

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197302  
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28 12 76  
(21) (PV 1759-78)

(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.<sup>3</sup>  
C 07 D 265/34  
C 07 D 279/14 //  
A 61 K 31/535  
A 61 K 31/54

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

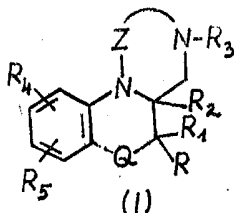
Majitel patentu

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

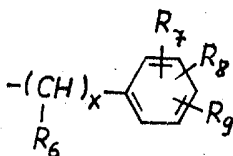
## (54) Způsob výroby cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu a 1,4-benzothiazinu

1

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



v němž 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



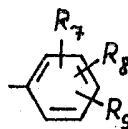
kde x je nula nebo celé číslo 1 až 6,

R6 je atom vodíku nebo alkylová skupina  
s 1 až 6 atomy uhlíku a

2

R7, R8 a R9 jsou nezávisle na sobě atom  
vodíku nebo halogenu, alkylová skupina s  
1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkylová sku-  
pina s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylová,  
karboxylová skupina nebo jeden ze zbytků  
-OR10, -SO2R10 nebo -COOR10, v nichž R10 zna-  
mená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlí-  
ku,

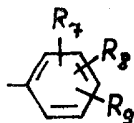
R2 znamená atom vodíku, alkylovou sku-  
pinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu  
vzorce



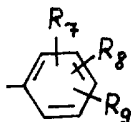
v níž R7, R8 a R9 mají shora uvedený význam,

R3 znamená atom vodíku, karbamoyl, thio-  
karbamoyl, alkylovou skupinu s 1 až 6 ato-  
my uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6  
atomy uhlíku nebo alkinyllovou skupinu se  
2 až 6 atomy uhlíku, přičemž kterákoliv ze  
skupin alkylová, alkenylová nebo alkinyllová  
je popřípadě substituovaná jedním až třemi  
substituenty vybranými ze skupiny, kterou  
tvoří atom halogenu, karboxylová skupina,  
hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s  
1 až 6 atomy uhlíku, jeden z radikálů SO2R11,

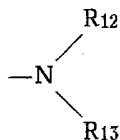
-COOR<sub>11</sub> nebo -COR<sub>11</sub>, v nichž R<sub>11</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



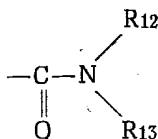
kde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, skupina



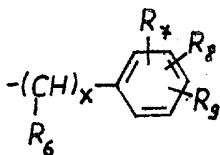
v níž R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, jeden ze zbytků



nebo



v nichž Q má shora uvedený význam a R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> spolu s atomem dusíku dohromady tvoří pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heteromonocyklický kruh, popřípadě obsahující jako jiný heteroatom atom dusíku, síry nebo kyslíku, a popřípadě substituovaný jednou až třemi alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou

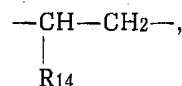


v níž x, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam,

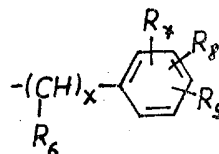
R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> znamenají jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, aminovou skupinu, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> alifatickou acylaminovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlí-

ku, skupinu R<sub>10</sub>—SO<sub>2</sub>—NH—, kde R<sub>10</sub> má shora uvedený význam, jeden ze zbytků -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> a -COOR<sub>11</sub>, v nichž R<sub>11</sub> má shora uvedený význam, nebo R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> dohromady tvoří skupinu —CH<sub>2</sub>—O—CH<sub>2</sub>— nebo R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> spolu se dvěma sousedními uhlíkovými atomy benzenového jádra tvoří dohromady C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub> karbocyklický kruh,

Z znamená skupinu



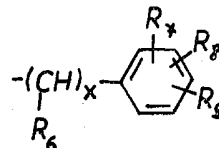
v níž R<sub>14</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



kde x, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Alkylové, alkenylové a alkinyllové skupiny mohou být buď skupiny s rozvětveným nebo přímým řetězcem.

Ve skupině



má x s výhodou hodnotu 1 nebo 2, zvláště 1, a R<sub>6</sub> s výhodou znamená vodíkový atom.

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

Jestliže R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> spolu s dusíkovým atomem tvoří dohromady heteromonocyklický kruh, tento kruh je s výhodou jednou z následujících skupin: piperidylová, pyrrolidinová, piperazinylová, oxazolinová, thiazolinová nebo imidazolinová.

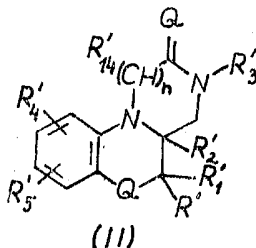
Jestliže R<sub>4</sub> a/nebo R<sub>5</sub> jsou skupiny acylaminové, je to s výhodou alifatická acylaminoskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, zvláště acylaminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jestliže R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> 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 na-

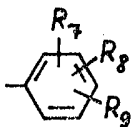
příklad kyselinou chlorovodíkovou a sírovou, nebo s organickými kyselinami, jako například kyselinou citrónovou, vinnou, malonovou, mandlovou, fumarovou a metan-sulfonovou, nebo s anorganickými bázemi, jako například hydroxidem sodným, draselným, vápenatým nebo hlinitým, a nebo s organickými bázemi, jako například lysinem, triethylaminem, prokainem, dibenzylaminem, N-benzyl- $\beta$ -fenethylaminem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, dehydroabietylaminem, N-ethylpiperidinem a podobnými.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce II,



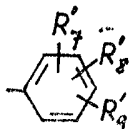
kde Q a n mají shora uvedený význam;

R' a R1' znamenají jednotlivě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



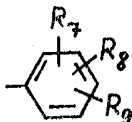
kde R7, R8 a R9 mají shora uvedený význam,

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

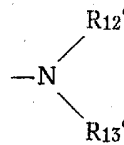


v níž R7', R8' a R9' znamenají jednotlivě vodíkový nebo halogenový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu alkoxylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,

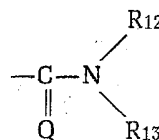
R3' znamená vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, -COOR10, kde R10 má shora uvedený význam,



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

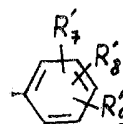


a



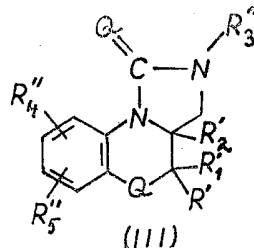
v nichž Q má shora uvedený význam a R12' a R13' jednotlivě znamenají vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, anebo R12' a R13' spolu s dusíkovým atomem tvoří dohromady heteromonocyklický kruh, jímž je skupina pyrrolidinylová, piperidinylová, piperazinylová, oxazolinyllová, thiazolinyllová nebo imidazolinyllová, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou skupinou methyllovou nebo ethylovou.

R4' a R5' znamenají jednotlivě vodíkový nebo halogenový atom, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethyllovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, alkylovou skupinu s jedním až 6 atomy uhlíku, skupinu alkoxylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu alkoxylovou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo jeden ze zbytků R10-SO2-NH- a -SO2R11, v nichž R10 a R11 mají shora uvedený význam, R14' znamená vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



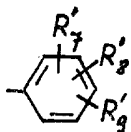
v níž R7', R8' a R9' mají shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zvláště výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce III,



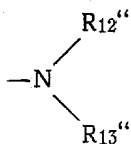
kde Q a R2' mají shora uvedený význam, R'' a R1'' znamenají jednotlivě vodíkový

atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu

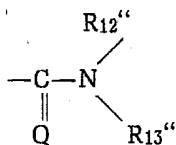


kde  $R_7'$ ,  $R_8'$  a  $R_9'$  mají shora uvedený význam,

$R_3''$  znamená vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, skupina  $-COOR_{10}$ , kde  $R_{10}$  má shora uvedený význam, jeden ze zbytků

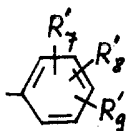


a



v nichž  $Q$  má shora uvedený význam a  $R_{12}''$  a  $R_{13}''$  jsou jednotlivě vodíkový atom nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R_4''$  a  $R_5''$  znamenají jednotlivě vodíkový nebo halogenový atom, aminovou skupinu, acetamidovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu hydroxylovou, skupinu karboxylovou, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu alkoxylovou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu  $CH_3-SO_2-NH-$  či  $-SO_2R_{11}'$ , kde  $R_{11}'$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek



kde  $R_7'$ ,  $R_8'$  a  $R_9'$  mají shora uvedený význam, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Příklady specifických sloučenin podle tohoto vynálezu:

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

1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-methyl-imidazo[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'-dimethylamino-ethyl)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-karbamoyl-methyl-8-chlor-imidazo[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-karbamoyl-methyl-8-fluor-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoyl-methyl-8-methylsulfonamido-imidazo-[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-1-on,
- 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-fenyl-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(3'-dimethylaminopropyl)-4-fenyl-8-chlor-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-chlor-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-fluor-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-hydroxy-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-amino-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-methyl-imidazo-[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-methoxy-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-karboxy-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,

- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4-fenyl-8-acetamido-imidazo-[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-methylsulfonamido-imidazo-[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-fenyl-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-karbamoyl-ethyl)-3a-fenyl-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(1'-methyl-1'-karbamoyl-ethyl)-3a-fenyl-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(2'-dimethylaminoethyl)-3a-fenyl-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-(3'-dimethylaminoethyl)-3a-fenyl-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-chlor-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-fluor-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-hydroxy-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-amino-imidazo-[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-on,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-3a-fenyl-8-methyl-imidazo-[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]benzoxazin-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-chlor-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-2-on,
- 1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-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-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'-karbamoylethyl)imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-8-chlorimidazo[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-fenylimidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-1-thion,
- 1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-karbamoylmethyl-4,4-dimethylimidazo[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-thiokarbamoyl-  
methyl-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,

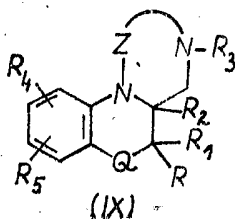
1H,2,3,3a,4-tetrahydro-2-thiokarbamoyl-  
methyl-3-fenylimidazo[5,1-c][1,4]-  
benzothiazin-1-thion,

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.

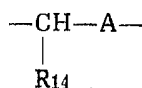
Podstata výroby cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu a 1,4-benzothiazinu shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se sloučenina obecného vzorce IX,



v němž

Q, R, R1, R2, R3, R4 a R5 mají shora uvedený význam,

Z znamená skupinu



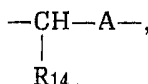
v níž

A znamená skupinu  $\text{C} = \text{Q}$ ,

kde Q má shora uvedený význam, a

R14 má shora uvedený význam, redukuje, při teplotě s výhodou 40 až 60 °C, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede v sůl, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I uvolní ze soli, a/nebo se popřípadě směs stereoisomerů rozštěpí v jednotlivé isomery.

Redukce sloučeniny obecného vzorce IX, kde Z' znamená



v nichž R14 má shora uvedený význam a A znamená skupinu  $\text{C} = \text{Q}$ , kde Q má shora

uvedený význam, může být s výhodou prováděna použitím smíšených hydridů, například hydridu lithnohlinitého, v organických rozpouštědlech, jako například ethyletheru, tetrahydrofuranu a dioxanu, při teplotách v rozmezí od asi 40 °C do asi 60 °C.

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

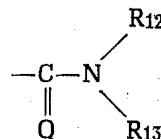
Například sloučenina obecného vzorce I,

kde Z znamená skupinu  $\text{C} = \text{O}$ , může být převedena na sloučeninu obecného vzorce

I, kde Z znamená skupinu  $\text{C} = \text{S}$ , zpracová-

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

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

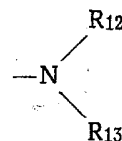


kde

Q má shora uvedený význam a

R12 a R13 jsou jednotlivě vodíkový atom nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, v němž

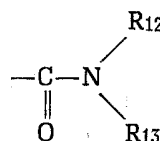
R3 znamená alkylovou skupinu substituovanou zbytkem



v němž

R12 a R13 mají shora uvedený význam, redukcí, např. působením LiAlH4 za podmínek obvyklých pro tento druh reakce.

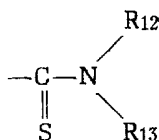
Sloučenina obecného vzorce I, kde R3 znamená alkylovou skupinu substituovanou zbytkem



v němž

R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> mají shora uvedený význam, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, v němž

R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu substituovanou zbytkem

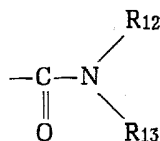


kde

R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> mají shora uvedený význam, zpracováním např. se siřníkem fosforečným buď tavením nebo zahřátím na teplotu varu pod zpětným chladičem, jak je výše popsáno.

Sloučenina obecného vzorce I, v němž R<sub>3</sub> je alkylová skupina substituovaná zbytkem -COR<sub>11</sub> nebo -COOR<sub>11</sub>, kde R<sub>11</sub> má shora uvedený význam, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, kde R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu substituovanou hydroxylovou skupinou, redukcí, např. působením LiAlH<sub>4</sub>.

Sloučenina obecného vzorce I, v němž R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu substituovanou zbytkem -COOR<sub>11</sub>, kde R<sub>11</sub> má shora uvedený význam, nebo zbytkem



kde

R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> mají shora uvedený význam, může být převedena na sloučeninu obecného vzorce I, kde

R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu substituovanou skupinou karboxylovou, kyselou nebo alkalickou hydrolysou, 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 odborníkům dobře známo. Racemické sloučeniny mohou být rozděleny na optické antipódy například rozštěpením, např. frakční krystalisací, štěpením směsí solí diastereoisomerů, a, je-li to žádoucí, uvolněním optických antipódů ze solí.

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 (rektálním termoelektrickým článkem) byly prováděny hodinu, respektive 4 hodiny po podání reserpinu. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

TABULKA

Hodnoty ED<sub>50</sub> sloučenin K115 66 a K 117 37 pro antireserpinovou aktivitu na myši a krysy, s orientační akutní toxicitou

| Sloučenina | Antireserpinová aktivita*)      |                                |                                 |                                | Akutní toxicita, LD <sub>50</sub> mg/kg/os**) |       |
|------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
|            | Myš, ED <sub>50</sub>           | mg/kg/os                       | Krysa, ED <sub>50</sub>         | mg/kg/os                       | Myš                                           | Krysa |
|            | Blefarospasmus<br>(po 1 hodině) | Hypothermie<br>(po 4 hodinách) | Blefarospasmus<br>(po 1 hodině) | Hypothermie<br>(po 4 hodinách) |                                               |       |
| 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 ED<sub>50</sub> byly graficky interpolovány z funkcí dávka/odpověď a každá dávka byla podána alespoň 10 zvířatům při dvouopakování

\*\*) Orientační akutní toxicita (LD<sub>50</sub>) 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 laktosou, dextrosou, sacharosou, mannitem, sorbitem, celulosou; mazadly, například kysličníkem křemičitým, talkem, kyselinou stearovou, stearátem hořečnatým nebo vápenatým a/nebo polyethylenglykoly; nebo mohou obsahovat také pojiva, jako například škroby, želatinu, methylcelulosu, arabskou gumu, tragant, 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, povlékáním 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-2-fenyl-3-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-N-(trifluoracetyl)-aminomethyl]-6-chlor-[1,4]benzoxazinu 3 g;  $5,8 \cdot 10^{-3}$  mol) v methanolickém KOH (100 mililitrů) 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , odpaření dosucha a krystalizací z isopropylalkoholu se získá 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-[N-(3'-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-6-chlor-[1,4]benzoxazin.

#### Příklad 2

K roztoku 2H-3,4-dihydro-2-fenyl-3-trifluoracetylaminomethyl-6-chlor[1,4]benzoxazi-

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

#### Příklad 3

K míchanému roztoku 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl[1,4]benzoxazinu (16,4 g;  $1,10 \cdot 10^{-1}$  mol) a  $\text{Et}_3\text{N}$  (14 g;  $1,5 \cdot 10^{-1}$  mol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), který se ochladí na -30 °C, se přikape roztok anhydridu kyseliny trifluorocetové (21 g) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Roztok se nechá stát 1 hodinu při -30 °C, potom se ponechá stát až dosáhne teploty místnosti, dále se pak promyje 5%  $\text{NaHCO}_3$  a vodou; odpařením dosucha se získá 2H-3,4-dihydro-3-trifluoracetylaminomethyl[1,4]benzoxazin (18,1 g).

#### Příklad 4

Roztok 2H-2-fenyl[1,4]benzoxazinu (60 g; 0,277 mol),  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (52,7 g; 0,27 mol) a KCN (55,5 g; 0,84 mol) 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 dosucha 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 5

K roztoku 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)acetylchloridu (10 g;  $3,43 \cdot 10^{-2}$  mol) v bezvodém toluenu (50 ml) se přidá 5 % Pd na  $\text{BaSO}_4$  (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. Katalysátor se odstraní, toluen se oddestiluje za sníženého tlaku a krystalizací z isopropylalkoholu se získá 2H-2-fenyl-[1,4]benzoxazin (5,5 g).

#### Příklad 6

Ke kyselině 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)octové (30 g;  $1,09 \cdot 10^{-1}$  mol) se přidá  $\text{SOCl}_2$  (200 mililitrů) a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Po odpaření dosucha se roztok dvakrát rozpustí v toluenu, odbarví a dvakrát se odpaří dosucha. Rozmělněním výsledné pevné látky v petrol-etheru se získá chlorid kyseliny 1-fenyl-1-

-(o-nitrofenoxy)octové (28,0 g) s t. t. 61 až 63 °C.

#### Příklad 7

Roztok ethylesteru kyseliny 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)octové (452 g; 1,5 mol) v kyselině octové (1,5 l) a vodě (600 ml) se vaří 60 hodin pod zpětným chladičem. Po odpaření dosucha se zbytek dvakrát destiluje s toluenem. Zbytek se rozpustí v ethyletheru a extrahuje se 5% NaHCO<sub>3</sub>. Basický extrakt se ihned okyslí 23% HCl, znovu se extrahuje ethylesterem, opakovaně se promyje vodou, vysuší Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, odbarví a odpaří dosucha. Výsledný olejovitý zbytek ztuhne intenzivním mícháním ve vodě; po filtraci a promytí vodou se vysušený pevný zbytek rozetře v pentanu, čímž poskytne 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)octovou kyselinu (275 g; t. t. 94 až 97 °C).

#### Příklad 8

K roztoku o-nitrofenolátu sodného (322 g; 2 mol) v bezvodém dimethylacetamidu se v proudě dusíku přikape ethylester 1-chlor-1-fenyl-octové kyseliny (398 g; 2 mol). 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-nitrofenoxy)octové kyseliny (324 g; t. t. 59 až 61 °C).

#### Příklad 9

Roztok ethylesteru 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)octové kyseliny (20 g; 0,6.10<sup>-2</sup> mol) a methyljodidu [31 ml; 5.10<sup>-1</sup> mol] 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 dosucha, zředí se vodou, vysuší Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpaří se dosucha. Výsledný olej rozetřením v pentanu ztuhne, čímž poskytne ethylester 1-fenyl-1-(o-nitrofenoxy)-propionové kyseliny (17,3 g).

#### Příklad 10

Směs 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl-3-fenyl-[1,4]benzoxazinu (2 g) a močoviny (0,72 gramu) se taví 3 hodiny v proudě dusíku při 140 °C a potom další 2 hodiny při teplotě 180 °C. Po rozetření 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 11

Roztok 2H-3,4-dihydro-3-kyan-3-fenyl-[1,4]benzoxazinu (10 g; 4,2.10<sup>-2</sup> mol) v ethanolu (300 ml) se nejdříve nasatí NH<sub>3</sub> a potom se redukuje Raneyovým niklem při teplotě místnosti a tlaku 0,4 MPa. Po 4 hodinách je redukce kompletní. Po filtraci, odpaření dosucha 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 12

Roztok 2H-3-fenyl[1,4]benzoxazinu (60 g; 0,277 mol), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (52,7 g; 0,27 mol) a KCN (55,5 g; 0,84 mol) 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 dosucha se získá pevný zbytek, který se rozetře v benzenu, čímž poskytne 2H-3,4-dihydro-3-kyan-3-fenyl[1,4]-benzoxazin (49 mg; t. t. 91 až 94 °C).

#### Příklad 13

K roztoku 2H-2,2-dimethyl-3-sukcinimidomethyl[1,4]benzoxazinu (2,74 g; 1.10<sup>-2</sup> mol) v methanolu se přidá NaBH<sub>4</sub> (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 zalkalísuje nasyceným roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahuje chloroformem; extrakty se promyjí vodou, vysuší se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpaří dosucha, čímž se po krystalizaci z bezvodého ethanolu získá 2H-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-aminomethyl[1,4]benzoxazin (2,3 g), t. t. dihydrochloridu >280 °C.

#### Příklad 14

1-Sukcinimido-3,3-dimethyl-3-(o-nitrofenoxy)-2-propanon (3 g) se katalyticky redukuje za teploty místnosti na 10% Pd/C (0,3 g) při tlaku 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 15

K suspenzi NaH (1,6 g; 3,3.10<sup>-2</sup> mol) v dimethylformamidu (100 ml) pod dusíkem se přidá sukcinimid (3,25 g; 3,3.10<sup>-2</sup> 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-(o-nitrofenoxy)-2-propanonu (10 g; 3,3.10<sup>-2</sup> mol) v dimethylformamidu. Roztok se nechá stát 2 hodiny při 0 °C, potom se vlije do vody a extrahuje Et<sub>2</sub>O. Extrakty se vysuší,

zpracují s aktivním uhlím a zkoncentrují, čímž se vysráží 1-sukcinimido-3,3-dimethyl-3-(o-nitrofenoxy)-2-propanon (0,75 g; t. t. 90 až 93 °C).

#### Příklad 16

Roztok 2-(o-nitrofenoxy)-2-methylpropionylchloridu (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 minut plynný HBr. Potom se přidá voda, výsledný roztok se promyje 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a nakonec vodou do neutrální reakce. Po vysušení nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpaření dosucha se získá 1-brom-3,3-dimethyl-3-(o-nitrofenoxy)-2-propanon (27,7 gramu) ve formě oleje, který spontánně ztuhne; pevná látka má pak t. t. 32 až 34 °C.

#### Příklad 17

K suspenzi  $\text{NaBH}_4$  (7,8 g;  $2,1 \cdot 10^{-1}$  mol) v tetrahydrofuranu (170 ml) se při -5 °C přidá roztok  $\text{BF}_3$  ( $d = 1,126$ ; 24,2 ml) v ethyletheru. Teplota reakční směsi se udržuje na -5 °C a při této teplotě se přikape roztok 1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-3-methylpyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-onu (10 g;  $3,4 \cdot 10^{-2}$  mol) v tetrahydrofuranu (100 ml). Směs se nechá stát tak, aby se teplota směsi vyrovnala s teplotou místnosti a při této teplotě se nechá stát 12 hodin. Opatrně se přidá voda a výsledný roztok se odpaří dosucha; zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se zalkalísuje 2 N  $\text{NaOH}$  a extrahuje diethyletherem. Etherická fáze se promyje vodou, vysuší  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpaří dosucha, čímž se získá pevná látka, která dvojnásobným překrystalováním z ethanolu poskytuje 1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenyl-3-methylpyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin (3,6 g; t. t. 126 až 129 °C).

#### Příklad 18

K roztoku 3-[N-(1'-chlor-1'-fenyl)acetyl]-aminomethyl[1,4]benzoxazinu (26 g;  $8,2 \cdot 10^{-2}$  mol) v 90% EtOH (150 ml) se přidá KI (25 g) a směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Pevná látka se odfiltruje, ethylether se odpaří dosucha, čímž se získá olej, který elucí [ $\text{CHCl}_3$ -MeOH- $\text{NH}_3$  (190:10:0,5)] na koloně silikagelu poskytuje 1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1-fenylpyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-on (19,7 g; t. t. 216 až 219 °C).

#### Příklad 19

K roztoku 3-aminomethyl[1,4]benzoxazinu

(16,4 g;  $1 \cdot 10^{-1}$  mol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000 ml) a v triethylaminu (15 ml), se při -50 °C přidá 1-chlor-1-fenylacetylchlorid (14,7 ml) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Roztok se nechá stát tak, aby se jeho teplota vyrovnala s teplotou místnosti, promyje se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší a odpaří dosucha, čímž se získá 3-[N-(1'-chlor-1'-fenyl)acetyl]aminomethyl[1,4]benzoxazin (22,0 g) ve formě čistého oleje podle TLC (chromatografie na tenké vrstvě silikagelu).

#### Příklad 20

Roztok 2H-3,4-dihydro-3-sukcinimidomethyl-4-ethylkarboxymethyl[1,4]benzoxazinu (8,8 g;  $2,67 \cdot 10^{-2}$  mol) v 37%  $\text{HCl}$  (88 ml) se vaří 8 hodin pod zpětným chladičem. Po odpaření dosucha se zbytek rozpustí v acetonu. Filtrací se získá 2H-3,4-dihydro-3-aminomethyl-4-karboxymethyl[1,4]benzoxazin jako hydrochlorid ve formě pevné látky (3,2 gramu), t. t. 210 °C (rozkl.). 2,1 g ( $8,1 \cdot 10^{-3}$  mol) této sloučeniny se přidá k roztoku  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,6 g;  $4,35 \cdot 10^{-3}$  mol) v dimethylacetamidu (21 ml) a směs se vaří 10 minut. Potom se přidá voda (100 ml) a filtrací výsledného roztoku se získá 1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-on (1,05 g), t. t. 243 až 245 °C.

#### Příklad 21

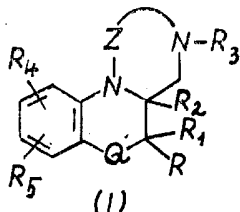
Roztok 2H-3,4-dihydro-3-sukcinimidomethyl-4-ethylkarboxymethyl[1,4]benzoxazinu (45,5 g;  $1,38 \cdot 10^{-1}$  mol) v 37%  $\text{HCl}$  (455 mililitrů) se vaří 8 hodin pod zpětným chladičem. pH roztoku se upraví 35%  $\text{NaOH}$  na 4,5 a potom pevným  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  na 8,5. Získaná suspenze se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem, čímž se získá pevná látka, která filtrací poskytuje 1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-2-on (21,8 g), t. t. 243 až 245 °C.

#### Příklad 22

K roztoku 2H-3,4-dihydro-3-sukcinimidomethyl[1,4]benzoxazinu (3 g;  $1,16 \cdot 10^{-2}$  mol) v bezvodém dimethylacetamidu (45 ml) se přidá  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,57 g;  $1,8 \cdot 10^{-2}$  mol) a ethylester kyseliny bromoctové (2,64 g;  $1,58 \cdot 10^{-2}$  mol). Směs se zahřívá 24 hodin na 150 °C, potom se opatrně přidá voda a výsledný roztok se extrahuje ethyletherem; po vysušení  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zkoncentrování ve vakuu dosucha se získá olej, který zpracováním s pentanem ztuhne. Krystalisací pevné látky z isopropanolu se získá 2H-3,4-dihydro-3-sukcinimidomethyl-4-ethylkarboxymethyl[1,4]benzoxazin (2,5 g), t. t. 105 až 110 °C.

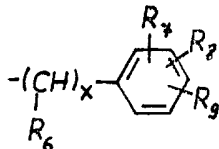
## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



v němž

Q znamená atom kyslíku nebo síry,  
R a R<sub>1</sub> znamenají jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

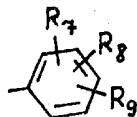


kde

x je nula nebo celé číslo 1 až 6,  
R<sub>6</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a  
R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> znamenají nezávisle na sobě 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 -OR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> a -COOR<sub>10</sub>,  
v nichž

R<sub>10</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

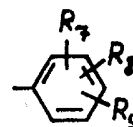
R<sub>2</sub> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



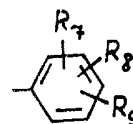
v níž

R<sub>8</sub>, R<sub>7</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam,  
R<sub>3</sub> znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, thiokarbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž kterákoliv ze skupin alkylová, alkenylová nebo alkinyllová je popří-

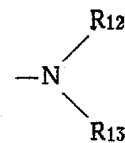
padě substituovaná jedním až třemi substituenty, vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jeden ze zbytků -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub> a -COR<sub>11</sub>, v nichž R<sub>11</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



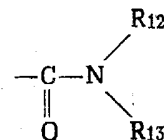
kde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, skupina



v níž R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, jeden ze zbytků



nebo

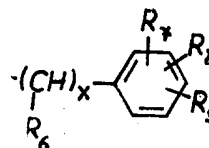


v nichž

Q má shora uvedený význam a

R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> spolu s dusíkovým atomem tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heteromonocyklický kruh, popřípadě obsahující jiný heteroatom, vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, síry nebo kyslíku, a popřípadě substituovaný jednou až třemi alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou



v níž

x, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam,

R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, aminovou skupinu, C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 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 R<sub>10</sub>—SO<sub>2</sub>—NH—, v níž

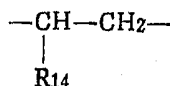
R<sub>10</sub> má shora uvedený význam,

jeden ze zbytků -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> a -COOR<sub>11</sub>, v nichž R<sub>11</sub> má shora uvedený význam, nebo

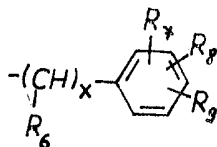
R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> spolu tvoří dohromady skupinu -CH<sub>2</sub>—O—CH<sub>2</sub>— nebo

R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> spolu se dvěma sousedními atomy uhlíku benzenového kruhu, tvoří dohromady C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub> karbocyklický kruh,

Z znamená skupinu

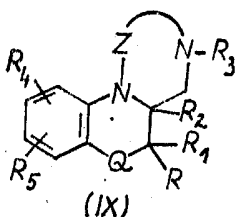


v níž R<sub>14</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a nebo skupinu



kde

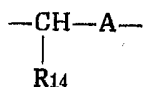
x, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IX,



v němž

Q, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> mají shora uvedený význam,

Z' znamená skupinu

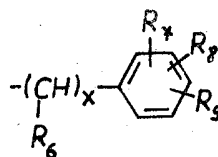


v níž

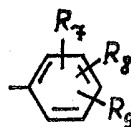
A znamená C = Q, kde Q má shora uvedený význam a

R<sub>14</sub> má shora uvedený význam, redukuje při teplotě s výhodou 40 až 60 °C, 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, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

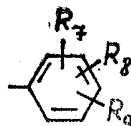
2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu cyklických derivátů 1,4-benzoxazinu a 1,4-benzothiazinu shora uvedeného obecného vzorce I, v němž Q znamená atom kyslíku nebo síry, R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



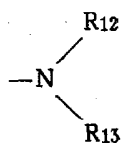
kde x je nula nebo celé číslo 1 až 6, R<sub>6</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> znamenají jednotlivě atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo jeden ze zbytků -OR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> a -COOR<sub>10</sub>, v nichž R<sub>10</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R<sub>1</sub> znamená atom vodíku, R<sub>2</sub> znamená atom vodíku, R<sub>3</sub> 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, kterou tvoří atom halogenu, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jeden ze zbytků -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub> a -COR<sub>11</sub>, v nichž R<sub>11</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



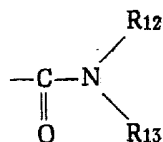
kde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, skupina



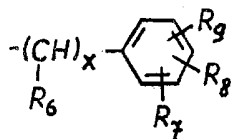
v níž R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, jeden ze zbytků



nebo



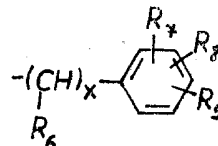
v nichž Q má shora uvedený význam a R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R<sub>12</sub> a R<sub>13</sub> spolu s atomem dusíku tvoří dohromady pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heteromonocyklický kruh, popřípadě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



v níž x, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> 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 nebo jeden ze zbytků -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> a -COOR<sub>11</sub>, kde R<sub>11</sub> má shora uvedený význam, nebo R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> spolu tvoří dohromady skupinu -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- nebo R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> spolu se dvěma sousedními atomy uhlíku benzenového kruhu tvoří dohromady C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> karbocyklický kruh, Z znamená skupinu -CH-CH<sub>2</sub>-, v níž R<sub>14</sub> znamená alky-

lovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu



kde x, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají shora uvedený význam a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, v němž Q, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub> mají shora uvedený význam a Z' znamená skupinu -CH-A-,

R<sub>14</sub>

v níž A znamená skupinu =C=Q, kde Q má shora uvedený význam, a R<sub>14</sub> má shora uvedený význam, redukuje při teplotě s výhodou 40 až 60 °C, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede 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.