyje 10% Na_2CO_3 a nakonec vodou do neutrální reakce. Po vysušení nad Na_2SO_4 a odpaření do sucha se získá 1-brom-3,3-dimethyl-3-(2-nitrofenoxy)-2-propanon (27,7 g) ve formě oleje, který spontánně ztuhne, pevná látka má pak t. t. 32 až 34°C .

Příklad 23

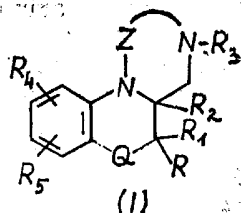
K roztoku 2H,3,4-dihydro-3-aminomethyl-[1,4]benzoxazinu (0,8 g, $5 \cdot 10^{-3}$ mol) rozpouštěnému v bezvodém dimethylacetamidu (20 mililitrů) se přidá jodid draselný (1,7 g,

$10 \cdot 10^{-3}$ mol) a uhličitán draselný (0,76 g, $6 \cdot 10^{-3}$ mol) pod atmosférou dusíku. Do reakční směsi se přilije roztok chloracetamidu (0,51 g, $5,5 \cdot 10^{-3}$ mol) v bezvodém dimethylacetamidu (10 ml) po kapkách za míchání při teplotě 60°C během 30 minut. Roztok se nechá stát přes noc. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se surová reakční směs dělí na silikogelové koloně za použití směsi chloroform/ethanol 1:1 jako eluentu. Získá se 2H,3,4-dihydro-3-(karbamoylmethylaminomethyl)[1,4]benzoxazin (0,6 g, t. t. 129 až 130°C).

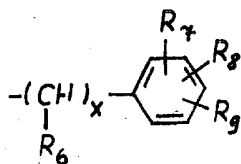
Směs 2H,3,4-dihydro-3-(karbamoylmethylaminomethyl-1,4-benzoxazinu (0,6 g, $2,7 \cdot 10^{-3}$ mol) a močoviny (0,19 g, $3,2 \cdot 10^{-3}$ mol) se udržuje 3 hodiny při teplotě 170°C na olejové lázni. Po ochlazení se směs vyjme vodou, čímž se získá 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethylimidazol[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on (0,28 g, t. t. 223 až 225°C).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu a 1,4-benzothiazinu obecného vzorce I,



kde Q znamená atom kyslíku nebo síry, R a R₁ znamenají jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



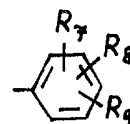
kde x je nula nebo celé číslo 1 až 6,

R₆ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R₇, R₈ a R₉ znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo jeden ze zbytků -OR₁₀, -SO₂R₁₀ a -COOR₁₀, v nichž

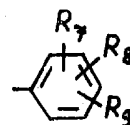
R₁₀ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₂ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu

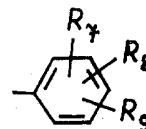


v níž R₇, R₈ a R₉ mají shora uvedený význam,

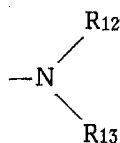
R₃ znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, thiokarbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž kterákoliv ze skupin alkylová, alkenylová nebo alkinylová je popřípadě substituovaná jedním až třemi substituenty, vybranými ze skupiny atom halogenu, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jeden ze zbytků -SO₂R₁₁, -COOR₁₁ a -COR₁₁, v nichž R₁₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



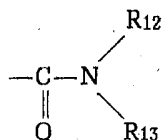
kde R₇, R₈ a R₉ mají shora uvedený význam, dále R₃ značí skupinu vzorce



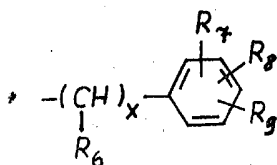
v níž R_7 , R_8 a R_9 mají shora uvedený význam, jeden ze zbytků



nebo



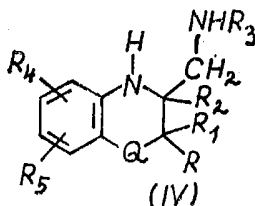
v nichž Q má shora uvedený význam a R_{12} a R_{13} znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R_{12} a R_{13} spolu s atomem dusíku tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasyčený heteromonocyklický kruh, popřípadě obsahující jiný heteroatom, vybraný ze skupiny atom dusíku, síry nebo kyslíku, a popřípadě substituovaný jednou až třemi alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou vzorce



v níž x , R_6 , R_7 , R_8 a R_9 mají shora uvedený význam,

R_4 a R_5 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, aminovou skupinu, C_2-C_6 alifatickou acylaminovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $R_{10}-SO_2-NH-$, v níž R_{10} má shora uvedený význam, nebo R_4 a R_5 tvoří dohromady skupinu $-CH_2-O-CH_2-$, nebo R_4 a R_5 spolu se dvěma sousedními atomy uhlíku benzenového kruhu tvoří dohromady C_5-C_7 karbocyklický kruh,

Z znamená skupinu $C=Q$, v níž Q má shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



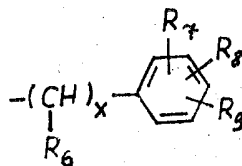
v němž Q , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají shora uvedený význam, reakcí s C_1-C_6 alkylhalogenformiátem nebo karbonyldiimidazolem, nebo s fosgenem nebo močovinou, nebo s jejich thioderiváty, například, thiofosgenem nebo thiomčovinou, s výhodou při teplotě 50 až 180 °C za atmosférického tlaku, a/nebo se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I přemění v jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na sůl, a/nebo se popřípadě ze soli uvolní sloučenina obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě směs stereoisomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

2. Způsob podle bodu 1 výroby cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu a 1,4-benzothiazinu shora uvedeného obecného vzorce I, v němž

R_1 a R_2 značí atom vodíku,

Q znamená atom kyslíku nebo síry,

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

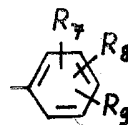


kde x je nula nebo celé číslo 1 až 6,

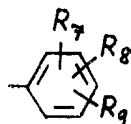
R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R_7 , R_8 a R_9 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo jeden ze zbytků $-OR_{10}$, $-SO_2R_{10}$ a $-COOR_{10}$, v nichž R_{10} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

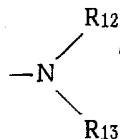
R_3 znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž kterákoliv ze skupin alkylová, alkenylová nebo alkinylová je popřípadě substituovaná jedním až třemi substituenty, vybranými ze skupiny atom halogenu, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jeden ze zbytků $-SO_2R_{11}$, $-COOR_{11}$ a $-COR_{11}$, v nichž R_{11} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce



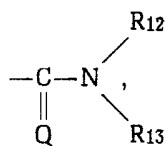
kde R_7 , R_8 a R_9 mají shora uvedený význam, dále R_3 značí skupinu vzorce



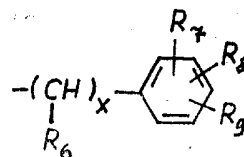
v níž R7, R8 a R9 mají shora uvedený význam, jeden ze zbytků



nebo



v nichž Q má shora uvedený význam a R12 a R13 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R12 a R13 spolu s atomem dusíku tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasyčený heteromonocyklický kruh, popřípadě obsahující jiný heteroatom, vybraný ze skupiny atom dusíku, síry nebo kyslíku, a popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, vybranými ze skupiny tvořené alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou vzorce



v níž x, R6, R7, R8 a R9 mají shora uvedený význam,

R4 a R5 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jeden ze zbytků -SO₂R₁₁ a -COOR₁₁, v nichž R₁₁ má shora uvedený význam, nebo R4 a R5 tvoří dohromady skupinu -CH₂O-CH₂-, nebo R4 a R5 spolu se dvěma sousedními atomy uhlíku benzenového kruhu tvoří dohromady karbocyklický

kruh, Z znamená skupinu $\text{C} = \text{Q}$, v níž Q

má shora uvedený význam a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž Q, R, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ mají shora uvedený význam reakcí s C₆alkylhalogenformiátem, karbonyldimidazolem, fosgenem, močovinou nebo s jejich thioderiváty, například thiofosgenem nebo thiomočovinou, s výhodou při teplotě 50 až 180 °C za atmosférického tlaku, a/nebo se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I přemění v jinou sloučeninu vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na sůl, a/nebo se popřípadě ze soli uvolní sloučenina obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě směs stereoisomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.