

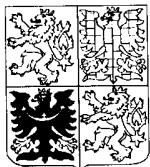
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2001 - 988**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.09.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19844291**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**  
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/07089**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/17173**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**C 07 D 265/36**  
**C 07 D 265/34**  
**C 07 D 279/16**  
**C 07 D 413/12**  
**C 07 D 293/10**  
**A 61 K 31/538**  
**A 61 K 31/5415**  
**A 61 P 25/28**

(71) Přihlašovatel:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Původce:

Hölscher Peter, Berlin, DE;  
Rehwinkel Hertmut, Berlin, DE;  
Jaroch Stefan, Berlin, DE;  
Sülzle Detlev, Berlin, DE;  
Hillmann Margit, Berlin, DE;  
Burton Gerardine Anne, Berlin, DE;  
McDonald Fiona Mcdougall, Berlin, DE;

(74) Zástupce:

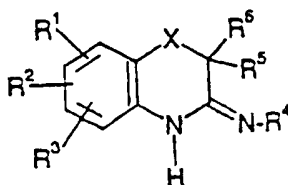
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká derivátů benzoxazinu a benzothiazinu obecného vzorce I, jejich tautomerů, isomerních forem a solí, přičemž substituenty mají specifické významy, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech, zejména pro ošetření neurodegenerativních onemocnění.



(I)

**Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu, způsob jejich výroby,  
léčiva tyto látky obsahující a jejich použití**

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů benzoxazinu a benzothiazinu, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech.

Dosavadní stav techniky

V lidských buňkách existují minimálně tři formy syntáz oxidu dusnatého, které převádějí arginin na oxid dusnatý (NO) a citrulin. Byly identifikovány dvě konstitutivní NO-syntázy, které se vyskytují jako kalcium/calmodulin závislé enzymy v mozku (ncNOS nebo NOS 1), popřípadě v endotelu (ecNOS nebo NOS 3). Další isoformou je indukovatelná NOS (iNOS nebo NOS 2), což je prakticky  $Ca^{++}$  nezávislý enzym a je indukovaný po aktivaci různých buněk endotoxinem nebo jinými látkami.

NOS-inhibitory a obzvláště specifické inhibitory NOS 1, NOS 2 nebo NOS 3 jsou tedy vhodné pro terapii různých onemocnění, která jsou vyvolávána nebo zhoršována patologickými koncentracemi oxidu dusnatého v buňkách. O účincích a inhibítorech NO-syntáz informuje řada článků. Uvést je možno například *Drugs* 1998, 1, 321 nebo *Current Pharmac. Design* 1997, 3, 447.

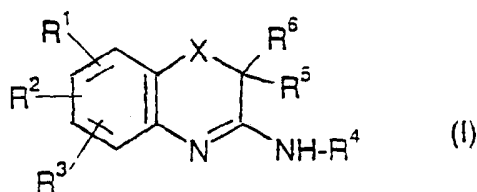
Jako NOS-inhibitory jsou známé různé sloučeniny. Například jsou popsány deriváty argininu, aminopyridiny, cyk-

lické amidinové deriváty, fenylimidazoly a další. Ze žádné publikace není známé, že 1,4-benzoxaziny a 1,4-benzothiaziny potentně a selektivně inhibují syntázy oxidu dusnatého.

### Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že se podle předloženého vynálezu substituované heterocykly mohou oproti známým sloučeninám obzvláště výhodně použít jako léčiva.

Předmětem předloženého vynálezu jsou deriváty benzoxazinu a benzothiazinu obecného vzorce I, jejich tautomery, isomerní formy a soli



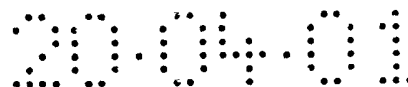
ve kterém

X značí O, SO<sub>m</sub> nebo Se,

R<sup>1</sup> značí skupinu -(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B,

R<sup>2</sup> značí vodíkový atom, nebo

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří společně se dvěma sousedními uhlíkovými atomy pětičlenný, šestičlenný, sedmičlenný nebo osmičlenný kruh, který je mnocyklický nebo bicyklický, nasycený nebo nenasycený, u kterého může být jedna nebo dvě CH<sub>2</sub>-skupiny nahrazeny kyslíkovým atomem



nebo karbonylovou skupinou a který je substituovaný skupinou  $-(CHR^9)_r-NR^7-A-NR^8-B$  a může být substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

$R^3$  značí vodíkový atom, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluor-methoxyskupinu, skupinu  $-S-R^9$ , skupinu  $-O-R^9$ , cyklo-alkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, skupinu  $-NR^9-C(=NR^{10})-R^{11}$ ,  $-NH-CS-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NH-CO-NR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-CO-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CO-R^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$  a arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, kyanoskupinou, alkylovou skupinou sm 1 až 4 uhlíkovými atomy, skupinou  $-S-R^9$  nebo  $-O-R^9$

pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinu s 1 až 4 atomy kyslíku, síry nebo dusíku,

alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, skupinou  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $=NR^{12}$ ,  $=NO$ -alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly,  $=N-NH$ -arylovou skupinou, fenylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 uhlíkovými atomy nebo pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinou,

alkenylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, skupinou  $CONH_2$ , kyanoskupinou nebo fenylovou skupinou nebo

alkynylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, skupinou  $CONH_2$ , kyanoskupinou nebo fenylovou skupinou,

R<sup>4</sup> značí vodíkový atom nebo acylovou skupinu,

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> značí nezávisle na sobě vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, merkaptoskupinou S-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, skupinou NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atomy dusíku, kyslíku nebo síry, fenylovou skupinou nebo cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 uhlíkovými atomy,

R<sup>7</sup> značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou, COO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly nebo CO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly,

R<sup>8</sup> značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou, COO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly nebo CO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly,

A značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo skupinu  $-(CH_2)_p-Q-(CH_2)_q-$ ,

- B značí vodíkový atom nebo skupinu  $-(CH_2)_p-U$ ,
- Q značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, indanylovou skupinu, pětičlennou, šestičlennou nebo sedmičlennou nasycenou heterocykloalkylovou skupinu s 1 až 2 dusíkovými nebo kyslíkovými atomy nebo atomy síry, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinu s 1 až 3 atomy dusíku, kyslíku nebo síry, která může být anelovaná benzenem,
- U značí vodíkový atom, popřípadě halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, indanylovou skupinu, bicykloalkylovou skupinu se 7 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinu s 1 až 3 atomy dusíku, kyslíku nebo síry, která může být anelovaná benzenem, přičemž arylový a heteroarylový zbytek může být substituovaný atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkyly, kyanoskupinou, skupinou  $-CO-NH_2$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-$ ,  $-SO_2NH_2$ , hydroxyskupinou, fenoxyskupinou nebo  $-COO-$ alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly,

nebo

- $R^8$  a B tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný nasycený heterocyklus, který může obsahovat

vat další atom kyslíku, dusíku nebo síry a může být substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo benzoylovou skupinou, nebo tvoří nenasycený pětičlenný heterocyklus, který může obsahovat 1 až 3 dusíkové atomy a může být substituovaný fenylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo atomem halogenu, nebo

$R^7$  a A tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný nasycený heterocyklus, který může obsahovat další atom kyslíku, dusíku nebo síry nebo tvoří nenasycený pětičlenný heterocyklus, který může obsahovat 1 až 3 dusíkové atomy,

m značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

n a r značí číslo 0, 1 až 6 ,

p a q značí číslo 0 až 6 ,

$R^9$  a  $R^{10}$  značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

$R^{11}$  značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinu, methylaminoskupinu, kyanoaminoskupinu, popřípadě halogenem, alkylovou skupinou nebo trifluormethylovou skupinou substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo popřípadě halogenem, alkylovou skupinou nebo trifluormethylovou skupinou substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku, síry nebo kyslíku,

R<sup>12</sup> a R<sup>13</sup> značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě halogenem nebo alkylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě halogenem nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy substituovanou benzylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy,

R<sup>14</sup> značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, popřípadě karboxyskupinou, skupinou COO-alkylovou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, hydroxyskupinopu, alkoxykupinou s 1 až uhlíkovými atomy, atomem halogenu, skupinou NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> nebo CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> nebo fenylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo popřípadě fenylovou skupinou, kyanoskupinou, skupinou CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> nebo COO-alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy substituovanou alkylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, nebo

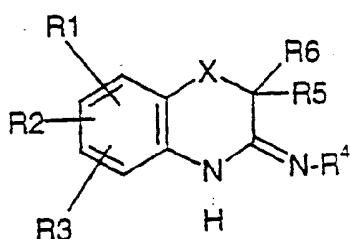
R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> tvoří společně s dusíkovým atomem nasycený pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, který může obsahovat další atom dusíku, kyslíku nebo síry a může být substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou benzylovou skupinou nebo benzoylovou skupinou,

příčemž

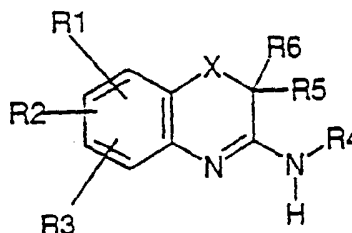


pokud  $X = O$ ,  $R^6 = \text{methyl}$  a  $R^2, R^3, R^4$  a  $R^5 = \text{vodík}$ , potom  $R^1$  neznamená 6-((4-aminobenzyl)aminomethyl), 6-((4-dimethylaminobenzyl)aminomethyl), 6-((4-aminobenzyl)(terc.-butylkarbonyl)aminomethyl) a 6-((4-dimethylaminobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat jako tautomery, stereoisomery nebo geometrické isomery. Vynález zahrnuje také všechny možné isomery, jako jsou E- a Z-isomery, S- a R-enantiomery, diastereomery, racemáty a jejich směsi za zahrnutí tautomerních sloučenin obecného vzorce Ia a Ib



Ia



Ib

Fyziologicky přijatelné soli se mohou tvořit s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako je například kyselina šťavelová, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina fumarová, kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina fosforečná, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina p-toluen-sulfonová, kyselina methansulfonová a podobně.

Pro tvorbu solí sloučenin s kyselými skupinami jsou také vhodné anorganické nebo organické base, které jsou známé pro tvorbu fyziologicky přijatelných solí, například

hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný a draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, amoniak, aminy, jako je ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, N-methylglukamin, tris-(hydroxymethyl)-methylamin a podobně.

Alkylová skupina značí vždy přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek, jako je například methylová, ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, sek.-butylová, terc...-butylová, n-pentylová, sek.-pentylová, terc.-pentylová, neopentylová, n-hexylová, sek.-hexylová, heptylová a oktylová skupina.

Když je alkylový zbytek U substituovaný halogenem, tak může být jednou nebo vícekrát halogenovaný až perhalogenovaný, přičemž jako příklad je možno uvést trifluormethylovou a trifluorethylovou skupinu.

Alkenylové a alkinylové substituenty obsahují výhodně jednu dvojnou nebo trojnou vazbu a jsou přímé nebo rozvětvené. Příkladně je možno uvést následující zbytky : vinylová, 2-propenylová, 1-propenylová, 2-butenylová, 1-butenylová, 3-butenylová, 2-methyl-2-propenylová, 2-pentenylová, 4-hexenylová, ethinylová, 1-propinylová, 2-propinylová, 1-butinylová a 2-butinylová skupina.

Pod pojmem cykloalkylová skupina se rozumí cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová nebo cykloheptylová skupina. Jako bicyklus je možno uvést například bicykloheptan a bicyklooktan.

Halogen značí vždy atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Pod pojmem arylová skupina se rozumí naftyllová nebo fenylová skupina, které mohou být jednou až třikrát stejně nebo různě substituované.

Jako heteroarylové zbytky, které jsou vázané přes heteroatom nebo uhlíkový atom, je možno uvést například následující pětičlenné a šestičlenné heteroaromáty :

imidazol, indol, isooxazol, isothiazol, furan, oxadiazol, oxazol, pyrazin, pyridazin, pyrimidin, pyridin, pyrazol, pyrrol, tetrazol, thiazol, triazol, thiofen, thiadiazol, benzimidazol, benzofuran, benzoxazol, isochinolin a chinolin. Jako heteroarylový zbytek je vhodný také 2-alkyl-3-amino-1,4-benzoxazin a 2-alkyl-3-keto-1,4-benzoxazin, vždy s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly.

Obzvláště výhodná forma provedení pro  $R^{11}$  ve významu heteroarylové skupiny je thienylová skupina.

Jako nasycené heterocykly je možno uvést například piperidin, pyrrolidin, morfolin, thiomorfolin, hexahydroazepin a piperazin. Heterocyklus může být jednou až třikrát substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo popřípadě halogensubstituovanou fenylovou, benzylovou nebo benzoylovou skupinou. Jako příklady je možno uvést N-methylpiperazin, 2,6-dimethylmorfolin, fenylpiperazin nebo 4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin.

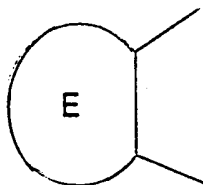
Když tvoří  $NR^8B$  nebo  $-NR^7-A-$  společně s dusíkovým atomem nenasycený heterocyklus, tak je možno uvést například imidazol, pyrrol, pyrazol a triazol.

Pro substituenty  $R^5$  a  $R^6$  v poloze 2 oxazinu nebo

thiazinu je výhodná jednoduchá substituce, přičemž substituent  $R^6$  značí obzvláště alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a substituent  $R^5$  značí obzvláště vodíkový atom.

Substituent Q může být připojen na libovolném místě přes uhlíkový atom, popřípadě přes dusíkový atom.

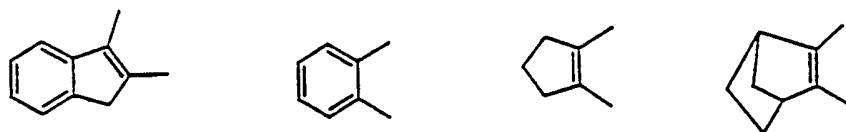
Když tvoří  $R^1$  a  $R^2$  společně se dvěma sousedními uhlíkovými atomy kruh, tak může být tento v poloze 5,6 nebo 6,7 nebo 7,8 benzoxazinu, popřípadě benzothiazinu a má vzorec

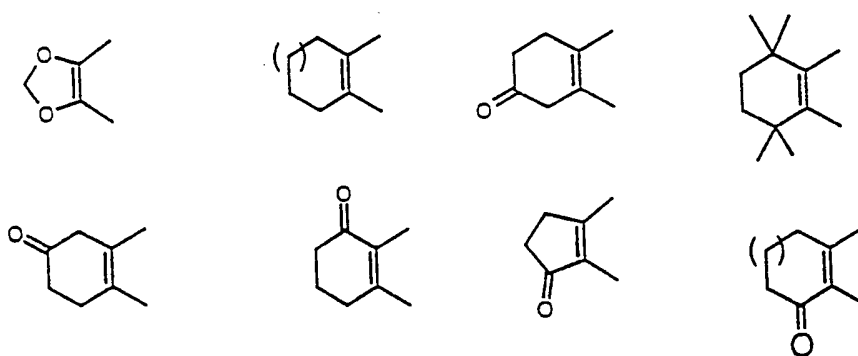


ve kterém

E značí nasycený nebo nenasycený alkylenový zbytek se 3 až 8 uhlíkovými atomy, který je substituovaný jednou až dvakrát skupinou  $-(CHR^9)_r-NR^7-A-NR^8B$  a popřípadě jednou až dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy a u kterého mohou být jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny kyslíkem, karbonylovou skupinou nebo jejím derivátem, přičemž alkylenový zbytek může obsahovat nakondensovaný benzenový zbytek, jako je například indan, nebo se může vyskytovat jako bicyklus, jako je například bicykloheptan.

Jako struktury E je možno například uvést :



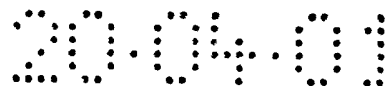


Jako karbonylové deriváty jsou vhodné například skupina =NOH, =NO-alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy, skupina =NH-NH<sub>2</sub> a =N-NH-efnylová skupina.

výhodně jsou dva sousední uhlíkové atomy aromátu spojeny s alkylenovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy na tříčlenný až osmičlenný, obzvláště pětičlenný až šestičlenný nenasycený kruh, který je v libovolné poloze substituovaný. Obzvláště značí E nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, která je substituovaná skupinou  $-(CHR^9)_r-NR^7-A-NR^8B$ , přičemž r značí obzvláště nulu.

Acylový zbytek R<sup>4</sup> je odvozený od přímé nebo rozvětvené alifatické karboxylové kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná, kyselina trimethyloctová nebo kyselina kapronová, nebo od známých benzensulfonových kyselin, které mohou být substituované atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jakož i alkansulfonových kyselin s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jako je například kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová.

Výhodné formy provedení pro X je S a O .



$R^4$ ,  $R^7$  a  $R^8$  značí vždy výhodně vodíkový atom.  $R^3$  značí obzvláště výhodně vodíkový atom.

$n$  výhodně neznačí nulu.

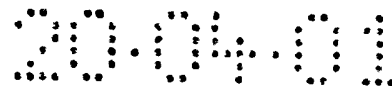
Substituenty  $R^7$  a  $R^8$  značí výhodně vodíkový atom.

Obzvláště výhodně značí  $A$  přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo skupinu  $-(CH_2)_p-Q-(CH_2)_q$ , přičemž  $p$  a  $q$  značí obzvláště čísla 1 až 4.

Výhodně značí  $U$  vodíkový atom, popřípadě halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy a fenyllovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethyllovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkyly, kyanoskupinou, skupinou  $CONH_2$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-$  nebo  $SO_2NH_2$ , hydroxyskupinou, fenoxyskupinou nebo  $COO$ -alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly.

Vynález se týká také použití sloučenin podle předloženého vynálezu pro výrobu léčiv pro ošetření onemocnění, která jsou vyvolávána účinkem oxidu dusnatého v patologických koncentracích. K tomu se počítají neurodegenerativní onemocnění, inflamatorická onemocnění, autoimunitní onemocnění a onemocnění srdečního krevního oběhu.

Jako příklady je možno uvést:



cerebrální ischemii, hypoxii a další neurodegenerativní onemocnění, která se vyskytují ve spojení se záněty, jako je sklerosa multiplex, amyotropní laterální sklerosa a srovnatelná sklerotická onemocnění, Parkinsonova choroba, Huntingtonova disease, Korksakoffova disease, epilepsie, zvracení, poruchy spánku, schizofrenie, deprese, stres migrény, bolesti, hypoglykemie a demence, jako je například Alzheimerova choroba, HIV-demence a presenilní demence.

Dále jsou vhodné pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému a pro ošetření autoimunitních a/nebo inflamatorických onemocnění, jako je hypotense, ARDS (adult respiratory distress syndrome), sepse nebo septický šok, revmatoidní artritida nebo osteoartritida, na insulinu závislý diabetes mellitus (DDM) , zánětlivá onemocnění pánve/střev (bowel disease) , meningitida, glomerulonefritida, akutní a chronická onemocnění jater, onemocnění odmítáním (například allogení transplantace srdce, ledvin nebo jater) nebo zánětlivá onemocnění kůže, jako je psoriasis a podobně.

Na základě svého profilu účinku jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu velmi dobře vhodné pro inhibici neuronální NOS .

Pro použití sloučenin podle předloženého vynálezu jako léčiv se tyto převádějí do formy farmaceutických preparátů, které vedle účinné látky obsahují nosiče, pomocné látky a/nebo přísady, vhodné pro enterální nebo parenterální aplikaci. Aplikace se může provádět orálně nebo sublinguálně jako pevná látka ve formě kapslí nebo tablet nebo jako kapalina ve formě roztoků, suspensí, elixírů, aerosolů nebo emulsí, nebo rektálně ve formě čípků nebo ve formě popřípadě

také subcutánně, intramuskulárně nebo intravenosně použitelných injekčních roztoků, nebo topicky ve formě transdermálních systémů a sprejů nebo intrathekálně. Jako pomocné látky pro požadované léčivé přípravky jsou vhodné pro odborníky známé inertní organické a anorganické nosné materiály, jako je například voda, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly a podobně. Popřípadě mohou být obsaženy kromě toho také konzervační látky, stabilizační prostředky, smáčedla, emulgátory, soli pro změnu osmotického tlaku nebo pufry.

Pro parenterální aplikaci jsou vhodné obzvláště injekční roztoky nebo suspence, obzvláště vodné roztoky aktivních sloučenin v polyhydroxyethoxylovaném ricinovém oleji.

Jako nosné systémy se mohou použít také povrchově aktivní pomocné látky, jako jsou soli žlučových kyselin nebo živočišné nebo rostlinné fosfolipidy nebo jejich směsi, jakož i liposomy nebo jejich součásti.

Pro orální aplikaci jsou obzvláště vhodné tablety, dražé nebo kapsle s mastkem a/nebo uhlovodíkovým nosičem nebo pojivem, jako je například laktosa, kukuřičný nebo bramborový škrob. Podávání se může provádět také v kapalné formě, například jako šťáva, do které se popřípadě přidává sladidlo.

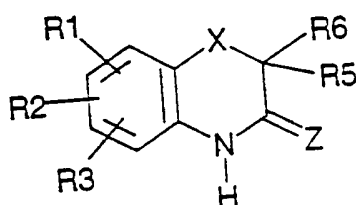
Dávkování účinných látek se může měnit podle způsobu aplikace, stáří a hmotnosti pacienta, druhu a tíže ošetřovaného onemocnění a podobných faktorů. Denní dávka činí 1 až 2000 mg a výhodně 20 až 500 mg, přičemž tato dávka se



může podávat jako jednorázově aplikovaná dávka nebo jako rozdělená na dvě nebo více denních dávek.

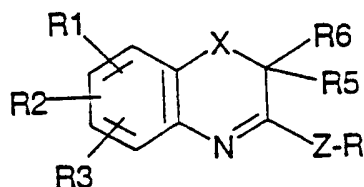
NOS-inhibiční účinek sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí se může stanovit podle metody Bredta a Syndera (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989) 86, 9030-9033).

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby derivátů benzoxazinu a benzothiazinu obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl



IIa

nebo



IIb

ve kterých mají  $R^1$  až  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a X výše uvedený význam,

Z značí kyslík nebo síru a

R značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

s amoniakem nebo primárními aminy, přičemž přítomné aminoskupiny jsou popřípadě intermediárně chráněné a podle potřeby se potom acylují, dělí se isomery nebo se tvoří soli.

Reakce s amoniakem probíhá za tlaku v autoklávu za přebytku amoniaku při nízkých teplotách ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) nebo mícháním v amoniakem nasyceném methylalkoholu při teplotě místnosti. Výhodně se nechají reagovat thiolaktamy. Když se nechají reagovat aminy, tak se vyrobí z laktamu nebo thiolaktamu nejprve iminoether nebo iminothioether jako meziprodukt (například s methyljodidem nebo dimethylsulfátem) a tento se po izolaci nebo bez izolace nechá reagovat s odpovídajícími aminy nebo jejich solemi.

Jako ochranné skupiny aminoskupin jsou vhodné například karbamáty, jako je například terc.-butoxykarbonylová, benzyloxykarbonylová nebo acetylová skupina.

Na předstupních se podle potřeby sulfidy oxidují, estery zmýdelňují, kyseliny esterifikují, hydroxyskupiny etherifikují nebo acylují, aminy acylují, alkylují, diazotují, halogenují, zavádí se nitroskupina nebo se redukuje, nechají se reagovat s isokyanáty nebo isothiokyanáty, oddělují se isomery nebo se tvoří soli.

Esterifikace karboxylové kyseliny se provádí známým způsobem diazomethanem nebo odpovídajícím alkoholem v kyselině nebo za přítomnosti aktivovaného derivátu kyseliny. Jako aktivované deriváty kyseliny přicházejí například v úvahu chlorid kyseliny, imidazolid kyseliny nebo anhydrid kyseliny.

Redukce esterové skupiny na alkohol se provádí o sobě

známým způsobem pomocí DiBAH ve vhodném rozpouštědle za nízkých teplot. Reduktivní aminace ketonu nebo benzaldehydu aminem za přídavku borhydridu dává benzylické aminy. Pomocí vhodně zvolených diaminů se získají po přídavku stejných nebo různých aldehydů symetrické nebo nesymetrické amino-sloučeniny.

Dodatečně se může zavést elektrofilní aromatickou substitucí nitroskupina nebo atom halogenu, obzvláště bromu. Při tom vzniklé směsi se mohou dělit obvyklými způsoby, také pomocí HPLC. Když se vyskytuje nitril, může se tento známým způsobem zmýdelnit nebo se může převést na odpovídající amin, tetrazol nebo amidoxim nebo se působením substituovaných anilinů nebo aminů převede na substituovaný amidin.

Friedel-Craftsova acylace se úspěšně používá u laktamů typu IIa a potom se může laktam selektivně převést na thio-laktam nebo se může produkt acylace reduktivně aminovat.

Redukce nitroskupiny nebo popřípadě kyanoskupiny na aminoskupinu se provádí katalyticky v polárních rozpouštědlech při teplotě místnosti nebo zvýšené teplotě za tlaku vodíku. Jako katalysátory jsou vhodné kovy, jako je Raneyův nikl nebo katalysátory na bázi vzácných kovů, jako je palladium nebo platina, popřípadě za přítomnosti síranu barnatého, nebo na nosičích. Namísto vodíku se může známým způsobem použít také mravenčan amonný nebo kyselina mravenčí. Mohou se použít také redukční činidla, jako je chlorid cínatý, jakož i komplexní hydridy kovů, popřípadě za přítomnosti solí těžkých kovů. Může být výhodné před redukcí zavést esterovou skupinu jako ve vzorci V. Pro nitroskupiny se osvědčila redukce zinkem nebo železem v kyselině octové.

Když se požaduje jednoduchá nebo vícenásobná alkylace aminoskupiny nebo CH-kyselých uhlikových poloh, tak se může alkylovat pomocí obvyklých metod, například pomocí alkylohalogenidů. Popřípadě je potřebná ochrana ochrana laktamové skupiny jako aniontu 2. ekvivalentem base nebo vhodnou ochrannou skupinou.

Acylace aminoskupiny se provádí obvyklým způsobem, například pomocí halogenidu kyseliny nebo anhydridu kyseliny, popřípadě za přítomnosti base.

Zavedení halogenů chloru, bromu nebo jodu přes aminoskupinu se může například provádět podle Sandmayera tak, že se diazoniové soli, vytvořené intermediárně pomocí dusitanů, nechají reagovat s chloridem měďným nebo bromidem měďným za přítomnosti odpovídající kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková, nebo s jodidem draselným.

Benzylalkoholy se dají jako obvykle převést pomocí methansulfonylchloridu na odpovídající benzylhalogenidy.

Zavedení nitroskupiny se provádí řadou známých nitračních metod. Například se může nitrovat pomocí nitrátů nebo nitroniumtetrafluoroborátu v inertních rozpouštědlech, jako jsou halogenované uhlovodíky nebo v sulfolanu nebo ledové kyselině octové. Možné je také zavedení například nitrační kyselinou ve vodě, kyselině octové nebo koncentrované kyselině sírové jako rozpouštědla při teplotě v rozmezí  $-10^{\circ}\text{C}$  až  $30^{\circ}\text{C}$ .

Směsi isomerů se mohou dělit pomocí obvyklých metod, jako je například krystalisace, chromatografie nebo tvorba solí, na enantiomery, popřípadě E/Z-isomery. Enantiomery se mohou získat také chromatografií na chirálních fázích, jakož i stereoselektivní syntesou.

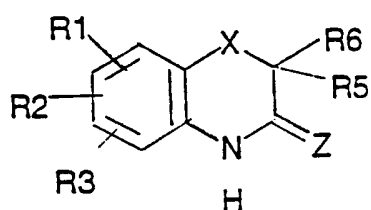
Výroba solí se provádí obvyklým způsobem tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce I smísí s ekvivalentním množstvím nebo s přebytkem kyseliny, která je popřípadě v roztoku, načež se sraženina oddělí nebo se roztok zpracuje obvyklým způsobem.

Nukleofilní substituce benzyhalogenidů se sekundárními aminy poskytuje korespondující benzylaminy.

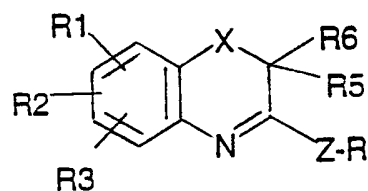
Thiolaktamy obecného vzorce IIa ( $Z = S$ ) se získají například z laktamů se sirníkem fosforečným ( $P_4S_{10}$ ) nebo Lavessonovým činidlem (2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiafosfetan-2,4-disulfid) ve vhodných rozpouštědlech a sloučeniny obecného vzorce IIb se mohou například získat reakcí s Meerweinovým činidlem (trimethyloxoniumtetrafluoroborát).

Pokud výroba výchozích sloučenin není popsána, jsou tyto známé a komerčně dostupné, nebo jsou vyrobitelné analogicky jako známé sloučeniny nebo pomocí zde popsaných postupů.

Vynález se týká také meziproduktů, totiž sloučenin vzorce IIa a IIb a jejich solí



IIa



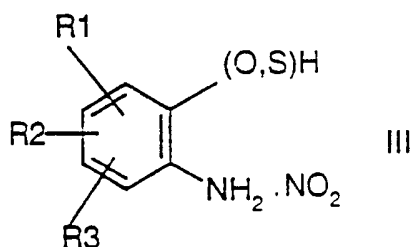
IIb

ve kterém mají  $R^1$  až  $R^3$ ,  $R^5$   $R^6$  a X výše uvedený význam,

Z značí kyslík nebo síru a

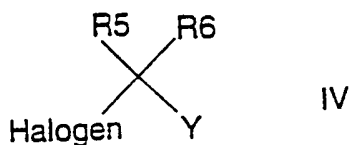
R značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.

Výroba sloučenin obecného vzorce IIa se může například provádět tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



III

ve kterém mají  $R^1$  až  $R^3$  výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce

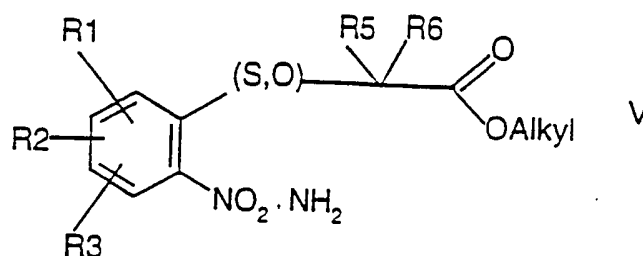


IV

ve které mají  $R^5$  a  $R^6$  výše uvedený význam a

Y značí reaktivní karbonylovou skupinu, jako je halonid kyseliny, nitrilová skupina a esterová skupina

a popřípadě se reduktivně cyklisuje, nebo tak, že se sloučenina obecného vzorce V



reduktivně cyklisuje.

Aromatické thioly typu III se získají mimo jiné jak je popsáno v Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2880 a ve zde uvedené literatuře přesmykem odpovídajících dimethylaminothiokarbamatů.

Zavedení substituentů  $R^1$  až  $R^3$  se může provádět na stupni sloučenin vzorce III nebo II .

Pro výrobu sloučenin vzorce II se může aldehyd nebo keton odpovídajícího 1,4-benzoxazin-3-onu, popřípadě 1,4-benzothiazin-3-onu, reduktivně aminovat. Toto se podaří také dvojnásobně se vhodně zvolenými diaminy. Diaminy se dají také reagovat s aldehydem 1,4-benzoxazin-3-onu, jakož i současně s vhodně zvolenými jinými aldehydy. Když je požadováno zavedení heteroarylového zbytku Q , tak může být odpovídající halogenderivát nukleofilně substituován. Když je přítomna primární nebo sekundární aminoskupina, tak může být výhodné tuto intermediárně chránit, například zavedením terc...-butoxykarbonylové skupiny, která se po tvorbě amidinu obvyklým způsobem odštěpí. Výroba farmakologicky účinných sloučenin z meziproductů se provádí jak je uvedeno výše.

Nové sloučeniny byly charakterisovány jednou nebo více z následujících metod : teplota tání, hmotová spektroskopie, infračervená spektroskopie a nukleární magnetická rezonanční spektroskopie (NMR) . NMR spektra se měří pomocí přístroje Bruker 300 MHz, (deuterisovaná) rozpouštědla jsou uváděna pod zkratkami  $\text{CDCl}_3$  (chloroform), DMSO (dimethylsulfoxid). Posuny jsou uváděny v delta a ppm. Zde značí : m (multiplett, více signálů), s (singulett), d (dublett), dd (poppeldublett atd), t (triplett), q (quartett), H (vodíkové protony), J (kopilační konstanta) . Dále značí : THF (tetrahydrofuran), DMF (N,N-dimethylformamid), MeOH (methylalkohol), EE (ethylacetát), ml (mililitr). Všechna rozpouštědla jsou kvality p.a., pokud není uvedeno jinak. Všechny reakce se provádějí pod atmosférou inertního plynu, jedná se o vodné roztoky.

V následujícím je příkladně popsáno získávání některých předstupňů, meziproductů a produktů.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Výchozí sloučeniny

A1

Syntesa 6-formyl-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-onu je popsána v DE-198 26 232.9 , stejně tak syntesa 6-formyl-2-ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-onu a 6-formyl-2-propyl-2H-1,4-benzoxazin-3-onu.

6-((3-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on



a 6-(meta-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

Ve směsi 4 ml methanolu a 2 ml THF se rozpustí 382 mg 6-formyl-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-onu a smísí se se 136 mg 3-(aminomethyl)-benzylaminu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom se přidá 101 mg kaliumborhydridu. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se vlije do vody, třikrát se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje solným roztokem. Extrakt se vysuší pomocí síranu horečnatého a zahustí se. Získá se takto 455 mg surového produktu, kterým se opatří ochrannou skupinou a potom se rozdělí na jednotlivé sloučeniny pomocí chromatografie.

Stejným způsobem se vyrobí :

6-((4-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on, a

6-(para-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

6-(3-aminopropyl-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(3-[N-methyl-amino]-propyl-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(3-{[N-3-chlorbenzyl]-aminopropyl}-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-3-chlorbenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-2-thienylmethyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(5-{{N-3-chlorbenzyl}}-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(6-{{N-3-chlorbenzyl}}-amino-n-hexyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-4-fluorbenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-3-trifluorbenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-ortho-hydroxybenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(5-{{N-isopropyl}}-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-isopropyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(3-{{N-isopropyl}}-amino-n-propyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-cyklopropyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{[N-cyklopentyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{[N-(cyklohexyl)-methyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{[N-(cyklopropyl)-methyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-  
-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{[N-2,2,2-trifluorethyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{[N-4,4,4-trifluorbutyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on.

Ze 6-keto-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-  
-1,4-oxazin-3(4H)-onu se získá :

6-{[4-amino-n-butyl]-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-  
-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-{[5-amino-n-pentyl]-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-  
-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-{3-aminomethyl-benzylamino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-  
-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-{[4-(N-isopropylamino)-n-butyl]-amino}-6,7,8,9-tetra-  
hydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-{[5-(N-isopropylamino)-n-pentyl]-amino}-6,7,8,9-tetra-  
hydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on.

Ze 6-keto-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onu se získá :

6-{{4-amino-n-butyl}-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-{{5-amino-n-pentyl}-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-{{4-(N-isopropylamino)-n-butyl}-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-{{5-(N-isopropylamino)-n-pentyl}-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-{{3-aminomethyl-benzyl-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on.

Z 1,3-cyklohexyl-bis-methylaminu se získá :

6-((3-aminomethyl-cyklohex-1-yl)-methylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on a

6-(3-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-cyclohex-1-ylmethylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on.

Z diaminů:

6-((omega-aminobutylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((omega-aminopentylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzo-

xazin-3-on,

6-((omega-aminohexylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on.

A2

6-((3-[4-nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Ve směsi 10 ml methanolu a 5 ml THF se rozpustí 573 mg 6-formyl-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-onu a smísí se s 0,382 ml 3-(aminomethyl)-benzylaminu a 438 mg p-nitrobenzaldehydu. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a potom se přidám 173 mg kaliumborhydridu. Po 4 hodinách při teplotě místnosti se směs vlije do vody, třikrát se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje solným roztokem. Potom se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se takto 1,18 g surového produktu, který je opatřen ochrannou skupinou.

Stejným způsobem se vyrobí :

6-((3-[2-methylbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-[2,4-dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-[3-chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-[3,4-dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-

-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on.

B

6-((3-[terc.-butyloxykarbonyl]aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on 1 a

6-(meta-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on 2

Produkty se získají reakcí směsi 440 mg 6-((3-amino-methyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-onu a 6-(meta-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-onu v 15 ml dichlormethanu za přídavku 0,38 ml triethylaminu a 476 mg di-terc.-butyldikarbonátu. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zředí dichlormethanem, promyje se hydrogenuhličitánem sodným a potom solným roztokem. Organická fáze se vysuší a zahustí. Po sloupcové chromatografii za použití systému hexan/ethylacetát se získá 160 mg 1 a 257 mg 2.

1

[1H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,27 m 1H, 6,5 - 7,18 m 7H, 5 široký 1H, 4,62 q 1H, 4,2 - 4,4 m široký 5H, 1,58 d 3H, 1,50 s 9H 1,48 s 9H. MS (ei) 511 m/z M<sub>+</sub>.

2

[1H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,1 - 7,3 m široký a 6,6 - 6,9 m společný

10H, 4,63 q 2H, 4,3 - 4,4 m široký 8H, 1,6 d 6H, 1,50  
s 18H.

MS (ei) 630, 586, 574, 529 m/z fragment.

Stejným způsobem se vyrobí :

6-((4-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
a

6-(para-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxy-  
karbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

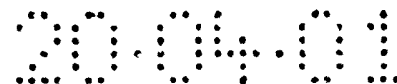
6-((3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-cyklohex-1-yl)-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-1,4-  
-benzoxazin-3-on

a 6-(3-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-cyklohex-1-ylmethyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzo-  
xazin-3-on

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminobutyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-  
-3-on,

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminopentyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-  
-3-on,

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminohexyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-  
-3-on,



6-((3-[4-nitrobenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-[2-methylbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-[2,4-dichlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-[3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-[3,4-dichlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on,

6-((3-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

6-(3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminopropyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(3-[N-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-propyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(3-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminopropyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-



-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-3-chlorbenzyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-2-thienylmethyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(5-{{N-3-chlorbenzyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(6-{{N-3-chlorbenzyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-hexyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-4-fluorbenzyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-3-trifluorbenzyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-ortho-hydroxybenzyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(5-{{N-isopropyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-isopropyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(3-{{N-isopropyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-propyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-cyklopropyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-cyklopentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-(cyklohexyl)-methyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-  
-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-(cyklopropyl)-methyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-  
-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-2,2,2-trifluorethyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-  
-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(4-{{N-4,4,4-trifluorbutyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-  
-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-[[4-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-[[5-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-[3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-[[4-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-butyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-[[5-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-pentyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on,

6-[[4-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-[[5-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-[[4-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-butyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-[[5-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-pentyl]-

-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-{3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-benzyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-on

C

6-((3-[terc.-butyloxykarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-  
-3(4H)-thion

Ke 150 mg 6-((3-[terc.-butyloxykarbonyl]-aminomet-  
hyl)-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-  
-1,4-benzoxazin-3-onu ve 12 ml dimethoxyethanu se přidá při  
teplotě místnosti 192 mg Lawessonova činidla a míchá se po  
dobu 3 hodin. Po zahuštění a sloupcové chromatografii za  
použití systému hexan/ethylacetát 4 : 1 se získá 140 mg  
produktu. Výtěžek činí 90 % .

MS (ei) 527(M+) 471, 454, 427, 415, 370, 338 m/z fragmenty.

Stejným způsobem se vyrobí :

6-(meta-(N-[3-thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl])-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thion [MS (CI-NH<sub>3</sub>) 719 (M+H), Výtěžek  
45 %] při 3 ekvivalentech Lawessonova činidla společně s

6-(meta-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl])-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-

-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thionem  
Výtěžek 14 %.

6-((4-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-  
-3(4H)-thion

6-(para-(N-[3-thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thion  
Výtěžek 46 % společně s

6-(para-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thionem

6-((3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-cyklohex-1-yl)-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

6-(3-(N-[3-thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-cyklohex-1-ylmethyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thion

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminobutyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzo-  
xazin-3(4H)-thion,

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminopentyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-

-3(4H)-thion,

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminohexyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-((3-[4-nitrobenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-((3-[2-methylbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-((3-[2,4-dichlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-((3-[3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-((3-[3,4-dichlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-((3-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminopropyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(3-[N-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-propyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(3-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
propyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{[N-2-thienylmethyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(5-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-pentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(6-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-hexyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{[N-4-fluorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{[N-3-trifluorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-  
-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{{N-ortho-hydroxybenzyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-  
-amino-n-butyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(5-{{N-isopropyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-pentyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{{N-isopropyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}}-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(3-{{N-isopropyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-propyl}}-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{{N-cyklopropyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-butyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{{N-cyklopentyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-  
-butyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{{N-(cyklohexyl)-methyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-  
-amino-n-butyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{{N-(cyklopropyl)-methyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-  
-amino-n-butyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{{N-2,2,2-trifluorethyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-



-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-(4-{[N-4,4,4-trifluorbutyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-{[4-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion,

6-{[5-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion,

6-{3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion,

6-{[4-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-butyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion,

6-{[5-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-pentyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion,

6-{[4-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-{[5-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-

-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-{{4-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-butyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-{{5-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-pentyl)-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion,

6-{3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

6-((3-[terc.-butyloxykarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

140 mg 6-((3-[terc.-butyloxykarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thionu se míchá v 50 ml nasyceného roztoku amoniaku v methanolu (komerčně dostupný). Po jednom dni při teplotě místnosti se po zahuštění získá surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu. Výtěžek činí 75 % .

[1H]-NMR (DMSO): 7,30 dd 2H, 7,14 dd 2H, 7,08 d 1H, 6,6 - 6,75 m 4H zahrn. amidin NH, 4,62 q 1H, 4,35 s široký 2H,

4,22 s široký 2H, 4,15 s široký 2H, 1,42 s 9H, 1,40 s 9H,  
1,28 d 3H. MS (ei): 510 m/z (M+).

Stejným způsobem se vyrobí :

6-(meta-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxy-  
karbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin  
Výtěžek: 95 %

[1H]-NMR (DMSO): 7,30 dd 1H, 7,10 m 3H, 6,6 - 6,75 m 10H  
zahrn. amidin NH, 4,64 q 2H, 4,30 s široký 4H, 4,21 s široký  
4H, 1,42 s 18H, 1,29 d 6H.  
MS (CI-NH<sub>3</sub>) 685 m/z (M+1)

6-(meta-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxy-  
karbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazi  
Výtěžek: 90 %

MS (CI-NH<sub>3</sub>) 686 m/z (M+1)

6-((4-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
benzoxazin

6-(para-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin  
Výtěžek: 92 %

[1H]-NMR (DMSO): 7,17 s 2H, 6,6 - 6,75 m 8H, 4,64 q 2H, 4,30

s široký 4H, 4,21 s široký 4H, 1,41 s 18H, 1,28 d 6H.

MS (CI-thioglycerin) 685 m/z (M+1)

6-(para-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-benzyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin

6-((3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-cyklohex-1-yl)-  
-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin

MS (CI-thioglycerin) 517 m/z (M+1)

6-(3-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-cyklohex-1-ylmethyl-  
-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminobutyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin,

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminopentyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin,

6-((omega-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminohexyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin,

6-((3-[4-nitrobenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-  
-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-

-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-((3-[2-methylbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
methyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-((3-[2,4-dichlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
methyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-((3-[3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
methyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

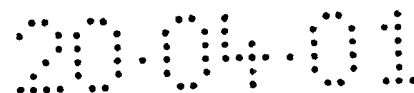
6-((3-[3,4-dichlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
methyl)-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-((3-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-  
(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-  
-1,4-benzoxazin

6-(3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminopropyl-(terc.-butyloxy-  
karbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(3-[N-methyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino]-propyl-(terc.-  
-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin,

6-(3-{{N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-  
propyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-  
-methyl-2H-1,4-benzoxazin,



6-(4-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{[N-2-thienylmethyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(5-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(6-{[N-3-chlorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-hexyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{[N-4-fluorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{[N-3-trifluorbenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{[N-ortho-hydroxybenzyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(5-{[N-isopropyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{[N-isopropyl]-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-

-butyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(3-{{N-isopropyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-propyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{{N-cyklopropyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{{N-cyklopentyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{{N-(cyklohexyl)-methyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{{N-(cyklopropyl)-methyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{{N-2,2,2-trifluorethyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-(4-{{N-4,4,4-trifluorbutyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}- (terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-{{4-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-

-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin,

6-{{5-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin,

6-{{3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-benzyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin,

6-{{4-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)amino}-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin,

6-{{5-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-pentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)amino}-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazin,

6-{{4-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-{{5-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino-n-pentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-{{4-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-butyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)amino}-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,

6-{{5-(N-isopropyl(terc.-butyloxykarbonyl)-amino)-n-pentyl}-(terc.-butyloxykarbonyl)amino}-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin,



6-{3-(terc.-butyloxykarbonyl)-aminomethyl-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

Příklad 2

Trihydrochlorid 6-((3-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

95 mg 6-((3-[terc.-butyloxykarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazinu se ve 3 ml dioxanu míchá se 2 ml 4 n kyseliny chlorovodíkové (roztok v dioxanu). Po 12 hodinách se reakční směs zředí ethylacetátem, vypadlé krystaly se odsají, promyjí se malým množstvím ethylacetátu a ve vakuu se usuší. Získá se takto 66 mg produktu (výtěžek: 92 %).

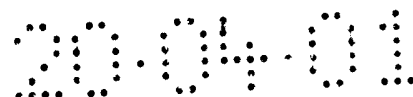
[1H]-NMR (DMSO): 9,9 široký, 9,5 široký, 8,5 široký s, 7,37 - 7,70 m 6H, 7,11 d 1H, 5,36 q 1H, 4,15 široký 2H, 4,14 široký 2H, 4,04 široký 2H, 1,50 d 3H.

Stejným způsobem se vyrobí :

Trihydrochlorid 6-(meta-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

Výtěžek: 99 %

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 široký, 9,7 široký, 7,0 - 7,75 m 10H, 5,33 q 1H, 4,70 q 1H, 4,15 široký 4H, 4,1 m 4H, 1,50 d 3H, 1,44 d 3H.



Trihydrochlorid 6-(meta-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

Výtěžek: 87 %.

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 široký, 9,5 široký, 7,38 dd 2H, 7,5 m 3H, 7,65 dd 2H, 7,75 s 1H, 7,11 d 2H, 5,33 q 2H, 4,15 široký 8H, 1,50 d 6H.

Trihydrochlorid 6-((4-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

Trihydrochlorid 6-(para-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu (obsah HCl není stanoven)

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 široký, 9,5 široký, 7,64 s 4H, 7,48 dd 2H, 7,35 dd 2H, 7,12 d 2H, 5,33 q 2H, 4,19 široký 4H, 4,11 široký 4H, 1,50 d 6H.

Trihydrochlorid 6-(para-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

Trihydrochlorid 6-((3-aminomethyl-cyklohex-1-yl)-methyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,4 široký, 8,1 široký s, 7,5 d 1H, 7,43 d 1H, 7,12 d 1H, 5,34 q 1H, 4,12 široký 2H, 1,2 - 2,9 m 14H, 1,51 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(3-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzo-

xazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-cyklohex-1-ylmethyl-  
-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-((omega-aminobutyl-aminomethyl)-3-amino-  
-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-((omega-aminopentyl-aminomethyl)-3-amino-  
-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

Výtěžek: 84 %

[1H]-NMR (DMSO): 13,2 široký, 10,1 široký, 9,0 široký, 7,48  
d 1H, 7,37 d 1H, 7,13 d 1H, 5,34 q 1H, 4,10 široký 2H,  
2,7 - 2,9 m 4H, 0,85 - 1,78 m 6H, 1,50 d 3H.

Trihydrochlorid 6-((omega-aminohexyl-aminomethyl)-3-amino-  
-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-((3-[4-nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 široký, 8,28 d 2H, 7,92 d 2H, 7,77 s  
1H, 7,65 d 2H, 7,5 m 2H, 7,39 m 1H, 7,11 d 1H, 5,34 q 1H,  
4,35 široký s 2H, 4,21 s 2H, 4,16 s 4H, 1,51 d 3H.

Trihydrochlorid 6-((3-[2-methylbenzyl]-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-((3-[2,4-dichlorbenzyl]-aminomethyl)-  
-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-((3-[3-chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-((3-[3,4-dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-((3-benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

Trihydrochlorid 6-(3-aminopropyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-(3-[N-methylamino]-propyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9 - 10 m široký NH, 7,49 d 1H, 7,40 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,39 q 1H, 4,11 d 2H, 2,5 s 3H, 3,05 m 4H, 2,12 m 2H, 1,51 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(3-{{N-3-chlorbenzyl}-aminopropyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,6 m široký, 7,74 s 1H, 7,57 dd 1H, 7,49 d 3H, 7,39 d 1H, 7,12 d 1H, 5,35 q 1H, 4,15 s 2H, 4,10 s široký 2H, 3,05 m 4H, 2,15 m 2H, 1,49 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-3-chlorbenzyl}-amino-n-butyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 7,75 s 1H, 7,57 dd 1H, 7,49 m 3H, 7,39 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,37 q 1H, 4,10 d široký 4H, 2,9 m 4H, 1,74 m 4H, 1,49 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-2-thienylmethyl}-amino-n-butyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 7,63 d 1H, 7,47 s 1H, 7,38 dd 2H, 7,1 m 2H, 5,34 q 1H, 4,35 s široký 2H, 4,09 s široký 2H, 2,9 m 4H, 1,75 m 4H, 1,50 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(5-{{N-3-chlorbenzyl}}-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 7,74 s 1H, 7,56 dd 1H, 7,47 m 3H, 7,38 dd 1H, 7,11 d 1H, q 1H, 4,15 d 2H, 4,09 d 2H, 2,9 m 4H, 1,72 m 4H, 1,51 d 3H, 1,4 m 2H.

Trihydrochlorid 6-(6-{{N-3-chlorbenzyl}}-amino-n-hexyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-4-fluorbenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

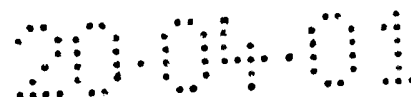
[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 7,67 m 2H, 7,48 s 1H, 7,39 dd 1H, 7,29 dd 2H, 7,12 d 1H, 5,37 q 1H, 4,1 m 4H, 2,9 m 4H, 1,75 m 4H, 1,50 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-3-trifluorbenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,6 m široký, (8,05 s, 7,93 d, 7,8 d, 7,7 dd, 7,47 s, 7,39 d, 7,13 d jeweils 1H), 5,36 q 1H, 4,25 široký 2H, 4,10 široký 2H, 2,9 m 4H, 1,78 m 4H, 1,50 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-ortho-hydroxybenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-(5-{{N-isopropyl}}-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu



[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 9,9 m široký NH, 7,49 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,13 d 1H, 5,37 q 1H, 4,10 s 2H, 3,2 hept 1H, 2,85 m 4H, 1,7 m 4H, 1,4 m 2H, 1,51 d 3H, 1,26 d 6H.

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-isopropyl}}-amino-n-butyl)-amino-methyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 9 m široký NH, 7,48 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,35 q 1H, 4,11 s 2H, 3,25 hept 1H, 2,9 m 4H, 1,75 m 4H, 1,5 d 3H, 1,27 d 6H.

Trihydrochlorid 6-(3-{{N-isopropyl}}-amino-n-propyl)-amino-methyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 9,1 m široký NH, 7,49 d 1H, 7,4 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,35 q 1H, 4,11 s 2H, 3,3 hept 1H, 3,0 m 4H, 2,1 m 2H, 1,5 d 3H, 1,27 d 6H.

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-cyklopropyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-cyklopentyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 9,1 m široký NH, 7,48 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,37 q 1H, 4,09 s 2H, 2,9 m 4H, 1,95 m 2H, 1,7 m 8H, 1,50 d 3H, 1,52 m 1H.

Trihydrochlorid 6-(4-{{N-(cyklohexyl)-methyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9 - 10 m široký NH, 7,49 d 1H, 7,39 dd 1H,

7,12 d 1H, 5,37 q 1H, 4,10 d 2H, 2,91 m 4H, 2,74 m 2H,  
1,85 - 1,6 m 10H, 1,50 d 3H, 1,3 - 0,85 m 5H.

Trihydrochlorid 6-(4-{[N-(cyklopropyl)-methyl]-amino-n-  
-butyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-(4-{[N-2,2,2-trifluorethyl]-amino-n-  
-butyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m široký, 7,49 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,11  
d 1H, 5,37 q 1H, 4,1 s 2H, 3,99 m 2H (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3,02 m 2H,  
2,92 m 2H, 1,75 m 4H, 1,50 d 3H.

Trihydrochlorid 6-(4-{[N-4,4,4-trifluorbutyl]-amino-n-  
-butyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-{[4-amino-n-butyl]-amino}-6,7,8,9-  
-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazinu,

Trihydrochlorid 6-{[5-amino-n-pentyl]-amino}-6,7,8,9-  
-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazinu

Trihydrochlorid 6-{[3-aminomethyl]-benzylamino}-6,7,8,9-  
-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-oxazinu

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 - 8,5 m široký, 7,9 s 1H, 7,8 d 1H,  
7,64 d 1H, 7,53 m 2H, 7,0 s 1H, 5,41 q 1H, 4,5 m 1H, 4,3  
s 2H, 4,1 s 2H, 2,9 m 2H, 2,3 m 1H, 2,1 m 2H, 1,8 m 1H,  
1,55 d 3H.

Trihydrochlorid 6-{[4-(N-isopropylamino)-n-butyl]-amino}-  
-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-  
-oxazinu,

Trihydrochlorid 6-{{5-(N-isopropylamino)-n-pentyl}-amino}-  
-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naft[2,3-b]-1,4-  
-oxazinu

[1H]-NMR (MeOH): 7,34 s 1H, 6,85 s 1H, 5,13 q 1H, 4,4 m 1H,  
3,29 m 1H, 3,05 dtr 2H, 2,92 m 2H, 2,8 m 2H, 2,15 m 1H, 2,0  
m 1H, 1,8 m 2H, 1,7 m 2H, 1,6 m 2H, 1,47 d 3H, 1,24 d 6H.

Trihydrochlorid 6-{{4-amino-n-butyl}-amino}-6,7-tri-  
methylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-{{5-amino-n-pentyl}-amino}-6,7-tri-  
methylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-{{4-(N-isopropylamino)-n-butyl}-  
-amino}-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazinu

[1H]-NMR(MeOH): 7,51 s 1H, 7,0 s 1H, 5,13 q 1H, 4,7 m 1H,  
3,3 m 1H, 3,1 m 2H, 3,0 m 2H, 2,9 m 2H, 2,5 m 1H, 2,2 m 1H,  
1,8 m 2H, 1,7 m 2H, 1,49 d 3H, 1,27 d 6H.

Trihydrochlorid 6-{{5-(N-isopropylamino)-n-pentyl}-amino}-  
-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

Trihydrochlorid 6-{{3-aminomethyl}-benzylamino}-6,7-tri-  
methylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

Pomocí obvyklých metod se získá :

Sukcinát 6-(5-{{N-isopropyl}-amino-n-pentyl}-aminomethyl)-  
-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu (stechiometrie 1-1,5



násobná)

t. t.: 119,4 °C

Trispropionát 6-(5-{[N-isopropyl]-amino-n-pentyl}-amino-  
methyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu

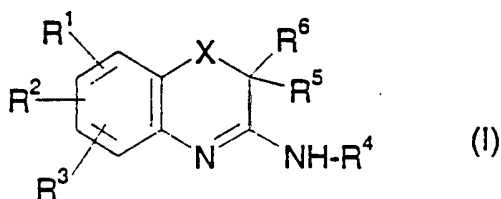
t. t.: 134,9 °C

Oxalát 6-(5-{[N-isopropyl]-amino-n-pentyl}-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu (stechiometrie 1-1,5  
násobná)

t. t.: 215,2 °C

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1.     Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu obecného vzorce I, jejich tautomery, isomerní formy a soli



ve kterém

X       značí O, SO<sub>m</sub> nebo Se,

R<sup>1</sup>      značí skupinu -(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B,

R<sup>2</sup>      značí vodíkový atom, nebo

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří společně se dvěma sousedními uhlíkovými atomy pětičlenný, šestičlenný, sedmičlenný nebo osmičlenný kruh, který je mnocyklický nebo bicyklický, nasycený nebo nenasycený, u kterého může být jedna nebo dvě CH<sub>2</sub>-skupiny nahrazeny kyslíkovým atomem nebo karbonylovou skupinou a který je substituovaný skupinou -(CHR<sup>9</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B a může být substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R<sup>3</sup>      značí vodíkový atom, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluor-methoxyskupinu, skupinu -S-R<sup>9</sup>, skupinu -O-R<sup>9</sup>, cyklo-

alkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, skupinu  $-NR^9-C(=NR^{10})-R^{11}$ ,  $-NH-CS-NR^{12}R^{13}$ ,  $-NH-CO-NR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-CO-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CO-R^{14}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$  a arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, kyanoskupinou, alkylovou skupinou sm 1 až 4 uhlíkovými atomy, skupinou  $-S-R^9$  nebo  $-O-R^9$

pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinu s 1 až 4 atomy kyslíku, síry nebo dusíku,

alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, skupinou  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $=NR^{12}$ ,  $=NO$ -alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly,  $=N-NH$ -arylovou skupinou, fenylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 uhlíkovými atomy nebo pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinou,

alkenylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, skupinou  $CONH_2$ , kyanoskupinou nebo fenylovou skupinou nebo

alkynylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, skupinou  $CONH_2$ , kyanoskupinou nebo fenylovou skupinou,

$R^4$  značí vodíkový atom nebo acylovou skupinu,

$R^5$  a  $R^6$  značí nezávisle na sobě vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkenylovou nebo alkynylovou skupinu se 2 až

6 uhlíkovými atomy, které mohou být substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, merkaptoskupinou S-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, skupinou NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 3 atomy dusíku, kyslíku nebo síry, fenylovou skupinou nebo cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 uhlíkovými atomy,

R<sup>7</sup> značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou, COO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly nebo CO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly,

R<sup>8</sup> značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou, COO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly nebo CO-alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly,

A značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo skupinu  $-(CH_2)_p-Q-(CH_2)_q-$  ,

B značí vodíkový atom nebo skupinu  $-(CH_2)_p-U$  ,

Q značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, indanylovou skupinu, pětičlennou, šestičlennou nebo sedmičlennou nasycenou heterocykloalkylovou skupinu s 1 až 2 dusíkovými nebo kyslíkovými atomy nebo atomy síry, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými

atomy nebo pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinu s 1 až 3 atomy dusíku, kyslíku nebo síry, která může být anelovaná benzenem,

U značí vodíkový atom, popřípadě halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy, indanylovou skupinu, bicykloalkylovou skupinu se 7 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinu s 1 až 3 atomy dusíku, kyslíku nebo síry, která může být anelovaná benzenem, přičemž arylový a heteroarylový zbytek může být substituovaný atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkyly, kyanoskupinou, skupinou  $-CO-NH_2$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-$ ,  $-SO_2NH_2$ , hydroxyskupinou, fenoxyskupinou nebo  $-COO-$ alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly,

nebo

$R^8$  a B tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný nasycený heterocyklus, který může obsahovat další atom kyslíku, dusíku nebo síry a může být substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo benzoylovou skupinou, nebo tvoří nenasyčený pětičlenný heterocyklus, který může obsahovat 1 až 3 dusíkové atomy a může být substituovaný fenylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo ato-

mem halogenu, nebo

$R^7$  a A tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný nasycený heterocyklus, který může obsahovat další atom kyslíku, dusíku nebo síry nebo tvoří nenасыcený pětičlenný heterocyklus, který může obsahovat 1 až 3 dusíkové atomy,

m značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

n a r značí číslo 0, 1 až 6 ,

p a q značí číslo 0 až 6 ,

$R^9$  a  $R^{10}$  značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

$R^{11}$  značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinu, methylaminoskupinu, kyanoaminoskupinu, popřípadě halogenem, alkylovou skupinou nebo trifluormethylovou skupinou substituovanou arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo popřípadě halogenem, alkylovou skupinou nebo trifluormethylovou skupinou substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heteroarylovou skupinou s 1 až 4 atomy dusíku, síry nebo kyslíku,

$R^{12}$  a  $R^{13}$  značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě halogenem nebo alkylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě halogenem nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy substituovanou benzylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými

atomy,

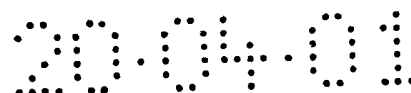
R<sup>14</sup> značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu, popřípadě karboxyskupinou, skupinou COO-alkylovou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, hydroxyskupinopu, alkoxy skupinou s 1 až uhlíkovými atomy, atomem halogenu, skupinou NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> nebo CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> nebo fenylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo popřípadě fenylovou skupinou, kyanoskupinou, skupinou CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> nebo COO-alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy substituovanou alkylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy,

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, nebo

R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> tvoří společně s dusíkovým atomem nasycený pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, který může obsahovat další atom dusíku, kyslíku nebo síry a může být substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou benzylovou skupinou nebo benzoylovou skupinou,

příčemž

pokud X = O, R<sup>6</sup> = methyl a R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> = vodík, potom R<sup>1</sup> neznamená 6-((4-aminobenzyl)aminomethyl), 6-((4-dimethylaminobenzyl)aminomethyl), 6-((4-aminobenzyl)(terc.-butylkarbonyl)aminomethyl) a 6-((4-dimethylaminobenzyl)(terc.-butyloxykarbonyl)aminomethyl).



2. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém  $R^5$  značí vodíkový atom.
3. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1 až 2 , obecného vzorce I, ve kterém  $R^6$  značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.
4. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1 až 3 , obecného vzorce I, ve kterém  $R^4$  značí vodíkový atom.
5. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1 až 4 , obecného vzorce I, ve kterém X značí kyslík nebo síru.
6. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1 až 5 , obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  a  $R^2$  značí společně se dvěma sousedními uhlíkovými atomy tříčlenný až osmičlenný, výhodně pětičlenný až šestičlenný, kruh, který je substituovaný skupinou  $-(CHR^9)_r-NR^7-A-NR^8B$  .
7. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 6 , obecného vzorce I, ve kterém r značí nulu.
8. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1 až 7 , obecného vzorce I, ve kterém A značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo skupinu  $-(CH_2)_p-Q-(CH_2)_q-$  a p a q značí číslo 1 až 4 .
9. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém U značí popřípadě halogenem substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou fenyllovou skupinu.



10. Deriváty benzoxazinu a benzothiazinu podle nároku 1  
obecného vzorce I, kterými jsou

trihydrochlorid 6-((3-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-(meta-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl-benzylaminomethyl)-  
-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-(meta-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl-benzylaminomethyl)-  
-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((4-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-(para-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-  
-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-(para-(N-[3-keto-2-methyl-2H-1,4-  
-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-  
-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((3-aminomethyl-cyklohex-1-yl)-methyl-  
-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-(3-(N-[3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzo-  
xazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-cyklohex-1-ylmethyl-  
-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((omega-aminobutyl-aminomethyl)-3-

-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((omega-aminopentyl-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((omega-aminohexyl-aminomethyl)-3-  
-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((3-[4-nitrobenzyl]-aminomethyl)-  
-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((3-[2-methylbenzyl]-aminomethyl)-  
-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((3-[2,4-dichlorbenzyl]-aminomethyl)-  
-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((3-[3-chlorbenzyl]-aminomethyl)-  
-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

trihydrochlorid 6-((3-[3,4-dichlorbenzyl]-aminomethyl)-  
-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu,

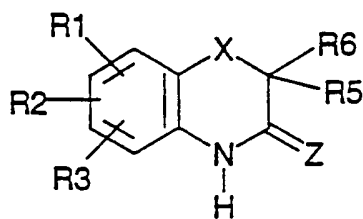
trihydrochlorid 6-((3-benzylaminomethyl)-benzylamino-  
methyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazinu.

11. Léčivo, obsahující deriváty benzoxazinu a benzothiazinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 10 a jeden nebo více farmaceuticky obvyklých nosičů nebo pomocných látek.

12. Použití derivátů benzoxazinu a benzothiazinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 10 pro výrobu léčiv pro ošetření onemocnění, vyvolaných NOS .

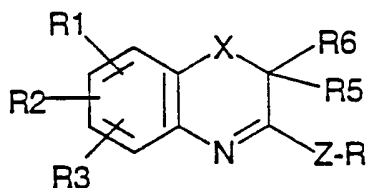
13. Použití podle nároku 12 pro ošetření neurodegenerativních onemocnění.

14. Způsob výroby derivátů benzoxazinu a benzothiazinu obecného vzorce I podle nároku 1 až 3 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl



IIa

nebo



IIb

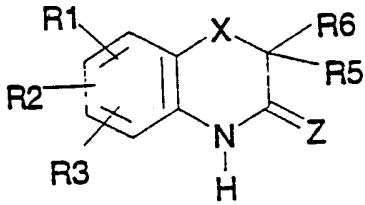
ve kterých mají  $R^1$  až  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a X výše uvedený význam,

Z značí kyslík nebo síru a

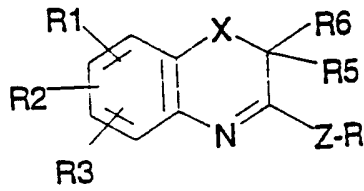
R značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

s amoniakem nebo primárními aminy, přičemž přítomné amino-skupiny jsou popřípadě intermediárně chráněné a podle potřeby se potom acylují, dělí se isomery nebo se tvoří soli.

15. Sloučeniny obecného vzorce IIa a IIb



IIa



IIb

ve kterých mají  $R^1$  až  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a X výše uvedený význam,

Z značí kyslík nebo síru a

R značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.