



(19) **UA** (11) **73 119** (13) **C2**
(51)МПК⁷ **C 07D 265/18, 413/04, A 61K**
31/536, A 61P 15/00, 35/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001117768, 01.05.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.06.2005

(30) Приоритет: 04.05.1999 US 60/183,013
19.04.2000 US 09/552,354

(46) Дата публикации: 15.06.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US00/11749, 20000501

(72) Изобретатель:

Цанг Пувен, US,
Фенсам Эндрю, US,
Терефенко Юджин А., US,
Ци Линь, US,
Джоунс Тодд К., US,
Тегли Кристофер М., US,
Вробель Джей И., US,
Эдвардс Джеймс П., US,
Коллинз Марк А., US

(73) Патентовладелец:

ЭМЕРИКЕН ХОУМ ПРОДАКТС КОРПОРЕЙШН,
US,
ЛИГАНД ФАРМАСЬЮТИКЕЛЗ, ИНК., US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОКАРБАМАТОВ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ УКАЗАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОКАРБАМАТОВ, И АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ ЛЕКАРСТВ КАК МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА

(57) Реферат:

В этом изобретении описаны соединения, которые являются агонистами рецептора прогестерона и имеют структуры (I) или (II), где R_1 и R_2 – это независимые заместители, которые выбираются из группы, содержащей H, возможно замещенный $C_1 - C_6$ алкил, алкенил, алкинил или алкинильные группы, $C_3 - C_8$ циклоалкил, арил, замещенный арил или гетероциклические группы, или COR^A или $NR^B COR^A$, или R^1 и R^2 сплавлены и создают спироциклическое алкильное или алкенильное кольцо с возможностью замещения с 3-8 членами или спироциклическое кольцо, которое содержит 1-3 гетероатома, которые выбираются из O, S и N; R^A выбирают из H, amino или возможно замещенного $C_1 - C_3$ алкила, арила, $C_1 - C_3$ алкокси или $C_1 - C_3$ аминоалкильных групп; R^3 - это H, $C_1 - C_3$ алкил или замещенный $C_1 - C_3$ алкил; R^3 - это H, OH, NH_2 , COR^C или возможно замещенный $C_1 - C_6$

алкил, $C_3 - C_6$ алкенил или алкинильные группы; R^C выбирают из H, возможно замещенного $C_1 - C_3$ алкила, арила, $C_1 - C_3$ алкокси или $C_1 - C_3$ аминоалкильных групп; Q^1 - это S, NR^7 или CR^8R^9 ; R^5 может быть тризамещенным бензольным кольцом или замещенным гетероциклическим кольцом с 5 или 6 членами с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, которые выбирают из группы O, S, SO, SO_2 или NR^6 ; или их фармацевтически приемлемые соли, а также способы использования этих соединений для контрацепции и лечения связанных с прогестероном заболеваний.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 119** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 265/18, 413/04, A 61K**
31/536, A 61P 15/00, 35/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001117768, 01.05.2000
(24) Effective date for property rights: 15.06.2005
(30) Priority: 04.05.1999 US 60/183,013
19.04.2000 US 09/552,354
(46) Publication date: 15.06.2005
(86) PCT application:
PCT/US00/11749, 20000501

(72) Inventor:
Tsang Puven, US,
Fensam Endrew, US,
Terefenko Eugene A., US,
Tsi Lin, US,
Jhones Todd K., US,
Tehly Kristofer M., US,
Vrobel Jay I., US,
Edwards James P., US,
Kollins Mark A., US

(73) Proprietor:
AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, US,
LIGAND PHARMACEUTICALS, INC., US

(54) **DERIVATIVES OF CYCLIC THIOCARBAMATES, PHARMACEUTICAL COMPOSITION INCLUDING NOTED DERIVATIVES OF CYCLIC THIOCARBAMATES AND ACTIVE INGREDIENTS OF MEDICINES AS MODULATORS OF PROGESTERONE RECEPTORS**

(57) Abstract:

In this invention a compounds are described which are agonists of progesterone receptors and have structures (I) or (II), where R_1 and R_2 - is independent substituents from group consisting of H, possibly substituted $C_1 - C_6$ alkyl, alkenyl, alkinyl or alkinyl groups, $C_3 - C_3$ cycloalkyl, aryl, substituted aryl or heterocyclic groups, or COR^A or $NR^B COR^A$, or R^1 and R^2 alloyed and create spirocyclic alkyl or alkenyl ring with possibility of substitution with 3-8 members or spirocyclic ring, including 1-3 heteroatoms from O, S and N; R^A is selected from H, amino or possibly substituted $C_1 - C_3$ alkyl, aryl, $C_1 - C_3$ alkoxy or $C_1 - C_3$ aminoalkyl groups; R^3 - is H, $C_1 - C_3$ alkyl or substituted $C_1 - C_3$ alkyl; R^3 - is H, OH, NH_2 , COR^C or possibly substituted $C_1 - C_6$

alkyl, $C_3 - C_6$ alkenyl or alkinyl groups; R^C is selected from H, possibly substituted $C_1 - C_3$ alkyl, aryl, $C_1 - C_3$ alkoxy or $C_1 - C_3$ aminoalkyl groups; Q^1 - is S, NR^7 or $CR^8 R^9$; R^5 may be trisubstituted benzene ring or substituted heterocyclic ring with 5 or 6 members with 1, 2 or 3 ring heteroatoms, selected from group O, S, SO, SO_2 or NR^6 ; or their pharmaceutically suited salts, and methods of use of these compounds for contraception and healing of diseases connected with progesterone.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 6, 15.06.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 119** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 265/18, 413/04, A 61K**
31/536, A 61P 15/00, 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001117768, 01.05.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.06.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 04.05.1999 US 60/183,013
19.04.2000 US 09/552,354

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (декларційного патенту): 15.06.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/US00/11749, 20000501

(72) Винахідник(и):

Цанг Пувен , US,
Фенсам Ендрю , US,
Терефенко Юджин А. , US,
Ці Лін , US,
Джоунз Тодд К. , US,
Теглі Кристофер М. , US,
Вробель Джей І. , US,
Едвардс Джеймс П. , US,
Коллінз Марк А. , US

(73) Власник(и):

ЕМЕРІКЕН ХОУМ ПРОДАКТС КОРПОРЕЙШН,
US,
ЛІГАНД ФАРМАСЬОТИКЕЛЗ, ІНК., US

(54) ПОХІДНІ ЦИКЛІЧНИХ ТІОКАРБАМАТІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ВКАЗАНІ ПОХІДНІ ЦИКЛІЧНИХ ТІОКАРБАМАТІВ, ТА АКТИВНІ ІНГРЕДІЄНТИ ЛІКІВ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ПРОГЕСТЕРОНУ

(57) Реферат:

У цьому винаході описані сполуки, які є агоністами рецептора прогестерону та мають структури (I) або (II), де R_1 та R_2 - це незалежні замісники, які вибирають з групи, що містить H, можливо заміщений $C_1 - C_6$ алкіл, алкеніл, алкініл або алкінільні групи, $C_3 - C_8$ циклоалкіл, арил, заміщений арил або гетероциклічні групи, або COR^A або $NR^B COR^A$, або R^1 та R^2 сплавлені і утворюють спіроциклічне алкільне або алкенільне кільце з можливістю заміщення з 3-8 членами або спіроциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з O, S та N; R^A вибирають з H, аміно або можливо заміщеного $C_1 - C_3$ алкілу, арилу, $C_1 - C_3$ алкокси або $C_1 - C_3$

аміноалкільних груп; R^3 - це H, $C_1 - C_3$ алкіл або заміщений $C_1 - C_3$ алкіл; R^3 - це H, OH, NH_2 , COR^C або можливо заміщений $C_1 - C_6$ алкіл, $C_3 - C_6$ алкеніл або алкінільні групи; R^C вибирають з H, можливо заміщеного $C_1 - C_3$ алкілу, арилу, $C_1 - C_3$ алкокси або $C_1 - C_3$ аміноалкільних груп; Q^1 - це S, NR^7 або CR^8R^9 ; R^5 може бути тризаміщеним бензольним кільцем або заміщеним гетероциклічним кільцем з 5 або 6 членами з 1, 2 або 3 кільцевими гетероатомами, які вибирають з групи O, S, SO, SO_2 або NR^6 ; або їхні фармацевтично придатні солі, а також способи використання цих сполук для контрацепції та лікування пов'язаних з прогестероном хвороб.

У А 7 3 1 1 9 C 2

У А 7 3 1 1 9 C 2

Опис винаходу

Цей винахід стосується сполук, які є антагоністами рецептора прогестерону, їхнього готування та корисності. Також у цьому винаході створені способи використання цих сполук для стимулювання контрацепції і лікування та/або профілактики дисфункціональної кровотечі, лейоміоми матки, ендометріозу, полікістозного синдрому яєчників та карцином і аденокарцином ендометрія, яєчників, грудей, товстої кишки і простати.

Внутрішньоклітинні рецептори (ВР) утворюють клас структурно зв'язаних між собою генів-регуляторів, відомих як "фактори транскрипції, залежні від ліганду" (R. M. Evans, Science, 240, 889, 1988). Сімейство стероїдних рецепторів є підгрупою сімейства ВР, що включає рецептор прогестерону (РП), рецептор естрогену (РЕ), рецептор андрогена (РА), рецептор глюкокортикоїду (РГ) та рецептор мінера-локортикоїду (РМ).

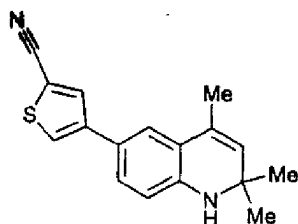
Природним гормоном, або лігандом, для РП є стероїдний прогестерон, але були також отримані синтетичні сполуки, наприклад, медроксипрогестеронацетат або левоноргестрел, які також можуть служити як ліганди. Як тільки ліганд потрапляє в рідину, що оточує клітину, він проходить через мембрану за допомогою пасивної дифузії і зв'язується з ВР, створюючи комплексну сполуку з рецептора і ліганду. Ця комплексна сполука зв'язується з конкретними генними промоторами, які присутні в ДНК клітини. Після зв'язування з ДНК комплексна сполука модулює одержання мРНК і білка, кодованого цим геном.

Сполука, яка зв'язується з ВР та імітує дію природного гормону, називається агоністом, тоді як сполука, що пригнічує дію цього гормону, є антагоністом.

Відомо, що агоністи РП (природні і синтетичні) відіграють важливу роль для здоров'я жінок. Агоністи РП використовуються в протизаплідних препаратах, звичайно при наявності агоніста РЕ, але як варіант їх можна використовувати у сполученні з антагоністом РП. Агоністи РП використовуються для лікування симптомів менопаузи, але їх пов'язують з проліферативним впливом на матку, що може приводити до підвищеного ризику виникнення рака матки. Додаткове призначення агоніста РП знижує або зовсім знищує цей ризик.

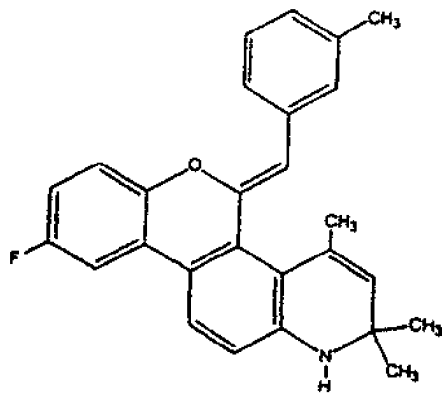
Було виявлено, що сполуки згідно з цим винаходом діють як конкурентні інгібітори зв'язування прогестерону з РП і як агоністи у функціональних моделях, як *in vitro*, так і *in vivo*. Ці сполуки можуть використовуватися для контрацепції, при лікуванні фіброзних пухлин, ендометріозів, раку грудей, матки, яєчників та простати і при постклімактеричному лікуванні заміщенням гормонів.

Джоунс та ін. описують у патенті США №5688810 антагоніст РП дигідрохінолін 1.



1

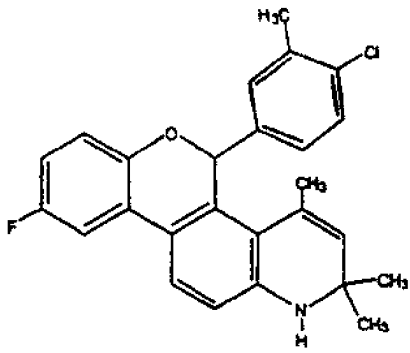
Джоунс та ін. описали енол-ефір 2 (патент США № 5693646) як ліганд РП.



2

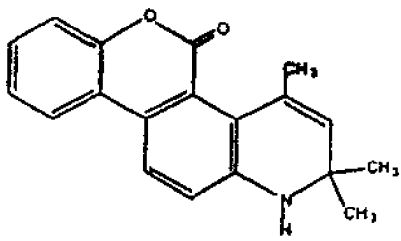
Джоунс та ін. описали сполуку 3 [патент США №5696127] як ліганд РП.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

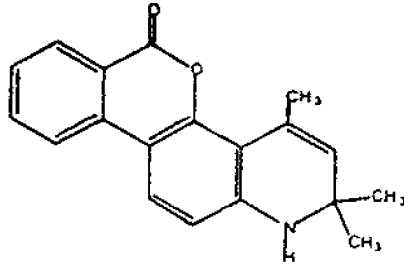


3

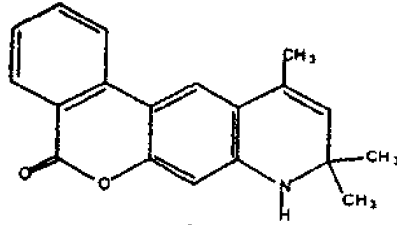
Жі та ін. описали лактони 4, 5 та 6 як антагоністи (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).



4

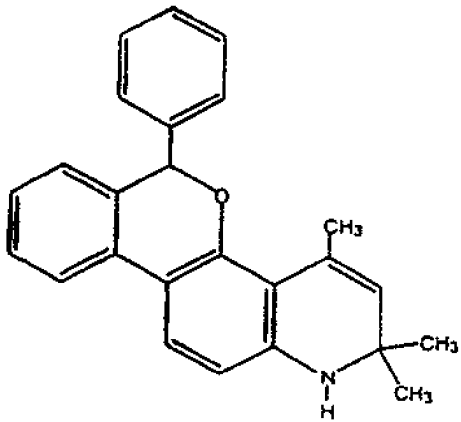


5



6

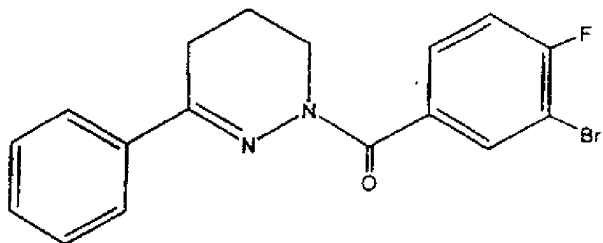
Жі та ін. описали ефір 7 як антагоніст РП (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).



7

Комбс та ін. описали амід 8 як ліганд для РП (J. Med. Chem., 38, 4880, 1995).

5

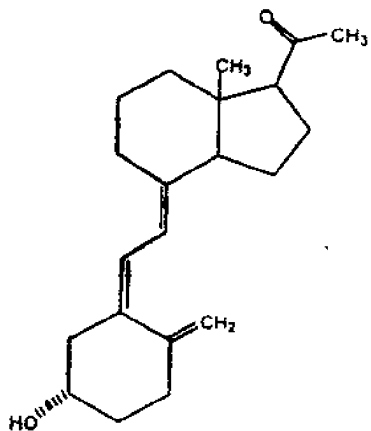


10

8

Перлман та ін. описали аналог вітаміну D 9 як ліганд РП (Tet. Letters, 35, 2295, 1994).

15



20

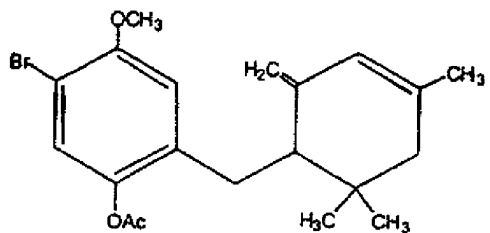
25

30

9

Хаманн та ін. описали антагоніст РП 10 (Ann. N. Y. Acad. Sci., 761, 383, 1995).

35

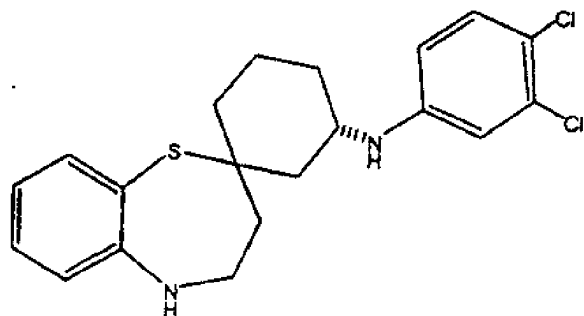


40

10

Чен та ін. описали антагоніст РП 11 (Chen et al, POI-37, 16th Int. Cong. Het. Chem., Montana, 1997).

45



50

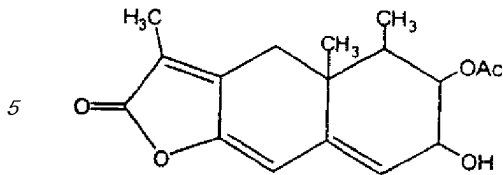
55

11

60

Куріхарі та ін. описали ліганд РП 12 (J. Antibiotics, 50, 360, 1997).

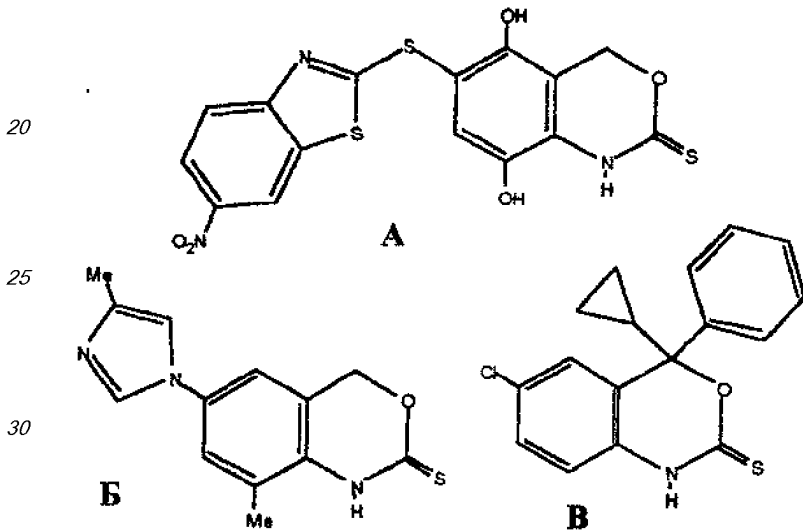
65



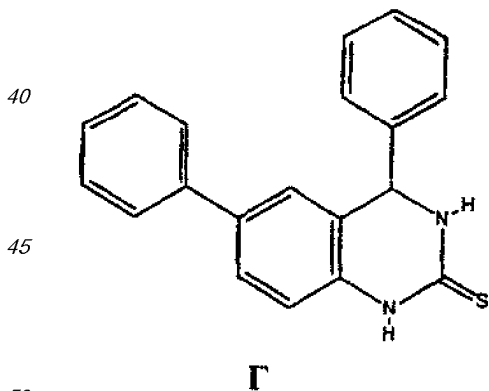
12

10 Саката та ін. [патент Японії 07159917, патент Канади 123:301431] пишуть, що деякі сполуки бензоксазин-2-тіону, наприклад, такі, як сполука А, можуть використовуватися як фотоматеріали. Кім та ін. описують те, що деякі імідазол-заміщені бензотіазини, наприклад, такі, як сполука В, можуть використовуватися як кардіотоніки [патент США №5171851 та Європейський патент 510235]. Зовсім нещодавно Янг та ін. [міжнародна публікація WO95/20389] та Крайст та ін. [міжнародна публікація WO98/14436] заявили

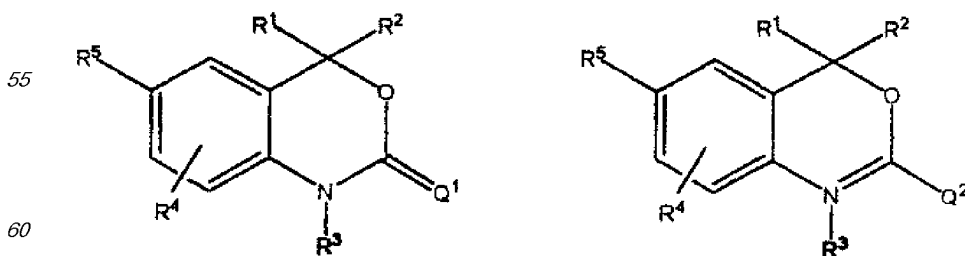
15 бензоксазин-2-тіони, наприклад, такі, як сполука С, як інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ.



35 Пфлегель та ін. [Pharmazie, 37(10), 714-717 (1982)] описали хіназолін-2-тіони, наприклад, такі, як сполука Г, у своєму полярографічному аналізі гетероциклічних сполук, але не описали активність сполуки Г.



50 У цьому винаході створені сполуки, які мають формулу:



де:

65 R¹ та R² - незалежні замісники, які вибирають з групи, що містить Н, С₁-С₆алкіл, заміщений С₁-С₆алкіл, С₂-С₆алкеніл, заміщений С₂-С₆алкеніл, С₂-С₆алкініл, заміщений С₂-С₆алкініл, С₃-С₈циклоалкіл, заміщений С₃-С₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку, COR^A або NR

^BCOR^A;

або R¹ та R² сплавлені і утворюють спіроциклічне кільце, яке вибирають з а), б) або в), описаних нижче, причому кожне спіроциклічне кільце може заміщуватися 1-3 замісниками, які вибирають з групи з Н або

5 C₁-C₃алкілу:

а) спіроциклічне алкільне кільце з 3-8 членами, краще - спіроциклічне алкільне кільце з 3-6 членами;

б) спіроциклічне алкенільне кільце з 3-8 членами, краще - спіроциклічне алкенільне кільце з 3-6 членами;

в) спіроциклічне кільце з 3-8 членами, яке містить від одного до трьох гетероатомів, які вибирають з О, S і N; краще спіроциклічне кільце з 3-6 членами, яке містить від одного до трьох гетероатомів;

10 R^A вибирають з Н, C₁-C₃алкілу, заміщеного C₁-C₃алкілу, арилу, заміщеного арилу, C₁-C₃алкокси, заміщеного C₁-C₃алкокси, аміно, C₁-C₃аміноалкілу або заміщеного C₁-C₃аміноалкілу;

R^B - це Н, C₁-C₃алкіл або заміщений C₁-C₃алкіл;

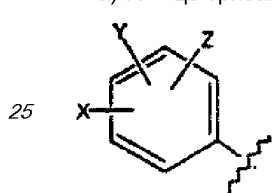
R³ - це Н, ОН, NH₂, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₆алкеніл, заміщений C₁-C₆алкеніл, алкініл, або заміщений алкініл, або COR^C;

15 R^C вибирають з Н, C₁-C₃алкілу, заміщеного C₁-C₃алкілу, арилу, заміщеного арилу, C₁-C₃алкокси, заміщеного C₁-C₃алкокси, C₁-C₃аміноалкілу, або заміщеного C₁-C₃аміноалкілу;

R⁴ вибирають з Н, галогену, CN, NO₂, C₁-C₆алкілу, заміщеного C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, заміщеного C₁-C₆алкокси, C₁-C₆аміноалкілу, або заміщеного C₁-C₆аміноалкілу;

20 R⁵ вибирають з груп а), б) або в), описаних нижче:

а) R⁵ - це тризаміщене бензольне кільце, що містить замісники X, Y та Z, як показано нижче:



30 X вибирають з групи, що включає галоген, CN, C₁-C₃алкіл, заміщений C₁-C₃алкіл, C₁-C₃алкокси, заміщений C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тіоалкокси, заміщений C₁-C₃тіоалкокси, C₁-C₃аміноалкіл, заміщений C₁-C₃аміноалкіл, NO₂, C₁-C₃перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 або 6 членами, що містить від 1 до 3 гетероатомів, COR^D, OCOR^D, або NR^ECOR^D

R^D - це Н, C₁-C₃алкіл, заміщений C₁-C₃алкіл, арил, заміщений арил, C₁-C₃алкокси, заміщений C₁-C₃алкокси, C₁-C₃аміноалкіл, або заміщений C₁-C₃аміноалкіл;

35 R^E - це Н, C₁-C₃алкіл, або заміщений C₁-C₃алкіл;

Y та Z - це незалежні замісники, які вибираються з групи, що включає Н, галоген, CN, NO₂, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкіл, або C₁-C₃тіоалкокси; або

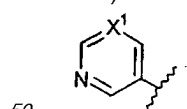
40 б) R⁵ - це кільце з п'ятьма або шістьма членами з 1, 2 або 3 кільцевими гетероатомами, які вибирають з групи, що включає О, S, S(O), S(O)₂ або NR⁶, та містить один або два незалежних замісника з групи, що включає Н, галоген, CN, NO₂, і C₁-C₃алкіл, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃аміноалкіл, COR^F, або NR^GCOR^F;

R^F - це Н, C₁-C₃алкіл, заміщений C₁-C₃алкіл, арил, заміщений арил, C₁-C₃алкокси, заміщений C₁-C₃алкокси, C₁-C₃аміноалкіл, або заміщений C₁-C₃аміноалкіл;

R^G - це Н, C₁-C₃алкіл, або заміщений C₁-C₃алкіл;

45 R⁶ - це Н або C₁-C₃алкіл; або

в) або R⁵ - це кільце з шістьма членами із структурою:



де:

X¹ - це N або CX²,

X² - це галоген, CN, або NO₂,

Q¹ - це S, NR⁷, або CR⁸R⁹;

55 R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл, заміщений C₃-C₆циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, або заміщену гетероциклічну сполуку, SO₂CF₃, OR¹¹ або NR¹¹R¹²;

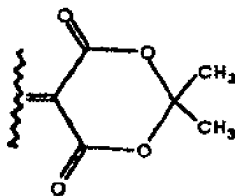
60 R⁸ та R⁹ - це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає Н, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл, заміщений C₃-C₆циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, або заміщену гетероциклічну сполуку, NO₂, CN, або CO₂R¹⁰;

R¹⁰ - це C₁-C₃алкіл;

або CR⁸R⁹ містить кільце з шістьма членами, як показано у структурі нижче:

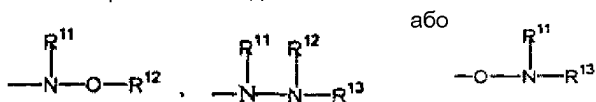
65

5



Q² вибирають із складових частин:

10



15

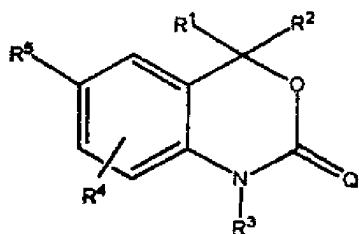
R¹¹, R¹² та R¹³ незалежним чином вибирають з H, C₁-C₆алкілу, заміщеного C₁-C₆алкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, ацилу або сульфонілу; або його фармацевтично придатна сіль.

Перелік кращих замісників, представлених R¹¹, R¹² та R¹³ у групах сполук, описаних вище, включає H, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, -C(O)-(C₁-C₆алкіл), -S(O)₂-(C₁-C₆алкіл), феніл або бензил.

20

До кращих сполук згідно з цим винаходом належать сполуки, які мають формулу:

25



де:

30

R¹ - це H, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, заміщений C₃-C₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічна сполука, заміщена гетероциклічна сполука, COR^A або NR^BCOR^A;

R² - H, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, заміщений C₂-C₆алкеніл, C₃-C₈циклоалкіл, заміщений C₃-C₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічна сполука, заміщена гетероциклічна сполука, COR^A або NR^BCOR^A;

35

або R¹ та R² сплавлені та утворюють:

а) спіроциклічне алкільне кільце з 3-8 членами, яке може заміщуватися 1-3 замісниками, які вибирають з H або C₁-C₃алкілу; або

б) спіроциклічне алкенільне кільце з 3-8 членами, яке може заміщуватися 1-3 замісниками, які вибирають з H або C₁-C₃алкілу; або

40

в) спіроциклічне кільце з 3-8 членами, яке містить від одного до трьох гетероатомів, які вибирають з групи з O, S та N, причому це кільце може заміщуватися 1-3 замісниками, які вибирають з H або C₁-C₃алкілу;

R^A - це H, C₁-C₃алкіл, заміщений C₁-C₃алкіл, арил, заміщений арил, C₁-C₃алкокси, заміщений C₁-C₃алкокси, C₁-C₃аміноалкіл, або заміщений C₁-C₃аміноалкіл;

45

R^B - це H, C₁-C₃алкіл, або заміщений C₁-C₃алкіл;

R³ - це H, OH, NH₂, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₆алкеніл, заміщений C₁-C₆алкеніл, алкініл, або заміщений алкініл, або COR^C;

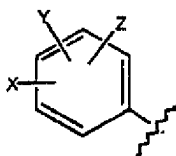
R^C - це H, C₁-C₄алкіл, заміщений C₁-C₄алкіл, арил, заміщений арил, C₁-C₄алкокси, заміщений C₁-C₄алкокси, C₁-C₄аміноалкіл, або заміщений C₁-C₄аміноалкіл;

50

R⁴ - це H, галоген, CN, NO₂, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, заміщений C₁-C₆алкокси, аміно, C₁-C₆аміноалкіл, або заміщений C₁-C₆аміноалкіл;

R⁵ - це тризаміщене бензолне кільце, яке містить замісники X, Y і Z, як показано нижче:

55



60

X вибирають з групи, яка включає галоген, CN, C₁-C₃алкіл, заміщений C₁-C₃алкіл, C₁-C₃алкокси, заміщений C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тіоалкокси, заміщений C₁-C₃тіоалкокси, аміно, C₁-C₃аміноалкіл, заміщений C₁-C₃аміноалкіл, NO₂, C₁-C₃перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 членами, яке містить від 1 до 3 гетероатомів, COR^D, OCOR^D, або NR^ECOR^D;

R^D - це H, C₁-C₃алкіл, заміщений C₁-C₃алкіл, арил, заміщений арил, C₁-C₃алкокси, заміщений C₁-C₃алкокси, C₁-C₃аміноалкіл, або заміщений C₁-C₃аміноалкіл;

65

R^E - це H, C₁-C₃алкіл, або заміщений C₁-C₃алкіл;

Y або Z - це незалежні замісники, які вибираються з групи, що включає H, галоген, CN, NO₂, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкіл, або C₁-C₃тіоалкокси;

або

5 R⁵ - це кільце з п'ятьма або шістьма членами з 1, 2 або 3 гетероатомами з групи, що включає O, S, SO, SO₂ або NR⁶, та містить один або два незалежних замісники з групи, яка включає H, галоген, CN, NO₂, аміно, та C₁-C₃алкіл, C₁-C₃алкокси;

R⁶ - це H, або C₁-C₃алкіл;

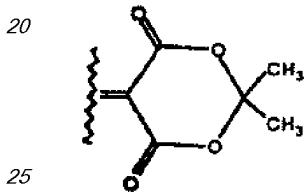
Q¹ - це S, NR⁷, CR⁸R⁹;

10 R⁷ вибирають з CN, C₁-C₆алкілу, заміщеного C₁-C₆алкілу, C₃-C₈циклоалкілу, заміщеного C₃-C₈циклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероциклічної сполуки, заміщеної гетероциклічної сполуки, SO₂CF₃, OR¹¹ або NR¹¹R¹²;

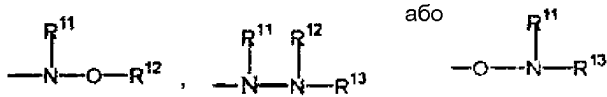
15 R⁸ та R⁹ - це незалежні замісники з групи, що включає H, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, заміщений C₃-C₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку, NO₂, CN, або CO₂R¹⁰;

R¹⁰ - це C₁-C₃алкіл;

або CR⁸R⁹ містить кільце з шістьма членами, як показано у структурі нижче:



Q² вибирають із складових частин:



R¹¹, R¹² та R¹³ незалежним чином вибирають з H, C₁-C₆алкілу, заміщеного C₁-C₆алкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, ацилу або сульфонілу; або його фармацевтично придатна сіль.

Інші кращі сполуки мають формулу I, де:

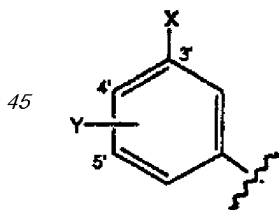
35 R¹ та R² незалежним чином вибираються з групи, що включає C₁-C₃алкіл, заміщений C₁-C₃алкіл, або спіроциклічний алкіл, отриманий плавленням R¹ та R² з утворенням спіроциклічного кільця з 3-6 членами;

R³ - це H, OH, NH₂, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, або COR^C;

R^C - це H, C₁-C₄алкіл, або C₁-C₄алкокси;

40 R⁴ - це H, галоген, NO₂, C₁-C₃алкіл, або заміщений C₁-C₃алкіл;

R⁵ - це двузаміщене бензолне кільце, що містить замісники X і Y, як показано нижче:

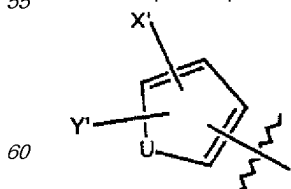


X вибирають з групи, що включає галоген, CN, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкіл, NO₂, C₁-C₃перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 членами, яке містить від 1 до 3 гетероатомів, або C₁-C₃тіоалкокси,

Y - це замісник, який вибирають з групи, що включає H, галоген, CN, NO₂, C₁-C₃алкокси, C₁-C₄алкіл, або C₁-C₃тіоалкокси;

або

55 R⁵ - це кільце з п'ятьма членами із структурою, показаною нижче:



U - це O, S, або NR⁶;

R⁶ - це H, або C₁-C₃алкіл, або C₁-C₄ CO₂ алкіл;

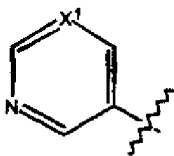
65 X' вибирають з групи, що включає галоген, CN, NO₂, C₁-C₃алкіл або C₁-C₃алкокси;

Y' вибирають з групи, що включає H та C₁-C₄алкіл;

або

R⁵ - це кільце із шістьма членами зі структурою:

5



10

де:

X¹ - це N або CX²;

X² - це галоген, CN, або NO₂;

Q - це S, NR⁷, або CR⁸R⁹;

15

R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, заміщений C₃-C₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку, або SO₂CF₃;

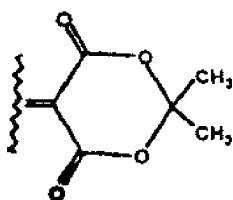
R⁸ та R⁹ - це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає H, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, заміщений C₃-C₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку, NO₂, CN, або CO₂R¹⁰;

20

R¹⁰ - це C₁-C₃алкіл;

CR⁸R⁹ містить кільце з шістьма членами, як показано у структурі нижче:

25

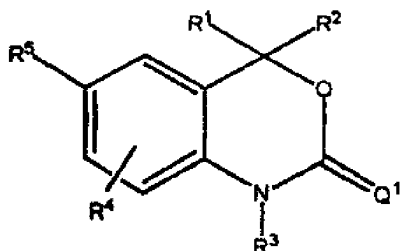


30

або його фармацевтично придатна сіль.

Інші кращі сполуки мають формулу:

35



40

де:

R¹ та R² незалежним чином вибираються з групи, що включає CH₃ і спіроциклічний алкіл, отриманий плавленням R¹ та R² з утворенням спіроциклічного кільця з 6 членами;

45

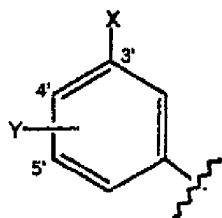
R³ - це H, OH, NH₂, CH₃, заміщений метил, або COR^C;

R^C - це H, C₁-C₃алкіл, або C₁-C₄алкокси;

R⁴ - це H, галоген, або C₁-C₃алкіл;

R⁵ - це двузаміщене бензольне кільце, що містить замісники X і Y, як показано нижче:

50



55

X вибирають з групи, що включає галоген, CN, метокси, NO₂, або 2-тіазол;

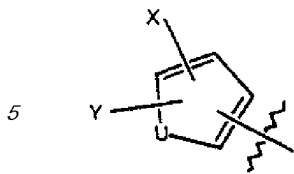
Y - це замісник, який вибирають з H або F;

або

60

R⁵ - це кільце з п'ятьма членами зі структурою

65



U - це O, S, або NH,

X вибирають з групи, що включає галоген, CN, NO₂;

10 Y вибирають з групи, що включає H та C₁-C₄алкіл;

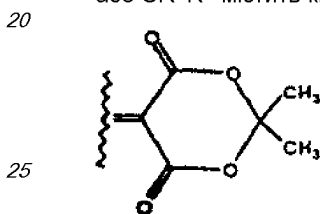
Q¹ вибирають з S, NR⁷, або CR⁸R⁹;

R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, заміщений C₃-C₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку, або SO₂CF₃;

15 R⁸ та R⁹ - це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає H, C₁-C₆алкіл, заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, заміщений C₃-C₈циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку, NO₂, CN, або CO₂R¹⁰;

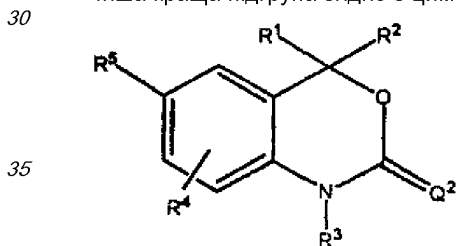
R¹⁰ - це C₁-C₃алкіл;

або CR⁸R⁹ містить кільце з шістьма членами із структурою, показаною нижче:



або його фармацевтично придатна сіль.

Інша краща підгрупа згідно з цим винаходом містить сполуки, які мають формулу:



де:

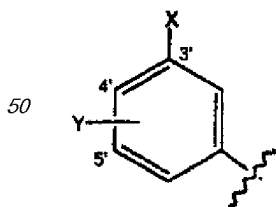
40 R¹ та R² незалежним чином вибираються з групи, що включає CH₃ і спіроциклічний алкіл, отриманий плавленням R¹ та R² з утворенням спіроциклічного кільця з 6 членами;

R³ - це H, OH, NH₂, CH₃, заміщений метил, або COR^C;

R^C - це H, C₁-C₃алкіл, або C₁-C₄алкокси;

45 R⁴ - це H, галоген, або C₁-C₃алкіл;

R⁵ - це двузаміщене бензолне кільце, що містить замісники X і Y, як показано нижче:

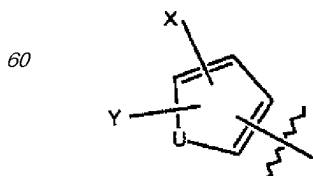


55 X вибирають з групи, що включає галоген, CN, метокси, NO₂, або 2-тіазол;

Y - це замісник, який вибирають з H або F;

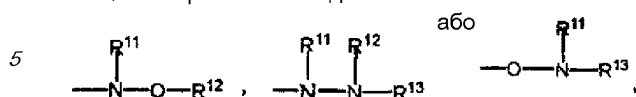
або

R⁵ - це кільце з п'ятьма членами зі структурою



65 U - це O, S, або NH,

X вибирають з групи, що включає галоген, CN, NO₂; Y вибирають з групи, що включає H та C₁-C₄алкіл;
Q² вибирають із складових частин:



R¹¹, R¹² та R¹³ незалежним чином вибирають з H, C₁-C₆алкілу, заміщеного C₁-C₆алкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, ацилу або сульфонілу;
10 або його фармацевтично придатна сіль.

Сполуки згідно з цим винаходом можуть містити асиметричний атом вуглецю, а деякі сполуки згідно з цим винаходом можуть містити один або декілька асиметричних центрів і, отже, можуть створювати оптичні ізомери та діастереомери. Незважаючи на те, що у формулі I стереохімія не приймається до уваги, цей винахід включає такі оптичні ізомери та діастереомери, а також рацемічні та розчинені, енантіомерічно чисті стереоізомери R і S, а також інші суміші стереоізомерів R і S та їхніх фармацевтично придатних солей.

15 Термін "алкіл" використовується тут для позначення груп насичених аліфатичних вуглеводнів як з прямим, так і з розгалуженим ланцюгом, які мають від одного до восьми атомів вуглецю, краще від одного до шести атомів; "алкеніл", як передбачається, включає алкільну групу як з прямим, так і з розгалуженим ланцюгом, принаймні з одним вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком і з двома-вісьма атомами вуглецю, краще - від двох до шести атомів вуглецю; "алкінільна" група, як передбачається, включає алкільну групу як з прямим, так і з розгалуженим лан-атомами вуглецю, краще - від двох до шести атомів вуглецю. Терміни "заміщений алкіл", "заміщений алкеніл" і "заміщений алкініл" позначають алкіл, алкеніл і алкініл, описані вище, що мають від одного до трьох замісників, які вибирають з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно, арилтіо. Ці замісники можуть бути приєднані до будь-якого вуглецю з алкільної, алкенільної або алкінільної групи за умови, що при приєднанні буде утворений стабільний хімічний компонент. Термін "арил" використовується тут для позначення ароматичної системи, що може бути одиночним кільцем або множинними ароматичними кільцями, сплавленими або зчепленими разом так, що принаймні одна частина сплавлених або зчеплених кілець утворює спряжену ароматичну систему.

30 Арильні групи включають феніл, нафтил, біфеніл, антріл, тетрагідронафтил, фенантрин, але не обмежуються лише ними. Термін "заміщений арил" позначає арил, визначений вище, який має від одного до чотирьох замісників з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно або арилтіо. Термін "гетероциклічна сполука" використовується тут для позначення стабільного моноциклічного кільця з 4-7 членами або стабільного мультициклічного гетероциклічного кільця, яке є насиченим, частково ненасиченим чи ненасиченим, і яке складається з атомів вуглецю та від одного до чотирьох гетероатомів, що вибираються з групи, яка включає атоми N, O і S. Атоми N і S можуть бути окислені. Гетероциклічне кільце також може включати будь-яке мультициклічне кільце, в якому кожне з вищеописаних гетероциклічних кілець сплавлене в арильне кільце. Гетероциклічне кільце може бути приєднане до будь-якого гетероатома або атома вуглецю за умови, що одержувана в результаті структура є хімічно стабільною. Такі гетероциклічні групи включають, наприклад, тетрагідрофуран, піперидинил, піперазинил, 2-оксотперицидинил, азепініл, піролідинил, імідазоліл, піридинил, піразинил, піримідинил, піридазинил, оксазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, індоліл, хінолініл, тієніл, фурил, бензофуранил, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид і ізохінолініл. Термін "заміщена гетероциклічна сполука" використовується тут для позначення вищеописаної гетероциклічної сполуки, що має від одного до чотирьох замісників, які вибирають з гру-циклічної сполуки, що має від одного до чотирьох замісників, які вибирають з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно або арилтіо. Термін "алкокси" використовується тут для позначення групи OR, де R - алкіл або заміщений алкіл. Термін "арилокси" використовується тут для позначення групи OR, де R - арил або заміщений арил. Термін "алкілкарбоніл" використовується тут для позначення групи RCO, де R - алкіл або заміщений алкіл. Термін "алкілкарбоксі" використовується тут для позначення групи COOR, де R - алкіл або заміщений алкіл. Термін "аміно-алкіл" позначає як вторинні, так і третинні аміни з алкільними або заміщеними алкільними групами, що містять від одного до восьми атомів вуглецю, які можуть бути однаковими чи різними, і в яких точкою приєднання є атом азоту. Термін "галоген" позначає Cl, Br, F або I.

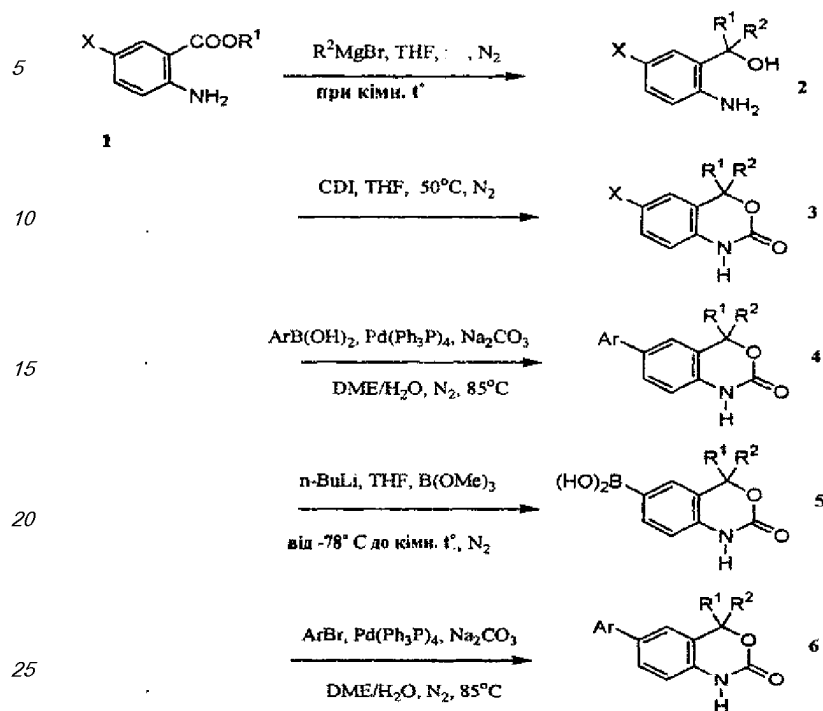
40 Гетероциклічне кільце може бути приєднане до будь-якого гетероатома або атома вуглецю за умови, що одержувана в результаті структура є хімічно стабільною. Такі гетероциклічні групи включають, наприклад, тетрагідрофуран, піперидинил, піперазинил, 2-оксотперицидинил, азепініл, піролідинил, імідазоліл, піридинил, піразинил, піримідинил, піридазинил, оксазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, індоліл, хінолініл, тієніл, фурил, бензофуранил, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид і ізохінолініл. Термін "заміщена гетероциклічна сполука" використовується тут для позначення вищеописаної гетероциклічної сполуки, що має від одного до чотирьох замісників, які вибирають з гру-циклічної сполуки, що має від одного до чотирьох замісників, які вибирають з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно або арилтіо. Термін "алкокси" використовується тут для позначення групи OR, де R - алкіл або заміщений алкіл. Термін "арилокси" використовується тут для позначення групи OR, де R - арил або заміщений арил. Термін "алкілкарбоніл" використовується тут для позначення групи RCO, де R - алкіл або заміщений алкіл. Термін "алкілкарбоксі" використовується тут для позначення групи COOR, де R - алкіл або заміщений алкіл. Термін "аміно-алкіл" позначає як вторинні, так і третинні аміни з алкільними або заміщеними алкільними групами, що містять від одного до восьми атомів вуглецю, які можуть бути однаковими чи різними, і в яких точкою приєднання є атом азоту. Термін "галоген" позначає Cl, Br, F або I.

55 Сполуки відповідно до винаходу можна приготувати, слідуючи показаним нижче схемам:

60

65

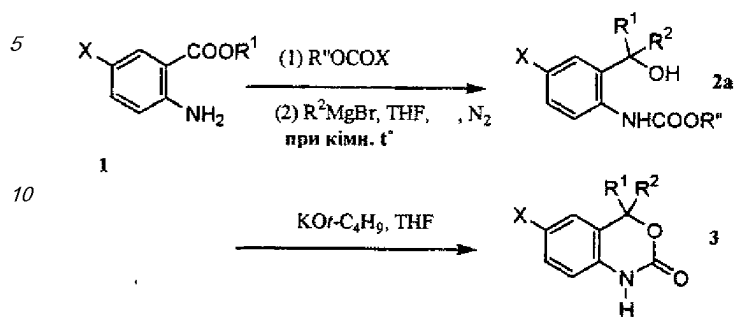
Схема 1



Як показано на схемі 1, сполуки відповідно до винаходу звичайно готують шляхом використання придатної реакції сполучення як фінального етапу. Відповідним чином заміщену ортоамінобензойну кислоту або її похідні, наприклад, такі, як складний етиловий ефір (X=Br, I, Cl або латентний попередник сполучення, наприклад, такий, як алкоксильна група, що може бути перетворений у групу OTf, придатну для реакції сполучення), обробили придатним металоорганічним реагентом, наприклад, реактивом Грін'єра, у відповідних непротонних розчинниках, що включають тетрагідрофуран або ефір (не обмежуючись тільки ними), щоб одержати ортоамінокарбінол 2 в інертному середовищі, наприклад, аргоновому або азотному, при температурі від -78°C до кімнатної температури. Замикання кільця карбінолу 2 з одержанням бензоксазин-2-онів 3 звичайно здійснюється під впливом конденсуючого агента, наприклад, такого, як карбонілдіімідазол, фосген, диметилкарбонат або діетилкарбонат у придатному непротонному розчиннику, наприклад, такому, як тетрагідрофуран, при температурах у діапазоні від кімнатної температури до 65°C. Арилування бензоксазин-2-онів 3 з одержанням 4 може бути здійснене за допомогою різних реакцій сполучення, включаючи реакції Сузукі, Штілле. Ці реакції звичайно здійснюються у присутності перехідного металевого каталізатора, наприклад, паладію або нікелю, часто змішаного з фосфінолігандами, наприклад, Ph₃P, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценом, 1,2-біс(дифенілфосфіно)етаном або ацетатом паладію. У цьому каталітичному стані відповідним чином заміщений нуклеофільний реагент, наприклад, арилборонову кислоту, арилстанан або арилцинкову сполуку, з'єднують з бензоксазинонами 3, одержуючи 4. Якщо в цій реакції потрібна основа, то звичайно використовувані основи включають (але не обмежуючись тільки ними) гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, фосфат калію, карбонат барію або ацетат калію. Найчастіше використовувані у цих реакціях розчинники включають бензол, N,N-диметилформамід, ізопропанол, етанол, диметилетаноламін, ефір, ацетон або суміш вищевказаних розчинників і води. Реакція сполучення звичайно здійснюється в інертному середовищі, наприклад, азотному або аргоновому, при температурах у діапазоні від кімнатної температури до 95°C.

Бензоксазинони 3 можна перетворити в нуклеофіл, наприклад, такий, як боронова кислота, який можна з'єднати з придатним електрофілом, наприклад, ариlbромідом або арильодидом, з одержанням 4 з використанням умов реакції сполучення, описаних вище. Трансформація 3 у 5 може бути здійснена шляхом обробки 3 металоорганічним реагентом, наприклад, n-BuLi, у непротонному розчиннику, наприклад, такому, як тетрагідрофуран або ефір, після чого йде охолодження реакційного розчину придатним електрофілом, наприклад, таким, як триметилборат, триізопропілборат або хлорид цинку, при температурах у діапазоні від -78°C до кімнатної температури в інертному середовищі, наприклад, такому, як аргонне або азотне.

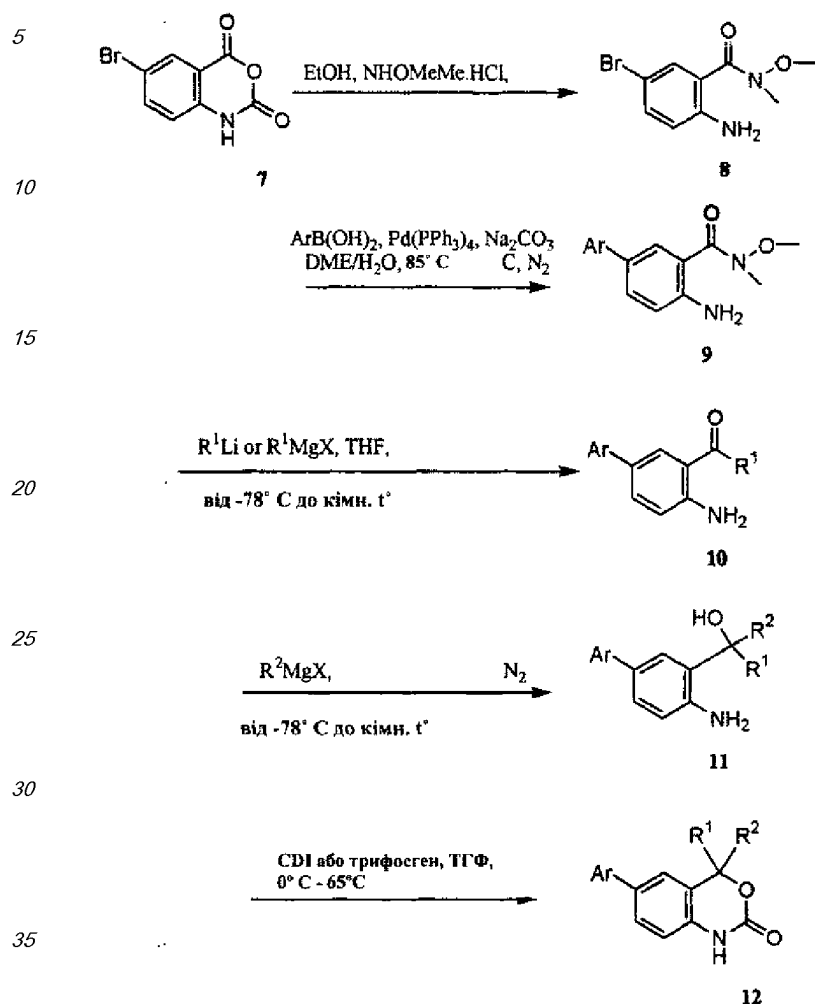
Схема 1а



На схемі 1а показаний альтернативний підхід до одержання бензоксазінонів 3. Таким чином, відповідний анілін 1 захищений придатною алкокси-карбонільною захисною групою, що включає (але не обмежуючись тільки ними) аленоксикарбоніл, *t*-бутоксикарбоніл, бензоксикарбоніл, етоксикарбоніл або метоксикарбоніл, у придатному розчиннику, наприклад, такому, як тетрагідрофуран або ацетонітрил, у присутності або при відсутності основи або як каталізатора, або як акцептора кислоти. Захищений анілін потім обробляють придатним металоорганічним реагентом, наприклад, таким, як органо-літєвий агент або реактив Грін'єра, таким же чином, як і при готуванні сполуки 2, для одержання карбінолу 6. Обробляння 2а придатною основою, наприклад, такою, як *t*-бутоксид калію, *n*-бутиллітій, гідроксид калію, у відповідному розчиннику, наприклад, такому, як толуол, тетрагідрофуран, спирт, в інертному середовищі, наприклад, азотному або аргоновому, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння відповідного розчинника дає бензоксазінони 3.

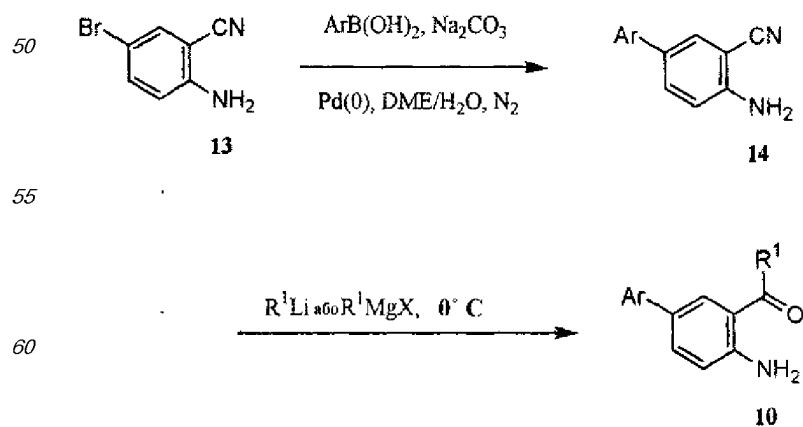
На схемі 2 показані процедури готування бензоксазінонів, які мають два різних замісники у положенні 4. Амід Вайнреба 8 можна приготувати з відповідним чином заміщеного ізатоїчного ангідриду 7 при оброблянні *N*-, *O*-диметилгідроксиламіновим гідрохлоридом у протонному розчині, наприклад, такому, як етанол, ізопропанол при дефлегмації в інертному середовищі, наприклад, такому, як аргонове або азотне. Сполучення аміду 8 з арилелектрофілом, наприклад, таким, як арилборонова кислота або арилстанан, з одержанням 9 може бути здійснене шляхом використання звичайної реакції сполучення, наприклад, такої, як процедура сполучення Сузукі, Штілле, у такий же спосіб, як було описано для готування бензоксазінонів 4. Обробляння аміду Вайнреба 9 металоорганічними сполуками, наприклад, алкіллітєм, алкініллітєм, ариллітєм або їхнім аналогом Грін'єра, у непротонному розчиннику, наприклад, такому, як тетрагідрофуран (ТГФ) або ефір, в інертному середовищі, наприклад, такому, як аргонове або азотне, при температурі від -78°C до кімнатної температури дає амінокетон 10. Перетворення кетону 10 у карбінол 11 може бути здійснене шляхом обробляння 10 металоорганічним реагентом, наприклад, таким, як алкілова, алкінілова або арилова сполука Грін'єра, у непротонному розчиннику, наприклад, такому, як ТГФ або ефір, в інертному середовищі, наприклад, аргоновому або азотному при температурі від -78°C до кімнатної температури. Перетворення кетона 10 у карбінол 11 може також бути здійснене шляхом перетворення кетонної групи 10 у карбінольний компонент 11 з використанням відповідного відбудовного реагенту, наприклад, такого, як гідрид літій-алюмінію, борогідрид натрію, у придатному розчиннику, наприклад, такому, як ТГФ, ефір або безводний спирт, в інертному середовищі при температурі у діапазоні від -0°C до температури кипіння розчинника. Замикання кільця карбінолу 11 для одержання сполук відповідно до винаходу може бути здійснене за допомогою конденсуючих агентів, наприклад, таких, як карбонілдіімідазол, фосген, диметил-карбонат або діетилкарбонат, у придатному непротонному розчиннику, наприклад, такому, як ТГФ, при температурах у діапазоні від кімнатної температури до 65°C .

Схема 2



В іншому варіанті, ортоамінокетон 10 може бути отриманий шляхом оброблення ортоамінобензонітрилу 14 металоорганічною сполукою, наприклад, такою, як орвано-літєвий реагент або реагент Гріньяра, у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ або ефір, в інертному середовищі, наприклад, аргоновому чи азотному, при температурах у діапазоні від -78°С до кімнатної температури, як показано на схемі III. Бензонітрил 14 можна легко одержати з відповідним чином заміщеного бензонітрилу, наприклад, такого, як бромобензонітрил 13, з використанням придатної реакції сполучення, наприклад, протоколу Штілле чи Сузукі, здійснюваного подібним чином тому, як було описано для одержання аміду Вайнреба 9.

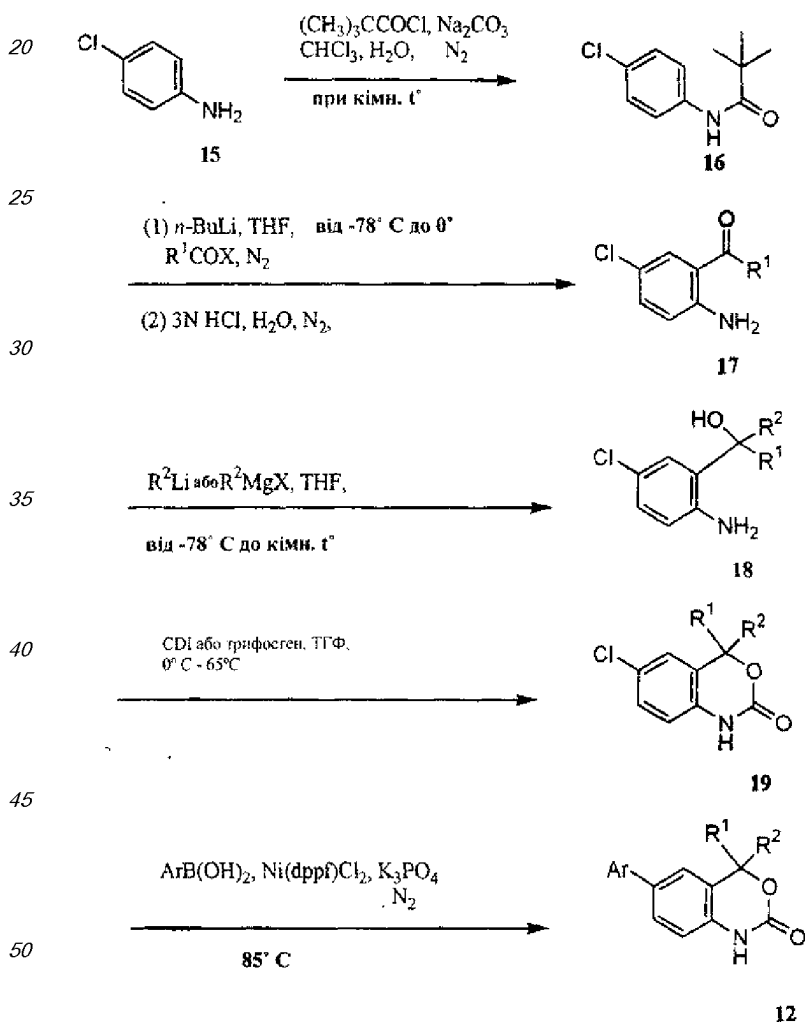
Схема III



На схемі IV зображений підхід до одержання бензоксазинонів із нижчим перфтороалкіловим замісником у положенні 4, наприклад, R₆ - це трифторметилова група. Відповідним чином заміщений хлороанілін 15 був захищений придатним захисним реагентом, наприклад, таким, як півалоїлхлорид або

ди-трет-бутил-пірокарбонат, щоб одержати захищений анілін 16 у придатному розчиннику, наприклад, такому, як ацетонітрил, ацетон, тетрагідрофуран, метиленхлорид або суміш розчинника, наприклад, метиленхлориду, з водою, в інертному середовищі, наприклад, аргоновому чи азотному, при температурах у діапазоні від 0°C до 70°C. Придатна основа, наприклад, така, як карбонат натрію, бікарбонат натрію або карбонат калію, може знадобитися, якщо реакція дає кислоту як побічний продукт, наприклад, гідрохлорид. Оброблення 16 відповідним алкіллітієм, наприклад, таким, як *n*-бутиллітій або *s*-бутиллітій, після якого йде реакція із нижчими перфторкар-боксильними похідними, наприклад, трифторацетилхлоридом, 1-(трифторацетил)-імідазолом або етилтрифторацетатом, у непротонному розчиннику, наприклад, такому, як ефір або ТГФ, в інертному середовищі, наприклад, аргоновому чи азотному, при температурі від -78°C до температури навколишнього середовища, дає захисні ортоамінокетони. Наступне видалення захисної групи можна здійснити за допомогою реакції захищених амінокетонів з придатною кислотою, наприклад, такою, як трифтороцтова кислота, 3N водний хлористоводневий розчин, у придатному розчиннику, наприклад, такому, як метиленхлорид або вода, при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника, щоб одержати ортоамінокетон 17.

Схема IV

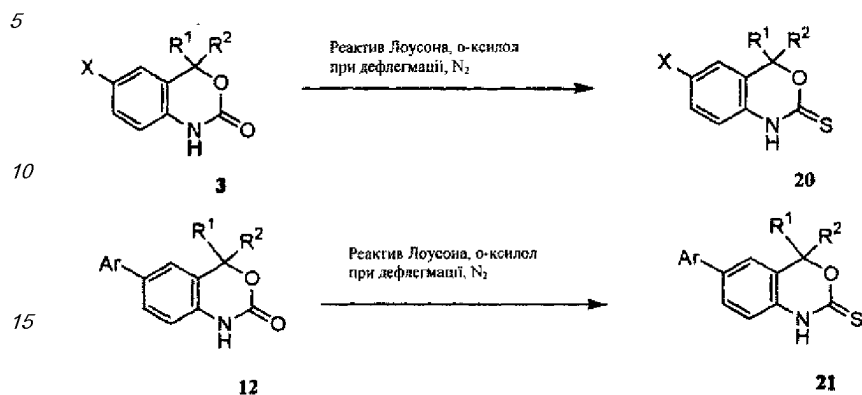


Одержання 6-хлорбензоксазинонів 19 з 17 може бути здійснене в такий же спосіб, як було описано для синтезу бензоксазинону 12 з кетону 10. Сполучення 19 з арильною групою, яке дає 12, може бути здійснене за допомогою реакції сполучення, каталізованої нікелевим комплексом. Було виявлено, що паладієві каталізатори не є ефективними каталізаторами в цьому процесі сполучення. Реакція сполучення 19 з відповідною арилбороновою кислотою може бути здійснена в присутності придатної основи, наприклад, такої, як фосфат калію, і каталізатора нікелевого комплексу (0 або II), наприклад, нікелевого комплексу 1,2-біс(дифенілфосфіно)етану, 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцену або трифенілфосфіну. Найчастіше використовувані розчинники для цієї реакції включають діоксан або тетрагідрофуран. Реакція сполучення звичайно здійснюється в інертному середовищі, наприклад, азотному або аргоновому, при температурах у діапазоні від температури навколишнього середовища до 95°C.

Як показано на схемі V, перетворення бензоксазин-2-онів 3 або 12 у бензоксазин-2-іони 20 або 21 може бути здійснене шляхом оброблення 3 або 12 придатним сірчанам реактивом, наприклад, реактивом Лоусона, у непротонному розчиннику, наприклад, *o*-ксилолі, хлорбензолі або толуолі, в інертному середовищі, наприклад,

азотному або аргоновому, при дефлегмації.

Схема V



20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

На схемах VI та VII показаний синтез інших біоізомерів бензоксазину. Шляхом використання подібної процедури, описаної Кондо та ін. [Kondo et al. J. Med. Chem., 33(7), 2012-2015 (1990)] сполуку 22 можна утворити оброблянням амінокарбінолу 11 відповідними кетен-S,S-ацеталами (принаймні один з R₁₆ або R₁₇ є групою, що відтягує електрони) у придатному розчиннику, наприклад, толуолі або безводному етанолі, в інертному середовищі, наприклад, азотному або аргоновому, при дефлегмації. Подібним же чином сполука 23 може бути утворена реакцією амінокарбінолу 11 з відповідними іміно-S,S-ацеталами або іміно-ацеталами (R₁₈ є групою, що відтягує електрони) з використанням процедури, подібної до процедури, описаної Еверсом та ін. [Evers et al. I. Prakt. Chem. 333(5), 699-710 (1991)] або Хааке та ін. [Haake et al. Synthesis-Stuttgart 9, 753-758 (1991)], у придатному розчиннику, наприклад, етанолі, в інертному середовищі, наприклад, азотному або аргоновому, при дефлегмації. Інші процедури [наприклад, Wrobel et al. J. Med. Chem. 32, 2493 (1989)], які потенційно ведуть до утворення сполук 22 або 23 з 20 або 21, показані на схемі VIIa. Отже, сполука 20 або 21 алкілується відповідним алкілувальним агентом, наприклад, реактивом Меєрвайна, у придатному розчиннику, наприклад, метиленхлориді. Після цього йде нуклеофільне заміщення відповідним нуклеофілом, наприклад, вуглецевою аніонною або амінною основою, яке дає сполуки 22 або 23, що може давати будь-яку таутомерну форму сполук 22 або 23.

Схема VI

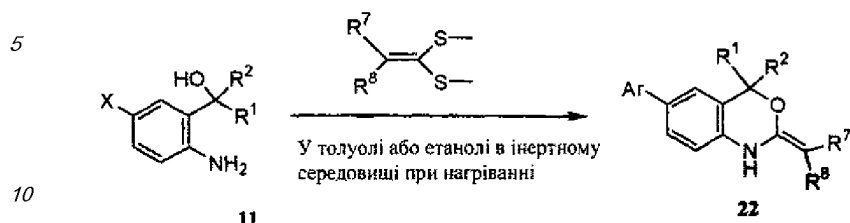


Схема VII

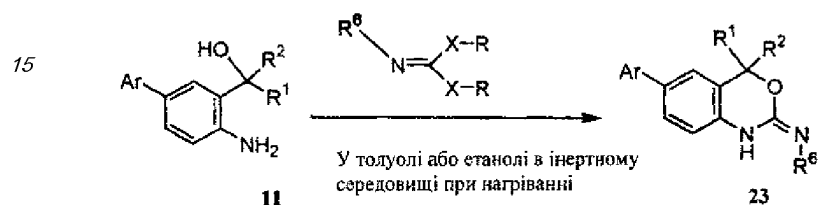
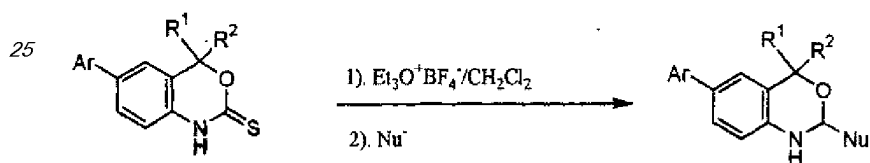
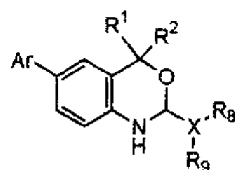


Схема VIIa



Конкретні приклади

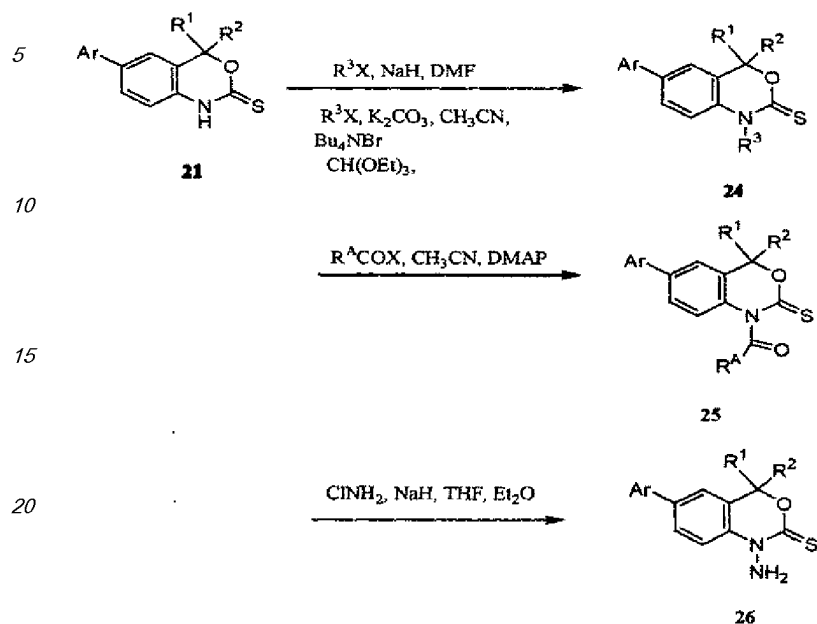


22, X=C
23, X=N,
 R_8 та R_9 відсутні

40 Як показано на схемі VIII, у положенні 1 із сполуки 21 можуть бути одержані інші похідні за допомогою численних підходів, що ведуть до одержання ряду нових похідних циклотіокарбамату, включаючи такі похідні, як 1-алкіл, заміщений 1-алкіл, 1-карбоніл, заміщений 1-карбоніл, 1-карбокси, заміщений 1-карбокси. Наприклад, похідні алкіл або заміщений алкіл 24 можуть бути утворені шляхом оброблення тіокарбамату 12 або 6 придатною основою, наприклад, такою, як гідрид натрію, у придатному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді, в інертному середовищі, наприклад, аргоновому або азотному, після чого додають відповідний електрофіл, наприклад, такий, як алкіл або заміщений алкіл-бромід, йодид або трифлат. Таке перетворення 21 у положенні 1 може також бути здійснене шляхом використання двофазових умов, як показано на схемі VIII, причому алкілювання здійснюється з використанням двофазового каталізатора, наприклад, такого, як бромід трибутиламонію, у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі. Ще один приклад такого перетворення включає (але не обмежуючись лише цим) нагрівання 21 з триетилортоформатом, яке дає 1-заміщені похідні 24 (схема VIII).

45 Ацилювання або карбоксилування сполуки 21 у положенні 1 для одержання сполуки 25 може бути легко здійснене шляхом оброблення 12 або 6 придатним ацилюючим або карбоксилуючим реактивом, наприклад, таким, як ди-*t*-бутилдикарбонат, у присутності придатного основного каталізатора, наприклад, 4-(диметиламіно)піридину, у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, в інертному середовищі, наприклад, аргоновому або азотному. Амінування сполуки 21 у положенні 1 для одержання сполуки 26 може бути здійснене шляхом використання придатного амініючого реагенту, наприклад, такого, як хлорамін, у присутності придатної основи, наприклад, гідриду натрію, у придатному розчиннику, наприклад, такому, як ТГФ або діетиловий ефір, відповідно до процедур, описаних у літературі [Metlesics et al. J. Org. Chem. 30, 1311 (1965)].

Схема VIII



25

30

Сполуки згідно з цим винаходом можуть використовуватися у вигляді солей, отриманих з фармацевтично чи фізіологічно придатних кислот або основ. Ці солі включають (але не обмежуються лише ними) солі таких неорганічних кислот, як соляна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, і в деяких випадках - таких органічних кислот, як оцтова кислота, щавлева кислота, бурштинова кислота і малеїнова кислота. Інші солі включають солі лужних або лужноземельних металів, наприклад, натрію, калію, кальцію і магнію, у вигляді складних ефірів, карбаматів та інших звичайних "пролікарських" формах, які при призначенні у такій формі перетворюються в активний компонент *in vivo*.

Цей винахід включає фармацевтичні композиції та способи лікування, які включають призначення ссавцю фармацевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук, описаних вище, як агоністів рецептора прогестерону.

35

Агоністи рецептора прогестерону відповідно до цього винаходу, використовувани окремо або в комбінації, можуть використовуватися у методах контрацепції і лікування та/або профілактики дисфункціональної кровотечі, лейоміоми матки, ендометріозу, полікістозного синдрому яєчників та карцином і аденокарцином ендометрія, яєчників, грудей, товстої кишки і простати. Додаткові галузі застосування цього винаходу включають стимулювання прийому їжі.

40

Цей винахід також включає фармацевтичні композиції, у яких використані описані тут сполуки, краще у комбінації з фармацевтично придатним носієм або ексципієнтом. При використанні цих сполук для вищевказаних цілей їх можна комбінувати з одним чи декількома фармацевтично придатними носіями або ексципієнтами, наприклад, розчинниками, розріджувачами і тому подібним, і їх можна призначати для приймання усередину в таких формах, як таблетки, капсули, дисперговані порошки, гранули або суспензії, що містять, наприклад, приблизно від 0,05 до 5% суспендуючого агента, сиропи, що містять, наприклад, приблизно від 10 до 50% цукру, і еліксири, що містять, наприклад, приблизно від 20 до 50% етанолу, тощо, або парентерально у вигляді стерильних розчинів для ін'єкцій або суспензій, що містять приблизно від 0,05 до 5% суспендуючого агента в ізотонічному середовищі. Такі фармацевтичні препарати можуть містити, наприклад, приблизно від 25 до 90% активного інгредієнта у комбінації з носієм, частіше приблизно від 5 до 60 вагових відсотків.

50

Ефективна доза використовуваного активного інгредієнта може змінюватися в залежності від конкретної використовуваної сполуки, способу застосування і серйозності стану, що підлягає лікуванню. Проте взагалі задовільні результати одержують, коли сполуки відповідно до винаходу призначають з денною дозою приблизно від 0,5 до 500мг/кг ваги тіла тварини, краще кількома дозами два-чотири рази в день, або у формі з постійним вивільненням ліків. Для більшості великих ссавців загальна денна доза складає приблизно від 1 до 100мг, краще приблизно від 2 до 80мг. Форми дозування, придатні для внутрішнього застосування, містять приблизно від 0,5 до 500мг активної сполуки в тісному сполученні з твердим або рідким фармацевтично прийнятним носієм. Цей режим дозування можна регулювати для одержання оптимального терапевтичного ефекту. Наприклад, можна призначати декілька розділених доз у день, або можна відповідним чином зменшити дозування при гострій необхідності терапевтичної ситуації.

60

Ці активні сполуки можна призначати для приймання усередину, а також для приймання внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або підшкірним шляхом. Тверді носії включають крохмаль, лактозу, двокальцієвий фосфат, мікрокристалічну целюлозу, сахарозу і каолін, білі рідкі носії включають стерильну воду, поліетиленгліколи, неіонні поверхнево-активні речовини і харчові олії, такі, як кукурудзяна, арахісова і кунжутна олії, якщо вони відповідають природі активного інгредієнта і конкретній необхідній формі призначення. Можна вигідним образом включати допоміжні лікарські речовини, звичайно використовувани при готуванні фармацевтичних композицій, наприклад, такі, як ароматизуючі речовини, забарвлювальні речовини, консерванти й антиоксиданти,

наприклад, вітамін Е, аскорбінову кислоту, ВНТ (бутил гідрокси толуол) і ВНА (бутил гідрокси анізол).

Кращими фармацевтичними композиціями з точки зору легкості готування і приймання є тверді композиції, зокрема, таблетки і капсули з твердим або рідким наповнювачем. Перевага віддається призначенню сполук для приймання усередину.

Ці активні сполуки можна також призначати для парентерального або внутріочеревинного приймання. Розчини або суспензії цих активних сполук у вигляді вільної основи або фармакологічно прийнятної солі можна приготувати у воді, змішаній належним чином з поверхнево-активною речовиною, наприклад, гідроксипропілцелюлозою. Дисперсії можна також приготувати у гліцерині, рідині, поліетиленгліколях і їхніх сумішах з оліями. При звичайних умовах збереження і застосування ці препарати містять консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, придатні для застосування у вигляді ін'єкцій, включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для негайного готування стерильних розчинів для ін'єкцій або дисперсій. В усіх випадках форма повинна бути стерильною і повинна бути рідкою до такого ступеня, щоб з легкістю виходити зі шприца. Вона повинна бути стабільною при умовах виготовлення і зберігання і повинна охоронятися від забруднюючої дії мікроорганізмів, наприклад, таких, як бактерії і грибки. Носієм може бути розчинник або дисперсне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їхні придатні суміші і рослинну олію.

У нижченаведених прикладах показано готування сполук згідно з винаходом.

Приклад 1

2-(2-аміно-5-бромобензол)пропан-2-ол

Розчин 2-аміно-5-бромобензойної кислоти (10г, 46мілімоль) у зневодненому тетрагідрофурані ТГФ (200мл) обробляли при температурі -78 °С у присутності азоту з розчином метилмагнійброміду в ефірі (3,0М, 90мл, 270мілімоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до температури навколишнього середовища, перемішували протягом 48 годин у присутності азоту і потім вливали в холодний водний розчин 0,5N гідрохлориду (300мл). Суміш нейтралізували водним 1N розчином гідрохлориду натрію і додали етилацетат (300мл). Органічний прошарок відокремили, а водяний прошарок був видалений за допомогою етилацетату (3x100мл). З'єднані органічні шари були промиті розсолем і зневоднені (MgSO₄). Після розташування розчинника in vacuo осадок очистили шляхом силікагельної миттєвої хроматографії (гексан:етилацетат/3:2) для надання 2-(2-аміно-5-бромобензол)пропан-2-олу вигляду не зовсім білої твердої речовини (6г, 57%): точка плавлення 62-63°C; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,19 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,12 (dd, 1H, J=8,4, 2,3Гц), 6,51 (d, 1H, J=8,4Гц), 4,70 (s, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

Приклад 2

6-Бromo-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он

До розчину 2-(2-аміно-5-бромобензол)пропан-2-олу (18г, 78мілімоль) у зневодненому ТГФ (150мл) добавляли 1,1'карбонілдімідазол (15,5г, 94мілімоль) у присутності азоту. Реакційний розчин підігрівали при температурі 50°C протягом ночі. Розчинник видалили in vacuo, і осадок розчинили в етилацетаті (100мл). Розчин промили водяним розчином 1N гідрохлориду (2x40мл), розсолу (20мл) і зневоднили за допомогою MgSO₄. Після видалення розчину in vacuo був отриманий 6-бromo-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он у вигляді твердої речовини білого кольору (20г, 100%): точка плавлення 199-200°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,32 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,48 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,43 (dd, 1H, J=8,5, 2,1Гц), 6,84 (d, 1H, J=8,4Гц), 1,61 (s, 6H).

Приклад 3

(1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)боронова кислота

До розчину 6-бromo-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону (2г, 7,8мілімоль) у безводному ТГФ (60мл) був доданий розчин n-BuLi у гексані (10М, 2,4мл, 24мілімоль) при температурі -78°C у присутності азоту. Після перемішування при температурі -78 °С протягом 30 хвилин була отримана суспензія, яку обробили триізопропілборатом (6,5мл, 28мілімоль). Реакційне середовище повільно нагріли до температури навколишнього середовища і погасили 1N водяного розчину соляної кислоти (60мл). Був доданий етилацетат (100мл), і органічний шар був відділений, а водний шар був витягнутий за допомогою етилацетату (3x60мл). З'єднаний органічний шар був промитий розсолем і зневоднений за допомогою MgSO₄. Розчинник видалили in vacuo, і осадок очистили шляхом силікагельної миттєвої хроматографії (етилацетат:гексан/2:1) для надання (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)боронової кислоті вигляду твердої речовини білого кольору (1,4г, 81%): точка плавлення 249-250°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,21 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,90-7,95 (br s, 2H, D₂O обмінюваний), 7,67 (t, 2H), 6,79 (d, 1H, J=7,8Гц), 1,61 (s, 6H); MS (ESI) m/z 222 ([M+H]⁺, 87%).

Приклад 4

6-(3-хлороФеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он
(Процедура А)

Суміш 6-бromo-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону (1,5г, 5,9мілімоль), 3-хлорофенілборонової кислоти (1,83г, 11,7мілімоль), тетракис(трифенілфосфін)-паладію (0) (0,35г, 0,3мілімоль), і карбонат натрію (2,48г, 23,4мілімоль) у суміші з DME і води (40мл/10мл) була дегазована для видалення кисню і потім нагріта до температури 85 °С під покривом азоту протягом 3 годин. Реакційна суміш була охолоджена до температури навколишнього середовища і погашена насиченим водяним розчином хлористого амонію (20мл). Етилацетат (50мл) був доданий, і органічний шар був відділений. Водяний шар був витягнутий за допомогою етилацетату (3x15мл). З'єднані органічні шари були промиті розсолем і зневоднені за допомогою MgSO₄. Розчин був видалений in vacuo, і осадок був очищений шляхом силікагельної миттєвої

хроматографії (гексан:етилацетат/2:1) для надання
6-(3-хлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону вигляду твердої речовини жовтуватого
кольору (1,4г, 82%): точка плавлення 158-159°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,31 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,75 (s,
5 1H), 7,61 (t, 3H), 7,46 (t, 1H, J=7,9Гц), 7,39 (dd, 1H, J=7,0, 1,1Гц), 6,96 (d, 1H, J=8,6Гц), 1,68 (s, 6H);
Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄ClNO₂·0,1H₂O: C, 66,37, H, 4,94, N, 4,84. Виявлено: C, 66,14, H, 4,61, N, 4,71.

Приклад 5

6-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он
(Процедура Б)

10 Суміш (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти (2,22г, 10мілімоль),
1,3-дибромо-5-фторобензолу (3,05г, 12мілімоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,6г, 0,52мілімоль) і
карбонату натрію (2,2г, 21мілімоль) у суміші ДМЕ і води (70мл/15мл) була дегазована для видалення кисню і
потім нагріта до температури 85°C під покривом азоту протягом 3 годин. Реакційна суміш була охолоджена до
температури навколишнього середовища і погашена насиченим водяним розчином нашатиру (20мл).

15 Етилацетат (100мл) був доданий, і органічний шар відділений. Водяний шар був вилучений за допомогою
етилацетату (3*30мл). З'єднані органічні шари були промиті розсолем і збезводнені за допомогою MgSO₄.
Розчинник був видалений in vacuo, і осад був очищений шляхом силікагельної миттєвої хроматографії
(гексан:етилацетат/1:1) для одержання

20 6-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону у вигляді білої твердої речовини
(1,4г, 40%): точка плавлення 182-183°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,36 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,78 (s, 1H),
7,58-7,65 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J=8,3, 1,8Гц), 6,96 (d, 1H, J=8,5Гц), 1,69 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (ДМСО-d₆) δ -112,46 (m,
1F); MS (CI) m/z 352 ([M+H]⁺, 78%), 350 ([M+H]⁺, 75%). Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₃BrFNO₂: C, 54,88, H,
3,74, N, 4,00. Виявлено: C, 54,83, H, 3,82, N, 3,95.

25 Приклад 6

3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д]1[1,3]оксазин-6-іл)-5-фторобензонітрил

30 Суміш 6-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4-диметил-2H-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону (1г, 2,8мілімоль), ціаніду цинку
(0,2г, 1,7мілімоль), і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,2г, 0,17мілімоль) у збезводненому ДМФ (20мл)
була дегазована для видалення кисню і потім нагріта до температури 85 °C під покривом азоту протягом 6,5
годин. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури і влита у холодний насичений водяний
розчин нашатиру (100мл). З'явився білий осад, який був зібраний на фільтрі. Білу тверду речовину промили
дистильованою водою (3x20мл) і розчинили у суміші етилацетату (10мл) і метанолу (10мл). Розчин нанесли на
силікагельну прокладку та елюювали у суміші етилацетату і гексану (1:1). Після видалення розчинника був

35 отриманий 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-5-фторобензонітрил у вигляді білої
твердої речовини (0,7г, 84%): точка плавлення 253-254°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,4 (s, 1H, D₂O обмінюваний),
8,13 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,73 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J=8,2Гц), 1,68 (s, 6H); ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆) δ
-112,25 (m, 1F); MS (EI) m/z 296 (M⁺, 65%). Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₃FN₂O₂: C, 68,91, H, 4,42, N,
9,45. Виявлено: C, 68,85, H, 4,58, N, 9,14.

40 Приклад 7

4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[а]1[1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-2-карбонітрил

45 Продукт отримали з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти і
4-бромо-2-тіофенкарбонітрилу відповідно до процедури, описаної у Прикладі 5, у вигляді жовтуватої твердої
речовини: точка плавлення 230-231°C (розкладений); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,83 (d,
1H, J=1,5Гц), 7,61 (d, 1H, J=1,4Гц), 7,43 (dd, 1H, J=8,2, 1,9Гц), 7,29 (d, 1H, J=1,8Гц), 6,85 (d, 1H,
J=8,2Гц), 1,78 (s, 6H); MS (EI) m/z 283 ([M-H]⁻, 100%). Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₂N₂O₂S·0,2H₂O: C, 62,57,
H, 4,34, N, 9,73. Виявлено: C, 62,48, H, 4,31, N, 9,64.

Приклад 8

6-(3-хлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-тіон

50 Суміш 6-(3-хлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону (0,15г, 0,5мілімоль) та реактиву
Лоусона (0,24г, 0,6мілімоль) у зневодненому о-ксилолі була нагріта при дефлегмації під азотом протягом 3
годин. Розчинник був видалений, і осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель,
гексан:етилацетат/6:1) для одержання сполуки, зазначеної у заголовку, у вигляді білої твердої речовини (80мг,
52%): точка плавлення 183-184°C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,25 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,78 (t, 1H, J=1,7Гц),
55 7,63-7,70 (m, 3H), 7,49 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,12 (d, 8,8Гц), 1,72 (s, 6H); MS (EI) m/z 303 (M⁺,
100%), 305 (M⁺, 32%); Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄ClNOS: C, 63,26, H, 4,64, N, 4,61. Виявлено: C, 63,37,
H, 4,62, N, 4,54.

Приклад 9

4-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-2-карбонітрил

60 Суміш 4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-2-карбонітрилу (0,23г,
0,8мілімоль) та реактиву Лоусона (0,38г, 0,96мілімоль) у зневодненому о-ксилолі була нагріта при дефлегмації
під азотом протягом 3 годин. Розчинник був видалений in vacuo, і осад був очищений шляхом миттєвої
хроматографії (силікагель, гексан: етил ацетат/3:1) для одержання сполуки, зазначеної у заголовку, у вигляді
жовтої твердої речовини (85мг, 35%): точка плавлення 242-243 °C; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,22 (s, 1H, D₂O
65 обмінюваний), 8,50 (d, 1H, J=1,2Гц), 8,37 (d, 1H, J=1,0Гц), 7,71 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J=8,0Гц), 1,69 (s,

6H); MS (APCI) m/z 301 ([M+H]⁺, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₂N₂OS₂: C, 59,97, H, 4,03, N, 9,33. Виявлено: C, 59,67, H, 3,85, N, 9,14.

Приклад 10

6-бромо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-тіон

Продукт був приготовлений із 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону та реактиву Лоусона з використанням процедури Прикладу 9 у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 221-222,5°C; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,42 (dd, 1H, J=8,5, 2,1Гц), 7,29 (d, 1H, J=2,0Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,4Гц), 1,76 (s, 6H); MS (EI) m/z 272 ([M+H]⁺, 94%), 274 ([M+H]⁺, 100%).

Приклад 11

3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д]H1,3іоксазин-6-іл)-5-фторобензонітрил

Продукт був приготовлений з 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-5-фторобензонітрилу та реактиву Лоусона з використанням процедури Прикладу 9 у вигляді жовтої твердої речовини: 248-249°C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, J=10,48Гц), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J=8,92Гц), 1,71 (s, 6H); MS (APCI) m/z 313 ([M+H]⁺, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₃FN₂OS: C, 65,37, H, 4,19, N, 8,97. Виявлено: C, 65,26, H, 4,31, N, 8,61.

Приклад 12

3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрил

Суміш (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти (2,22г, 10мілімоль), 3-бромобензонітрилу (2,18г, 12мілімоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,6г, 0,52мілімоль) та карбонату натрію (2,2г, 21мілімоль) у суміші ДМЕ і води (70мл/15мл) була дегазована для видалення кисню і потім нагріта до температури 85°C під покривом азоту протягом 3 годин. Реакційна суміш була охолоджена до температури навколишнього середовища і погашена насиченим водяним розчином нашатирю (20мл). Був доданий етилацетат (100мл), і органічний шар був відділений. Водяний шар був вилучений за допомогою етилацетату (3x30мл). З'єднані органічні шари були промиті розсолем і збезводнені за допомогою MgSO₄. Розчинник був видалений in vacuo, і осад був очищений шляхом силікагельної миттєвої хроматографії (гексан:етилацетат/1:1) для одержання

3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрилу у вигляді твердої речовини білуватого кольору (0,7г, 25%): точка плавлення 236-237 °C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,34 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,79 (d, 1H, J=7,7Гц), 7,60-7,70 (m, 3H), 6,98 (d, 1H, J=8,2Гц), 1,71 (s, 6H); Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₄N₂O₂·0,1H₂O: C, 72,89, H, 5,11, N, 10,00. Виявлено: C, 72,75, H, 5,05, N, 9,65.

Приклад 13

3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрил

Суміш 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрилу (1г, 3,6мілімоль) та реактиву Лоусона (1,8г, 4,3мілімоль) в о-ксилолі (30мл) була нагріта при дефлегмації протягом ночі. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури, влита в етилацетат (50мл) та промита 1N HCl (2x20мл).

Органічний шар був збезводнений за допомогою сульфату натрію та концентрований. Осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель, 20% етилацетат/гексан) для одержання 3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрилу (0,21г, 20%) у вигляді твердої речовини білого кольору: точка плавлення 236-237 °C; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=8,07Гц), 7,82 (d, 1H, J=7,68Гц), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, J=8,78Гц), 1,71 (s, 6H); MS (APCI) m/z 295 ([M+H]⁺, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₄N₂OS: C, 69,36, H, 4,79, N, 9,52. Виявлено: C, 68,35, H, 4,91, N, 9,07.

Приклад 14

Ефективність у відповідних аналізах

Сполуки відповідно до цього винаходу були протестовані у відповідному аналізі, описаному нижче, і їхня ефективність знаходиться в діапазоні від 0,01нМ до 5мкМ в аналізах in vitro і від 0,001 до 300мг/кг в аналізах in vivo. Вибрані приклади наведені у Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1					
Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	ПП CV-1 EC ₅₀ (нМ)	Пригнічення овуляції ED ₁₀₀ (мг/кг)
1	3-хлорофеніл	Me	Me	0,65	НВ*
2	4-(2-ціанотіофеніл)	Me	Me	0,3	1

3	3-ціано-5-фторофеніл	Me	Me	5,1	НВ
4	3-ціанофеніл	Me	Me	0,4**	

*НВ, не визначений; ** дані для лужної фосфатази.

(1) Аналіз проліферації клітин T47D

Метою цього аналізу є визначення прогестаційної та антипрогестаційної активності шляхом використання аналізу проліферації клітин T47D. Вимірюється вплив сполуки на синтез ДНК у клітинах T47D. Матеріали та методи, що використовуються у цьому аналізі, є такими:

а. Середовище для вирощування: MEM Дульбекко середовище і F12 (1:1) (GIBCO, BRL), доповнене 10% (в об'ємному співвідношенні) фетальної телячої сироватки (не інактивованої теплом), 100одиниць/мл пеніциліну, 100мг/мл стрептоміцину і 2мМ GlutaMax (GIBCO, BRL).

б. Середовище для оброблення: MEM середовище (№51200-038 GIBCO, BRL) без фенольного червоного, доповнене 0,5% сорбованої на вугіллі фетальної телячої сироватки, 100одиниць/мл пеніциліну, 200мг/мл стрептоміцину і 2мМ GlutaMax (GIBCO, BRL).

в. Клітинна культура

Клітини культури T47D зберігаються у середовищі вирощування. Для аналізу включенням бромдезоксидуридину клітини наносять на планшет з 96 лунками (Falcon, Becton Dickinson Labware) при співвідношенні 10000 клітин на одну лунку у середовищі для вирощування. Після інкубації тривалістю в одну ніч середовище змінюють на середовище для оброблення, і клітини культивують протягом ще однієї доби перед обробленням. Сполуки культури розчиняють у відповідному розчиннику (100% етанол чи 50% етанолу на 50% диметилсульфоксиду), потім розбавляють у середовищі для оброблення і додають до клітин. Еталонні сполуки прогестину та антипрогестину показані на кривих реакція - доза. Кінцева концентрація розчинника складає 0,1%. У контрольних лунках клітини одержують тільки розчинник Антипрогестини тестують у присутності 0,03нМ тримегестона, еталонного агоніста прогестину. Через двадцять чотири години після оброблення середовище видаляють, і клітини мітять 10мМ бромдезоксидуридину ("Емершем Лайф Сайенс", Ерлінгтон Хайтс, Ілінойс) (Amersham Life Science, Arlington Heights, EL) у середовищі для оброблення протягом 4 годин.

г. Аналіз проліферації клітин

Наприкінці процесу мічення бромдезоксидуридином середовище видаляють, і вимірюють включення бромдезоксидуридину з використанням комплекту для проліферації клітин ELISA (№ посилання 250, "Емершем Лайф Сайенс") відповідно до інструкцій виробника. Якщо описати це стисло, клітини фіксують у фіксаторі із вмістом етанолу на 30 хвилин, після чого проводять інкубацію у блокувальному буфері протягом 30 хвилин для зниження фону. Позначене пероксидазою антибромдезоксидуридинове антитіло додають у лунки та інкубують протягом 60 хвилин. Клітини тричі промивають фізіологічним розчином з фосфатним буфером та інкубують з 3,3',5,5'-тетраметилбензидином протягом 10-20 хвилин у залежності від активності тестованих сполук. Потім 25мкл 1М сірчаної кислоти додають у кожну лунку для припинення кольорової реакції, і оптичну густину зчитують у планшет-рідері при 450нм протягом 5 хвилин.

д. Аналіз результатів:

Перетворені шляхом добування квадратного кореня дані використовують для аналізу дисперсії і креслення нелінійної кривої реакція - доза як для режиму агоніста, так і для режиму антагоніста. Для пониження впливу викидів використовують оцінку за Хубером. Значення EC₅₀ чи IC₅₀ вираховують за повторно перетвореними значеннями. Як для однобічного аналізу дисперсії, так і для нелінійного аналізу реакція - доза і в дослідженнях з однією дозою, і в дослідженнях реакція - доза використовують програмне забезпечення JMP ("САС Інститут, Інк.") (SAS Institute, Inc.).

е. Еталонні сполуки:

Тримегестон і медроксипрогестеронацетат (МПА) є еталонними прогестинами, а RU486 - еталонним антипрогестиним. Всі еталонні сполуки відображені на кривих реакція - доза, і значення EC₅₀ або IC₅₀ підраховані.

Сполука	Показник	Розрахункова EC ₅₀ , стандартна помилка (СП) і 95% довірчі інтервали (ДІ) для окремих досліджень			
		EC ₅₀	СП	95% ДІ	
		(нМ)		нижній	верхній
Тримегестон	1	0,017	0,003	0,007	0,040
	2	0,014	0,001	0,011	0,017
	3	0,019	0,001	0,016	0,024
МПА	1	0,019	0,001	0,013	0,027
	2	0,017	0,001	0,011	0,024

Сполука	Показник	Розрахункова IC ₅₀ , стандартна помилка і 95% довірчий інтервал для антипрогестину, RU486			
		IC ₅₀	СП	95% ДІ	
		(нМ)		нижній	верхній
RU486	1	0,011	0,001	0,008	0,014
	2	0,016	0,001	0,014	0,020

	3	0,018	0,001	0,014	0,022
--	---	-------	-------	-------	-------

EC₅₀: Концентрація сполуки, яка дає половину максимального підвищення при включенні бромдезоксиридину при СП; IC₅₀: Концентрація сполуки, яка дає половину максимального зниження з включенням бромдезоксиридину, викликаним 0,1 тримегестона, при СП.

(2) Аналіз децидуалізації пацюків. Метою цієї процедури є оцінка впливу прогестинів і антипрогестинів на маткову децидуалізацію пацюків і порівняння відносної активності різних тестованих сполук. Матеріали і методи, що використовуються у цьому аналізі, такі:

а. Методи: Тестовані сполуки розчиняють у 100% етанолі і змішують з кукурудзяною олією (розчинником). Потім готують стандартні розчини тестованих сполук в олії (Mazola™) шляхом нагрівання суміші (приблизно до 80°C) для випарювання етанолу. Після цього тестовані сполуки розбавляють 100% кукурудзяною олією або 10% етанолом у кукурудзяній олії перед обробленням тварин. При порівнянні цих двох розчинників не було виявлено ніякого розходження у децидуальній реакції.

б. Тварини (протокол RACUC №5002)

Підданих оваріоектомії дорослих самок пацюків Sprague-Dawley (віку приблизно 60 днів і вагою 230г) одержують від "Теконік" ("Теконік Фармз", Нью-Йорк) (Taconic Farms, NY) після хірургії. Оваріоектомія здійснюється принаймні за 10 днів до оброблення для зменшення циркулюючих статевих стероїдів. Тварин розташовують в умовах 12-годинного циклу світла/темряви і з заданою стандартною для пацюків їжею і водою у необмеженій кількості.

в. Оброблення

Пацюків зважували і випадковим образом розподіляли на групи з 4 або 5 штук перед обробленням. Тестовані сполуки у 0,2мл розчинника призначали шляхом підшкірного вливання в задню частину шиї або шляхом вприскування 0,5мл. Тварин обробляли щодня один раз у день протягом семи днів. Для тестування ан-типругестинів тваринам давали тестовані сполуки і дозу EC₅₀ прогестерону (5,6мг/кг) під час перших трьох днів оброблення. Після децидуальної стимуляції тварини продовжують одержувати прогестерон до аутопсії через чотири дні.

г. Дозування

Дози готують на основі середньої ваги тіла у групі з розрахунку мг на кг. В усі дослідження включена контрольна група, яка одержує розчинник. Визначення кривих реакція - доза здійснюється з використанням доз з половинним лог-збільшенням (наприклад, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0мг/кг).

д. Децидуальне стимулювання

Приблизно через 24 години після третьої ін'єкції в одному з рогів матки стимулюють децидуалізацію, подряпавши антимезометральний просвітний епітелій тупою голкою 21 G. Контралатеральний ріг не дряпають, і він служить як контрольний, який не піддають стимулюванню. Приблизно через 24 години після заключного оброблення пацюків вбивають шляхом удущення CO₂, і вимірюють вагу тіла. Матки видаляють і очищають від жиру. Децидуалізований (D-pir) і контрольний (C-pir) рога матки зважують окремо.

е. Аналіз результатів:

Збільшення ваги децидуалізованого рога матки обчислюють як відношення D-rogu/C-rogu, і для максимізації нормальності та однорідності дисперсії використовують логарифмічне перетворення. М-оцінювач Хубера використовують для пониження викидів перетворених результатів спостереження як для креслення кривої реакція - доза, так і для однобічного аналізу дисперсії. Як для однобічного дисперсійного аналізу, так і для нелінійного аналізу реакція - доза використовують програмне забезпечення JMP ("САС Інститут, Інк.") (SAS Institute, Inc.).

ж. Еталонні сполуки:

Усі прогестинові еталонні сполуки відображені на кривих реакція - доза, і підрахована EC₅₀ для чистої ваги матки.

Розрахункова EC ₅₀ , стандартна помилка (СП) і 95% довірчі інтервали (ДІ) для окремих досліджень					
Сполука	Показник	EC ₅₀	СП	95% ДІ	
		(мг/кг, підшкірно)		нижній	верхній
Прогестерон	1	5,50	0,77	4,21	7,20
	2	6,21	1,12	4,41	8,76
3-кетодезогестрел	1	0,11	0,02	0,07	0,16
	2	0,10	0,05	0,11	0,25
	3	0,06	0,03	0,03	0,14
Левоноргестрел	1	0,08	0,03	0,04	0,16
	2	0,12	0,02	0,09	0,17
	3	0,09	0,02	0,06	0,13
	4	0,09	0,02	0,06	0,14
МПА	1	0,42	0,03	0,29	0,60
	2	0,39	0,05	0,22	0,67
	3	0,39	0,04	0,25	0,61

Таблиця 5				
Розрахункова EC ₅₀ , стандартна помилка і 95% довірчі інтервали для кривих реакція - доза для 3 еталонних сполук				
Сполука	IC ₅₀	СП	95% ДІ	
	(мг/кг, підшкірно)		нижній	верхній
Прогестерон	5,62	0,62	4,55	7,00
3-кетодезогестрел	0,10	0,02	0,07	0,14
Левоноргестрел	0,10	0,01	0,08	0,12

Таблиця 6					
Розрахункова IC ₅₀ , стандартна помилка і 95% довірчий інтервал для антипрогестину, RU486					
Сполука	Показник	IC ₅₀	СП	95% ДІ	
		(мг/кг, перорально)		нижній	верхній
RU486	1	0,21	0,07	0,05	0,96
	2	0,14	0,02	0,08	0,27

Концентрація: Концентрація сполуки в аналізі (за умовчанням - мг на кг ваги тіла)

Спосіб призначення: Спосіб, яким сполука призначається тваринам

Вага тіла: Середня спільна вага тіла тварин (за умовчанням - кг)

D-pig: Чиста вага децидуалізованого рога матки (за умовчанням - мг)

C-pig: Чиста вага контрольного рога матки (за умовчанням - мг)

Децидуальна реакція: [(D-C)/C]x100%

Прогестаційна активність: Сполуки, які значно стимулюють децидуалізацію (p < 0,05) у порівнянні з контрольним розчинником, вважаються активними

Антипрогестаційна активність: Сполуки, які значно (p < 0,05) знижують децидуалізацію, стимульовану прогестероном EC₅₀.

EC₅₀ для ваги матки: Концентрація сполуки, яка дає половину максимального збільшення децидуальної реакції (за умовчанням - мг/кг)

IC₅₀ для ваги матки: Концентрація сполуки, яка дає половину максимального зниження децидуальної реакції, стимульованої прогестероном EC₅₀ (за умовчанням - мг/кг)

(3) Аналіз люциферази елементів, що реагують на прогестерон (ЕРП) у клітинах CV-1

Метою цього аналізу є визначення прогестаційної чи антипрогестаційної активності сполуки на підставі її впливу на активність люциферази ЕРП у клітинах CV-1, підданих спільній трансфекції з плазмідами РР і люциферази ЕРП. Матеріали і методи, що використовуються у цьому аналізі, такі:

а. Середовище: Середовище для вирощування було таким: МЕМ Дульбекко середовище (Bio Whittaker), що містить 10% (в об'ємному співвідношенні) фетальної телячої сироватки (інактивованої теплом), 0,1мМ MEM замісних амінокислот, 100одиниць/мл пеніциліну, 100мг/мл стрептоміцину і 2мМ GlutaMax (GIBCO, BRL). Експериментальне середовище було таким: МЕМ Дульбекко середовище (Bio Whittaker) без фенольного червоного, що містить 10% (в об'ємному співвідношенні) сорбованої на вугіллі фетальної телячої сироватки (інактивованої теплом), 0,1мМ MEM замісних амінокислот, 100одиниць/мл пеніциліну, 100мг/мл стрептоміцину і 2мМ GlutaMax (GIBCO, BRL).

б. Клітинна культура, трансфекція, обробка та аналіз люциферази

Клітини культури CV-1 зберігаються в середовищі для вирощування. Спільна трансфекція проводиться з використанням клітин 1,2x10⁷, 5мг плазміди рLEM із вставками РР-В людини у ділянках Sph1 і Bam1, 10мг плазміди рGL3 з двома ЕРП ліворуч послідовності люциферази і 50мг озвученої ультразвуком ДНК із зобної залози теляти як ДНК-носія в 250мл. Електропорація здійснюється при 260В та 1000мФ в апараті "Біюрад Ген Палсер II" (Biorad Gene Pulser II). Після електропорації клітини ресуспендують у середовищі для вирощування і наносять на планшет з 96 лунками при співвідношенні 40000 клітин на одну лунку в 200мкл. Після інкубації тривалістю в одну ніч середовище змінюють на експериментальне середовище. Потім клітини обробляють відносно тестованих сполук в експериментальному середовищі. Сполуки тестують на антипрогестаційну активність у присутності 3нМ прогестерону. Через двадцять чотири години після оброблення середовище видаляють, і клітини тричі промивають розчином Дульбекко з фосфатним буфером (GIBCO, BRL). П'ятдесят мкл лізуючого буфера ("Промега", Мадісон, Вісконсин) (Promega, Madison, WI) додають у кожну лунку, і планшети струшують протягом 15 хвилин у планшетному шейкері ("Леб Лайн Інструмент, Інк.") (Lab Line Instrument, Inc.). Активність люциферази вимірюють з використанням реагентів люциферази від "Промега".

в. Аналіз результатів:

Кожне оброблення складається принаймні з 4 повторень. Log-перетворені дані використовують для аналізу дисперсії і креслення нелінійної кривої реакція - доза як для режиму агоніста, так і для режиму антагоніста. Для пониження впливу викидів використовують оцінку за Хубером. Значення EC₅₀ чи IC₅₀ вираховують за повторно перетвореними значеннями. Як для однобічного аналізу дисперсії, так і для нелінійного аналізу реакції використовують програмне забезпечення JMP ("САС Інститут, Інк.") (SAS Institute, Inc.).

г. Еталонні сполуки:

Прогестерон і тримегестон є еталонними прогестинами, а RU486 - еталонним антипрогестином. Всі еталонні сполуки відображені на кривих реакція - доза, і значення EC₅₀ чи IC₅₀ підраховані.

Таблиця 8					
Таблиця 8. Розрахункова EC ₅₀ , стандартна помилка (СП) і 95% довірчі інтервали (ДІ) для еталонних прогестинів з трьох окремих досліджень					
Сполука	Показник	EC ₅₀	СП	95% ДІ	
		(нМ)		нижній	верхній
Прогестерон	1	0,616	0,026	0,509	0,746
	2	0,402	0,019	0,323	0,501
	3	0,486	0,028	0,371	0,637
Тримегестон	1	0,0075	0,0002	0,0066	0,0085
	2	0,0081	0,0003	0,0070	0,0094
	3	0,0067	0,0003	0,0055	0,0082

Таблиця 9					
Розрахункова IC ₅₀ , стандартна помилка (СП) і 95% довірчі інтервали (ДІ) для антипрогестину RU486 з трьох окремих досліджень					
Сполука	Показник	IC ₅₀	СП	95% ДІ	
		(нМ)		нижній	верхній
RU486	1	0,028	0,002	0,019	0,042
	2	0,037	0,002	0,029	0,048
	3	0,019	0,001	0,013	0,027

Прогестаційна активність: Сполуки, які значно ($p < 0,05$) підвищують активність люциферази ЕРП у порівнянні з контрольним носієм, вважаються активними.

Антипрогестаційна активність: Сполуки, які значно ($p < 0,05$) знижують активність люциферази ЕРП, викликану ЗНМ прогестерону.

EC₅₀: Концентрація сполуки, яка дає половину максимального підвищення активності люциферази ЕРП (за умовчанням - нМ), при СП.

IC₅₀: Концентрація сполуки, яка дає половину максимального зниження активності люциферази ЕРП (за умовчанням - нМ), викликану ЗНМ прогестерону, при СП.

Приклад 15

166494; 6-(3-фторофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон

4-Аміно-3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-карбонітрил був приготовлений з 3-фторофенілборонової кислоти та 2-аміно-5-бромобензонітрилу відповідно до процедури, описаної у прикладі 4. Розчин 4-аміно-3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-карбонітрилу (6,65г, 31,3мілімоль) у безводному ТГФ (100мл) крапельним чином при кімнатній температурі під азотом обробили бромідом метилмагнію (3,0М в ефірі, 21мл, 63мілімоль). Потім реакційну суміш нагріли при слабкій дефлегмації протягом 1,5 годин, охолодили до кімнатної температури та обробили 3N водним розчином хлориду водню (30мл). Одержану в результаті суміш нагріли при дефлегмації протягом 3 годин, охолодили до температури навколишнього середовища та відрегулювали до рН 5-6 шляхом додання насиченого водного розчину карбонату натрію. Додали етилацетат (100мл), органічний шар відокремили, і водний шар екстрагували етилацетатом (3x50мл). З'єднані органічні шари зневоднили (MgSO₄) та випарили. Осад був очищений шляхом силікагельної хроматографії (гексан: етилацетат 3:1), що дало 1-(4-аміно-3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)етанол (3,1г, 43%): точка плавлення 156-157°C.

Розчин 1-(4-аміно-3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)етанолу (3г, 13мілімоль) у безводному метанолі (60мл) потім при кімнатній температурі в азотному середовищі поступово обробили борогідридом натрію. Після цього додання реакційну суміш перемішали протягом 4 годин, обробили насиченим розчином водного сульфату амонію (50мл) та етилацетатом (100мл). Органічний шар був відокремлений, зневоднений (MgSO₄) та випарений in vacuo. Осад був очищений шляхом силікагельної хроматографії (гексан:етилацетат 3:1), що дало 1-(4-аміно-3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)етанол у вигляді білої твердої речовини (2г, 67%): точка плавлення 136-137°C.

Суміш вищевказаного спирту (0,2г, 0,87мілімоль) та трифосгену у безводному ТГФ (20мл) перемішали при кімнатній температурі під азотом. Через 15 хвилин суміш обробили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30мл) та етилацетатом (40мл). Органічний шар відокремили, зневоднили (MgSO₄) та випарили, що дало 6-(3-фторофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он у вигляді білої твердої речовини (0,18г, 81%): точка плавлення 160-161°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J=8,2, 1,9 Гц), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,13-7,20 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,57 (q, 1H, J=6,6Гц), 1,63 (d, 3H, J=6,6Гц). MS(ESI) m/z 256 [M-H]⁻.

Розчин 6-(3-фторофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону (0,15г, 0,58мілімоль) у толуолі обробили реактивом Лоусона відповідно до процедури, описаної у прикладі 9, що дало 6-(3-фторофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон (0,08г, 50%) у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 173-174°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,27 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J=8,2, 2,0Гц), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,56. (m, 3H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J=8,3Гц), 5,64 (q, 1H, J=6,6Гц); 1,67 (d, 3H, J=6,6Гц); MS (ESI) m/z 272 [M-H]⁻.

Приклад 16

5-(4,4-диметил-2-тіокео-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-4-метилтіофен-2-карбонітрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-4-метилтіофен-2-карбонітрил був

приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з використанням (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 5-бромо-4-метил-2-тіофенкарбонітрилу, у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 195-200°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,2 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J=8,8Гц), 2,28 (s, 3H), 1,64 (s, 6H); MS (APCI) m/z 299 [M+H]⁺; Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄N₂O₂S; C, 64,41, H, 4,75, N, 8,89. Виявлено: C, 64,64, H, 4,62, N, 9,39.

До розчину 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-1,3-бензоксазин-6-іл)-4-метилтіофен-2-карбонітрилу (5г, 16,7мілімоль) у безводному толуолі при кімнатній температурі під азотним покривом додали реактив Лоусона (6г, 14,8мілімоль). Реакційну суміш нагріли при дефлегмації протягом 2 годин, залишили охолоджуватися до кімнатної температури, і розчинник видалили in vacuo. Осад був очищений шляхом силікагельної хроматографії на колонках (ТГФ:гексан 1:3), що дало сполуку, зазначену у заголовку, у вигляді жовтуватої твердої речовини (2,4г, 46%); точка плавлення 211-212 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J=8,3Гц), 2,30 (s, 3H), 1,68 (s, 6H); MS (ESI) m/z 313 [M-H]⁻. Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄N₂O₂S₂; C, 61,12, H, 4,49, N, 8,91. Виявлено: C, 60,91, H, 4,48, N, 8,66.

Приклад 17

Трет-бутил 2-ціано-5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-1-карбоксилат Розчин 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону (5,0г, 20мілімоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (580мг, 0,5мілімоль) у толуолі (200мл) перемішали під потоком азоту протягом 25 хвилин. Поступово до розчину додали 1-трет-бутоксикарбоніпірол-2-боронову кислоту (8,24г, 39мілімоль) в абсолютному етанолі (50мл) та карбонат калію (5,39г, 39мілімоль) у воді (50мл). Суміш нагріли до 80°C протягом 16 годин та залишили охолоджуватися. Реакційну суміш влили у водний насичений розчин бікарбонату натрію (200мл) та екстрагували етилацетатом (3x200мл). Органічні шари були з'єднані, промиті водою (200мл) та розсолем (100мл) і зневоднені сульфатом магнію. Розчин профільтрували, концентрували in vacuo, і осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії на колонках на силікагелі (30% етилацетат/гексан), що дало трет-бутиловий ефір 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-пірол-1-карбоксильної кислоти (4,0г, 58%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, точка плавлення 172-173°C.

До розчину трет-бутилового ефіру 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-пірол-1-карбоксильної кислоти (2,0г, 5,8мілімоль) у ТГФ (безводному, 50мл) при -78°C додали хлоросульфонілізоціанат (0,66мл, 6,7мілімоль). Через 90 хвилин додали N,N-диметилформамід (9мл, 116мілімоль), і реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш влили у воду (50мл), і продукт екстрагували етилацетатом (2x50мл). Органічні шари сполучили, промили розсолем (50мл), зневоднили сульфатом магнію, профільтрували та концентрували in vacuo. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на колонках на силікагелі (30% етилацетат/гексан) дало трет-бутиловий ефір 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-5-ціано-пірол-1-карбоксильної кислоти (1,1 г, 52%) у вигляді білого порошку, точка плавлення 165-167°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 9H), 1,61 (s, 6H), 6,44 (d, 1H, J=3,7Гц), 6,92 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J=1,5Гц), 10,36 (s, 1H); MS (EI) m/z 367 [M]⁺.

До трет-бутилового ефіру 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-5-ціано-пірол-1-карбоксильної кислоти (1,3г, 35мілімоль, 1рівн.) у толуолі (130мл) додали реактив Лоусона (1,58г, 3,9мілімоль, 1,1рівн.), і реакційну суміш нагріли до 80°C протягом 2 годин. Розчинник видалили in vacuo, і осад розчинили в ацетоні/дихлорометані та абсорбували на силікагель. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на колонках (10% етилацетат/гексан) дало продукт (0,51г, 38%) у вигляді жовтих кристалів. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,35 (s, 9H), 1,64 (s, 6H), 6,47 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,07 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,32 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,37 (dd, 1H, J=1,8, 8,1Гц), 7,43 (d, 1H, J=1,8Гц), 12,28 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻=382. Аналогічні обчислення для C₂₀H₂₁N₃O₃S; C, 62,64, H, 5,52, N, 10,96. Виявлено: C, 62,53, H, 5,6, N, 10,87.

Приклад 18

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-2-карбонітрил До розчину трет-бутил-2-ціано-5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-1-карбоксилату (0,5г, 1,3мілімоль, 1рівн.) у ТГФ (5мл) додали NaOEt (0,27г, 3,9мілімоль, 3рівн.) у EtOH (5мл), і реакційну суміш нагріли до 80° протягом 2 годин. Розчинники видалили in vacuo, і осад розподілили між етилацетатом (100мл) та водою (100мл). Шари були відокремлені, і водний шар був екстрагований етилацетатом (100мл). Органічні шари сполучили, промили розсолем (50мл), зневоднили сульфатом магнію, профільтрували та концентрували in vacuo. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на колонках (10% етилацетат/гексан) дало сполуку, зазначену у заголовку (0,27г, 73%), у вигляді коричневого порошку, точка плавлення 261-262°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,68 (s, 6H), 6,72-6,73 (m, 1H), 6,99-7,01 (ш, 1H), 7,06 (d, 1H, J=7,9Гц), 7,66-7,70 (m, 2H), 12,26 (s, 1H), 12,62 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻=282; Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₃N₃O₂S; C, 63,58, H, 4,62, N, 14,83. Виявлено: C, 63,25, H, 4,78, N, 15,11.

Приклад 19

[6-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)піридин-2-іл]ацетонітрил [6-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)піридин-2-іл]ацетонітрил був приготовлений

відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з використанням (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та (6-бромо-2-гаридил)ацетонітрилу (J. Org. Chem. 1988, 53, 786-790), у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 210-212,5 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,68 (s, 6H), 4,27 (s, 2H), 7,00 (d, 1H, J=8,3Гц), 7,34 (d, 1H, J=7,1Гц), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H), 10,42 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻=292; Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₅N₃O₂; С, 69,61, Н, 5,15, N, 14,33. Виявлено: С, 68,49, Н, 5,19, N, 13,74.

До [6-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)ігіридин-2-іл]ацетонітрилу (80мг, 0,27мілімоль, 1рівн.) у р-ксилолі (10мл) додали реактив Лоусона (55мг, 0,14мілімоль, 0,5рівн.), і реакційну суміш нагріли при дефлегмації протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та абсорбували на силікагель. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на колонках (50% етилацетат/гексан) на силікагель дало сполуку, зазначену у заголовку (40мг, 48%), у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 215-217 °С; ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300МГц) δ 1,71 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 7,15 (d, 1H, J=8,3Гц), 7,36 (d, 1H, J=7,3Гц), 7,89-7,99 (m, 2H), 8,04-8,11 (m, 2H), 12,32 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻=308. Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₅N₃O₃; С, 66,00, Н, 4,89, N, 13,58. Виявлено: С, 64,43, Н, 4,65, N, 12,95.

Приклад 20

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбонітрил

Трет-бутиловий ефір

2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)5-ціано-пірол-1-карбоксильної кислоти (1г, 2,7мілімоль) помістили у колбу з круглим дном на 25мл, закупорену гумовою мембраною та оснащену вхідним отвором для азоту та голкою для виходу газів. Підтримувався сильний потік азоту, коли колбу помістили у масляну ванну та нагріли до 160 °С. Через 20 хвилин при цій температурі колбу витягли з масляної ванни та залишили охолоджуватися. Жовтий осад був промитий у колбу більшого розміру з дихлорометаном/етилацетатом та абсорбований на невелику кількість силікагелю. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на колонках на силікагелі (40% етилацетат/гексан) дало 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-2-карбонітрил (340мг, 47%) у вигляді жовтого порошку: точка плавлення 241-242 °С; ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300МГц) δ 1,65 (s, 6H), 6,67 (d, 1H, J=3,9Гц), 6,91 (d, 1H, J=8,3Гц), 6,98 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,61 (dd, 1H, J=1,8, 8,3Гц), 7,65 (d, 1H, J=1,6Гц), 10,32 (s, 1H), 12,54 (bs, 1H); MS (EI) m/z 267 M⁺; Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₃N₃O₂; С, 67,41, Н, 4,90, N, 15,72. Виявлено: С, 67,19, Н, 4,96, N, 15,35.

До розчину 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-2-карбонітрилу (1рівн., 71мг, 0,27мілімоль) у диметилформаміді (0,5мл) додали карбонат калію (5рівн., 0,18г, 0,135мілімоль). Через 10 хвилин додали йодоформ (3рівн., 0,05мл, 0,81мілімоль), і суспензію перемішали протягом 2 годин, влили у воду (5мл), і продукт був екстрагований етилацетатом (3x5мл). Потім шари відокремили, водний шар екстрагували етилацетатом (3x10мл), і з'єднаний органічний шар промили розсолем, зневоднили MgSO₄ та очистили шляхом миттєвої хроматографії на колонках на силікагелі з елюванням з 30% етилацетатом/гексаном, що дало 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбонітрил (30мг, 41%) у вигляді білої речовини: MS (ES) m/z 280 (M-H)⁻; Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₅N₃O₂; С, 68,3, Н, 5,37, N, 14,9. Виявлено: С, 68,4, Н, 5,51, N, 14,6.

До розчину 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбонітрилу (6,0г, 22мілімоль, 1рівн.) у толуолі (600мл) додали реактив Лоусона (5,9г, 15мілімоль, 0,65рівн.), і реакційну суміш нагріли до 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, влили у води (200мл) та екстрагували етилацетатом (2x200мл). Органічні шари були з'єднані, промиті розсолем (50мл), зневоднені сульфатом магнію, профільтровані та концентровані in vacuo. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на колонках (5-10% етилацетат/гексан) дало сполуку, зазначену у заголовку (2,0г, 31%), у вигляді блідо-жовтої твердої речовини: точка плавлення 225-228 °С; ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300МГц) δ 1,67 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 6,37 (dd, 1H, J=0,8, 4,1Гц), 7,04 (dd, 1H, J=0,8, 4,1Гц), 7,13 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 12,30 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻=296; Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₅N₃O₃; С, 64,62, Н, 5,08, N, 14,13. Виявлено: С, 64,7, Н, 5,12, N, 14,17.

Приклад 21

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-2-карботіамід

До 4,4-диметил-6-(5-ціано-1 Н-ігірол-2-іл)-1,4-датідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону (6,0г, 22,5мілімоль) у р-ксилолі (100мл) додали реактив Лоусона (5,9г, 14,6мілімоль, 0,65рівн.), і реакційну суміш нагріли при дефлегмації протягом 3 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, концентрували in vacuo та абсорбували на силікагель. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на колонках (30% етилацетат/гексан) дало сполуку, зазначену у заголовку (1,2г, 17%), у вигляді жовтого порошку: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,69 (s, 6H), 6,65 (dd, 1H, J=2,2, 3,8Гц), 6,98 (dd, 1H, J=2,2, 3,8Гц), 7,03 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,69 (dd, 1H, J=1,6, 8,2Гц), 7,81 (d, 1H, J=1,6Гц), 8,92 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 12,22 (s, 1H); MS (ESI) [M+H]⁺=318, [M-H]⁻=31,6; Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₅N₃O₃S₂; С, 56,76, Н, 4,76, N, 13,24. Виявлено: С, 56,78, Н, 4,87, N, 12,54.

Приклад 22

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)тіофен-3-карбонітрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-3-карбонітрил був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з використанням (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 2-бромо-4-тіофенкарбонітрилу, у

вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 255-260 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=1,1Гц), 7,88-7,87 (d, 1H, J=1,3Гц), 7,63 (d, 1H, J=1,9Гц), 7,56-7,54 (dd, 1H, J=8,0, 2,0Гц), 6,93 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,64 (s, 6H); MS (-ESI) m/z 283 [M-H]⁻.

5 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена подібним прикладу 16 чином з використанням 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-3-карбонітрилу та реактиву Лоусона. Продукт був одержаний у вигляді жовтих кристалів: точка плавлення 258-259 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J=0,9Гц), 7,96 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,11-7,08 (d, 1H, J=8,3Гц), 1,69 (s, 6H); MS (ESI) m/z 299 [M-H]⁻; Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₂N₂OS₂: 1/2 H₂O: C, 58,0, H, 4,24, N, 9,05. Виявлено: C, 58,33, H, 3,85, N, 8,39.

Приклад 23

5-(4,4-дидиетил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-етил-1H-пірол-2-карбонітрил

15 До розчину 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-1H-іпірол-2-карбонітрилу (1,3г, 5мілімоль) у диметилформаміді (25мл) додали карбонат калію (1г, 7,5мілімоль) та йодометан (0,4мл, 5,1мілімоль), і суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш була розтерта в порошок з етилацетатом/водою, і шар етилацетату був відокремлений, зневоднений сульфатом магнію та концентрований in vacuo. Осад був рекристалізований з етилацетату/гексану, що дало 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-етил-1H-пірол-2-карбонітрил (0,4г, 27%): точка плавлення 200-202 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,25 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 4,07 (q, J=7,2Гц, 2H), 6,29 (d, J=4,1Гц, 1H), 7,0 (d, J=8Гц, 1H), 7,05 (d, J=4,1Гц, 1H), 7,34 (m, 2H), 10,42 (s, 1H); MS(ESI) m/z 294 (M-H)⁻.

20 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-етил-1H-пірол-2-карбонітрилу та реактиву Лоусона. Продукт був одержаний у формі білих голок: точка плавлення 212-213 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,25 (t, 3H, J=7Гц), 1,68 (s, 6H), 4,07 (q, J=7Гц, 2H), 6,32 (d, J=3,9Гц, 1H), 7,07 (d, J=3,9Гц, 1H), 7,15 (d, J=9Гц, 1H), 7,42 (ш, 2H), 12,33 (s, 1H); MS(ESI) m/z 310 [M-H]⁻.

Приклад 24

4-(1,2-дигідро-2-тіоксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан-6-іл]-2-тіофенкарбонітрил

30 1-(2-аміно-5-бромо-феніл)циклогексанол був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 1, з використанням 2-аміно-5-бромобензойної кислоти та реактиву Гріньяра, приготовленого з 1,5-дибромопентану, у вигляді чистої олії: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,07 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,03 (dd, 1H, J=8,4, 2,4Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,6Гц), 5,49 (s, 2H, D₂O обмінюваними), 5,00 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 2,01 (d, 2H, J=1,8Гц), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,44-1,61 (m, 4H), 1,16-1,34 (m, 2H); MS (ESI) m/z 270/272 ([M+H]⁺, 98%/100%).

35 6-бромо-спіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1'-циклогексан-2-(1H)-он] був приготовлений з 1-(2-аміно-5-бромо-феніл)циклогексанолу та карбонілдіімідазолу відповідно до процедури, описаної у прикладі 2. Продукт був одержаний у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 208-210 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J=2,2Гц), 7,39 (dd, 1H, J=8,2, 2,2Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,3Гц), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 5H), 1,25-1,35 (m, 1H); MS (APCI) m/z 296 ([M+H]⁺, 68%).

40 Спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронова кислота була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, з використанням 6-бромо-спіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1'-циклогексан]-2-(1H)-ону, у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 223-225 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,92 (s, 2H, D₂O обмінюваний), 7,67 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J=8,0, 1,1Гц), 6,81 (d, 1H, J=7,9Гц), 1,96 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,57-1,88 (m, 7H), 1,24-1,34 (m, 1H); MS (ESI) m/z 262 (M+H)⁺.

45 4-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-2-тіофенкарбонітрил був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 3-бромо-5-ціанотіофену, у вигляді білих кристалів: точка плавлення 230-232 °C; IR (KBr) 2200см⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 6,93-6,91 (d, 1H, J=8,2Гц), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,73-1,64 (m, 5H), 1,38-1,31 (m, 1H); MS (+) APCI m/z 325 (M+H)⁺; Аналогічні обчислення для C₁₈H₁₆N₂O₂SI/4H₂O: C, 65,73, H, 5,06, N, 8,52. Виявлено: C, 65,55, H, 5,06, N, 8,22.

50 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з використанням 4-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-2-тіофенкарбонітрилу, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 225-227 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J=1,47Гц), 7,63 (d, 1H, J=1,47Гц), 7,46 (dd, 1H, J=8,2, 1,91Гц), 7,32 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J=8,19Гц), 2,28-2,29 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 5H), 1,37-1,3 (m, 1H); MS (ES) m/z 339 ([M-H]⁻).

Приклад 25

60 5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксаз-6-іл)-2-фторбензонітрил

3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-4-фторбензонітрил був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронова кислота та 5-бромо-2-фторбензонітрилу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 229-230 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, J=7,39, 2,12Гц), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 297 ([M+H]⁺, 100%); Аналогічні обчислення для

C₁₇H₁₃FN₂O₂: С, 68,91, Н, 4,42, N, 9,45. Виявлено: С, 68,74, Н, 4,83, N, 9,10.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з використанням 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-2-фторобензонітрилу, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 258-259 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,72-7,7 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, J=8,07Гц), 1,7 (s, 6H); LC/MS (ES) m/z 311 ([M+H]⁺, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₃FN₂OS: С, 64,99, Н, 4,24, N, 8,66. Виявлено: С, 64,7, Н, 4,09, N, 8,66.

Приклад 26

6-(5-бромопіридин-3-іл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон
6-(5-бromo-гаридин-3-іл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 3,5-дибромопіридину відповідно до процедури, описаної у прикладі 6, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 211-212 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, J=1,9Гц), 8,66 (d, 1H, J=2,09Гц), 8,40 (t, 1H, J=2,02Гц), 7,72-7,68 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 333 ([M+H]⁺ 100%), 335 ([M+H]⁺ 100%); Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₃BrN₂O₂: С, 54,07, Н, 3,93, N, 8,41. Виявлено: С, 54,15, Н, 3,89, N, 8,31.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з використанням 6-(5-бromo-піридин-3-іл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 252-253 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J=8,8Гц), 1,7 (s, 6H); LC/MS (ES) m/z 320/322 ([M-H]⁻); Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₃BrN₂OS: С, 51,32, Н, 3,79, N, 7,98. Виявлено: С, 50,95, Н, 3,56, N, 7,72.

Приклад 27

6-(3-хлоро-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон
6-(3-хлоро-5-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бейзоксин-6-іл)боронової кислоти та 1-бromo-3-хлоро-5-фторобензолу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 193-194 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J=8,72Гц), 1,7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 306 ([M+H]⁺, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₃ClFNO₂: С, 62,86, Н, 4,29, N, 4,58. Виявлено: С, 62,98, Н, 4,1, N, 4,6.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-хлоро-5-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону: точка плавлення 204-205 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (bs, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J=8,23Гц), 1,9 (s, 6H); LC/MS (ES) m/z 320/322 ([M-H]⁻).

Приклад 28

6-(3-бromo-5-метилфеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон
6-(3-бromo-5-метил-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з використанням (4,4-диметил-1,4-дигідро-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 3,5-дибромотолуолу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 231-233 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J=8,67Гц), 2,37 (s, 3H), 1,67 (s, 6H); MS (ESI) m/z 344/346 ([M-H]⁻, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₆BrNO₂: С, 58,98, Н, 4,66, N, 4,05. Виявлено: С, 58,82, Н, 4,62, N, 3,94.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з використанням 6-(3-бromo-5-метил-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 183-184 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,8 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 4H), 6,97 (d, 1H, J=8,2Гц), 2,4 (s, 3H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 360/362 ([M-H]⁻).

Приклад 29

6-(3-бromo-5-трифторометоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон
6-(3-бromo-5-трифторометокси-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з використанням (4,4-диметил-1,4-дигідро-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 1,3-дибromo-5-трифторометоксибензолу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 214-216 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J=8,0Гц), 1,68 (s, 6H); MS (ESI) m/z 414 ([M-H]⁻, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₃BrF₃NO₂: С, 49,06, Н, 3,15, N, 3,37. Виявлено: С, 49,16, Н, 3,05, N, 3,30.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-бromo-5-трифторометокси-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 192-193 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,4 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,96 (d, 1H, J=8,22Гц), 1,9 (s, 6H); MS (ES) m/z 431/433 ([M-H]⁻).

Приклад 30

3-(1,2-дигідро-2-тіоксопіро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан-6-іл]-5-фторобензонітрил
3-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-5-фторобензонітрил був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, із спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 3-бromo-5-фторобензонітрилу, у вигляді білого порошку: точка плавлення 250-253 °С; IR (KBr) 2220см⁻¹; ¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, J=10,6Гц), 7,80-7,7 (m, 3H), 6,98-6,95 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,99-1,97 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 6H), 1,37-1,33 (m, 1H). MS (EI) m/z 336 (M⁺), 100%); Аналогічні обчислення для C₂₀H₁₇FN₂O₂H₂O: C, 67,78, H, 5,40, N, 7,90. Виявлено: C, 67,9, H, 4,93, N, 7,67.

5 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з використанням 3-(1,2-дигідро-2-оксогіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-5-фторобензонітрилу: точка плавлення 235-237 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J=8,8Гц), 2,3-1,26 (m, 10H); MS (ES) m/z 351 ([M-H]⁻).

Приклад 31

10 3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-метилбензонітрил
3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-5-метил-бензонітрил був приготовлений з (4,4-диметил-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 3-бромо-5-метилбензонітрилу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 256-258 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, 15 J=8,11Гц), 2,42 (s, 3H), 1,68 (s, 6H). MS (APCI) m/z 293 ([M+H]⁺, 100%); Аналогічні обчислення для C₁₈H₁₆N₂O₂: C, 73,96, H, 5,52, N, 9,58. Виявлено: C, 73,26, H, 5,46, N, 9,24.

20 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-ціано-5-метил-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону: точка плавлення 230-231 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,1 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J=8,2Гц), 2,5 (s, 3H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 307 ([M-H]⁻).

Приклад 32

25 6-(3,5-дихлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-іон
6-(3,5-дихлоро-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону та 3,5-дихлорофенілборонової кислоти відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 245-246 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,56 (bs, 1H), 6,96 (d, 1H, J=7,98Гц), 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/z 321 ([M+H]⁺, 40%); аналогічні обчислення для C₁₆H₁₃Cl₂NO₂: C, 59,32, H, 4,11, N, 4,32. Виявлено: C, 59,13, H, 4,29, N, 4,17.

30 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3,5-дихлоро-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону: точка плавлення 206-208 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,5 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,3-7,29 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J=8,23), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 336/338 ([M-H]⁻).

Приклад 33

35 WAY-164904; 5-(4,4-диметил-1,2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)ізофталонітрил
5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-ізофталонітрил був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 5-бромоізофталонітрилу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 288-289 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,40 (d, 1H, J=0,77Гц), 7,80-7,75 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J=8,2Гц), 40 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/z 303 ([M]⁺, 20%); аналогічні обчислення для C₁₈H₁₃N₃O₂ 1,65 H₂O: C, 64,92, H, 4,93, N, 12,62. Виявлено: C, 64,74, H, 4,69, N, 12,32.

45 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-ізофталонітрилу: точка плавлення 240-242 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,4 (s, 1H), 8,03 (d, 2H, J=1,25Гц), 7,92 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J=8,22, 1,89Гц), 7,33 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,24Гц), 1,84 (s, 6H); MS (ES) m/z 318 ([M-H]⁻).

Приклад 34

50 5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-2-фуронітрил
5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-фуран-2-карбонітрил був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з використанням з 2-бромо-5-ціанофурану (1,0г, 5,6мілімоль) (J. Med. Chem. (1997), 40(23), 3804-3819) та (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти (1,8г, 8,18мілімоль) у вигляді білої твердої речовини (0,39г, 1,45мілімоль, 17%): точка плавлення 257-260 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,19 (d, 1H, J=3,8Гц), 6,98 (d, 1H, J=8,9Гц), 1,66 (s, 6H); MS ((+)-APCI) m/z - 269 (M+H)⁺.

55 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з використанням 5-(1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-2-фуранкарбонітрилу: точка плавлення 200 °C (розкладається); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,1 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J=8,26, 1,68Гц), 7,53 (d, 1H, J=1,59Гц), 7,19 (d, 1H, J=3,7Гц), 6,89 (d, 1H, J=8,31Гц), 6,71 (d, 1H, J=3,72Гц), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 283 ([M-H]⁻).

Приклад 35

60 4,4-диетил-6-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-іон
4,4-диетил-6-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з 4,4-диетил-6-йодо-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону та 3-нітрофенілборонової кислоти відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 193-194 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 8,38 (t, 1H, J=1,9Гц), 8,20 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,61 (t, 1H, 65 J=8,0Гц), 7,50 (dd, 1H, J=8,2, 2,0Гц), 7,23 (d, 1H, J=1,7Гц), 6,99 (d, 1H, J=8,3Гц), 2,09 (q, 4H, J=7,4Гц),

0,96 (t, 6H, J=8,3Гц); MS (EI) m/z 325 ([M-H]⁻, 100%). Аналогічні обчислення для C₁₈H₁₈N₂O₄ 0,3 H₂O: C, 65,17, H, 5,65, N, 8,44. Виявлено: C, 65,31, H, 5,60, N, 8,10.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 4,4-диетил-6-(3-нітро-феніл)-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 180-181 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,1 (s, 1H), 8,38 (t, 1H, J=1,94Гц), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, J=7,99Гц), 7,55 (dd, 1H, J=8,24, 1,89Гц), 7,25 (d, 1H, J=1,71Гц), 6,93 (d, 1H, J=8,25Гц), 2,2-2,03 (m, 4H), 0,96 (t, 6H, J=7,33Гц); MS (ES) m/z 341 ([M-H]⁻).

Приклад 36

6-(3-хлорофеніл)-4-метил-4-феніл-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

Суміш 2-аміно-5-бромо-N-метокси-N-метилбензаміду (7,78г, 30мілімоль), 3-хлорофенілборонової кислоти (5,63г, 36мілімоль), тетра-кіс(трифенілфосфін)паладію (0) (1,73г, 1,5мілімоль) та карбонату натрію (7,63г, 72мілімоль) у суміші диметилетаноламіну та води (150мл/30мл) була дегазована, щоб видалити кисень, та нагріта до 85°C під азотом протягом 3 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та обробили розсоллом (30мл) та етилацетатом (100мл). Органічний шар був відокремлений, і водний шар був екстрагований етилацетатом (3x40мл). З'єднані органічні шари були промиті розсоллом та зневоднені MgSO₄. Після видалення розчинника осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель, гексан:етилацетат/1:1), що дало 5-(3-хлорофеніл)-N-метокси-N-метилбензамід у вигляді коричневої олії (5г, 57%). До розчину цього бензаміду (5г, 17,2мілімоль) у безводному ТГФ додали крапельним чином розчин метиллітію в ефірі (1,4М, 28,6мл, 40мл) при -78°C під азотом. Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш обробили насиченим водним розчином хлориду амонію (50мл) при -78°C. Додали етилацетат (100мл), органічний шар відокремили, і водний шар екстрагували етилацетатом (3x20мл). З'єднані органічні шари промили (розсоллом) та зневоднили (MgSO₄). Після видалення розчинника осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель, гексан: етилацетат/2:1), що дало 1-(4-аміно-3'-хлоробіфеніл-3-іл)-етанон у вигляді жовтої твердої речовини (2г, 47%): точка плавлення 89-90 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,51 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 3H), 6,73 (d, 1H, J=8,6Гц), 6,38 (br, 2H), 2,65 (s, 3H); MS (EI) m/z 268 ([M+Na]⁺, 60%). Аналогічні обчислення для C₁₄H₁₂ClNO: C, 68,44, H, 4,92, N, 5,70. Виявлено: C, 68,40, H, 4,89, N, 5,61.

6-(3-хлорофеніл)-4-метил-4-феніл-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з 1-(4-аміно-3'-хлоробіфеніл-3-іл)-етанону (0,2г, 0,82мілімоль) та броміду фенілмагнію, після чого було оброблення N,N-карбонілдімідазолом у ТГФ, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 179-180°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 9H), 6,92 (d, 1H, J=8,4Гц), 2,12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 348 ([M-H]⁻, 100%). Аналогічні обчислення для C₂₁H₁₆ClNO₂: C, 72,10, H, 4,61, N, 4,00. Виявлено: C, 71,72, H, 4,86, N, 3,91.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-хлорофеніл)-4-метил-4-феніл-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 202-203 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,9 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,49-7,30 (m, 9H), 6,91 (d, 1H, J=8,19Гц), 2,2 (s, 3H); MS (ES) m/z 364 ([M-H]⁻).

Приклад 37

4-аліл-6-(3-хлорофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

До розчину 1-(4-аміно-3'-хлоробіфеніл-3-іл)-етанону (0,2г, 0,82мілімоль) у безводному ТГФ (10мл) додали розчин бромід алілмагнію в ефірі (1,0М, 3мл, 3мілімоль) при 0°C під азотом. Реакційну суміш повільно нагріли до температури навколишнього середовища та перемішали під азотом протягом 1 години. Додали насичений водний розчин хлориду амонію (10мл), а потім - етилацетат (50мл). Органічний шар відокремили, і водний шар екстрагували етилацетатом (3x10мл). З'єднані органічні шари промили розсоллом та зневоднили MgSO₄. Після видалення розчинника осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель, гексан:етилацетат/3:1), що дало проміжну сполуку амінокарбінолу, яка була використана на наступному етапі без подальшого очищення.

До розчину вищевказаного амінокарбінолу у безводному ТГФ додали N,N-карбонілдімідазол (0,38г, 2,3мілімоль) при температурі навколишнього середовища під азотом. Реакційний розчин нагріли при 55°C протягом 12 годин, а потім охолодили до кімнатної температури. Розчинник був видалений in vacuo, і осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель, гексан: етилацетат/2:1), що дало 4-аліл-6-(3-хлорофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он у вигляді білої твердої речовини (130мг, 52%): точка плавлення 128-129°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J=8,2, 1,9Гц), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, J=1,6Гц), 6,92 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,70-5,85 (m, 1H), 5,17 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,79 (s, 3H); MS (ESI) m/z 314 ([M+H]⁺, 40%). Аналогічні обчислення для C₁₈H₁₆ClNO₂: C, 68,90, H, 5,14, N, 4,46. Виявлено: C, 68,90, H, 5,18, N, 4,43.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 4-аліл-6-(3-хлоро-феніл)-4-метил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону: точка плавлення 150-151°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,9 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J=8,22Гц), 5,81-5,72 (m, 1H), 5,19-5,13 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 1,82 (s, 3H); MS (ES) m/z 328 ([M-H]⁻).

Приклад 38

3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)бензонітрил

3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрил був приготовлений з 1-(4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 1-бромо-3-хлоробензонітрилу

відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 256-257°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, $J=8,09\text{Гц}$), 1,7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 311 ($[\text{M-H}]^-$, 100%). Аналогічні обчислення для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 65,29, H, 4,19, N, 8,96. Виявлено: C, 65,25, H, 3,92, N, 8,71.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрилу: точка плавлення 249-251 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,7 (s, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J=8,24, 1,86\text{Гц}$), 7,3 (d, 1H, $J=1,73\text{Гц}$), 7,01 (d, 1H, $J=8,24\text{Гц}$), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 3211229 ($[\text{M-H}]^-$).

Приклад 39

6-(3,5-дифторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3,5-дифторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з (4,4-диметил-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 1-бромо-3,5-дифторобензолу, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 218-219 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,49 (d, 2H, $J=7,73\text{Гц}$), 7,19 (t, 1H, $J=9,29\text{Гц}$), 6,96 (d, 1H, $J=8,88\text{Гц}$), 1,7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 290 ($[\text{M+H}]^+$, 100%). Аналогічні обчислення для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 66,43, H, 4,53, N, 4,84. Виявлено: C, 66,01, H, 4,46, N, 4,67.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3,5-дифторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону: точка плавлення 224-225°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,7 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J=8,16, 1,74\text{Гц}$), 7,31 (d, 1H, $J=1,66\text{Гц}$), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, $J=8,23\text{Гц}$), 6,85-6,78 (m, 1H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 304 ($[\text{M-H}]^-$).

Приклад 40

6-(3-фторо-5-метоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3-фторо-5-метокси-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 3-бромо-5-фтороанізоли відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 181-182 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,97-6,94 (d, 1H, $J=8,89\text{Гц}$), 6,80 (dt, 1H, $J=10,95, 2,12\text{Гц}$), 3,8 (s, 3H), 1,7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 302 ($[\text{M+H}]^+$, 100%). Аналогічні обчислення для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ $0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 67,36, H, 5,39, N, 4,62. Виявлено: C, 67,11, H, 5,44, N, 4,48.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-фторо-5-метокси-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 170-171 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,2 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J=8,18, 1,84\text{Гц}$), 7,32 (d, 1H, $J=1,66\text{Гц}$), 6,91 (d, 1H, $J=8,23\text{Гц}$), 6,84 (d, 1H, $J=2,11\text{Гц}$), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 316 ($[\text{M-H}]^-$).

Приклад 41

3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-метоксибензонітрил

Суміш (4,4-диметил-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти (4,2г, 19,0мілімоль), 3-ціано-5-метоксибензилтрифлату (5,1г, 19,0мілімоль), тетракіс(трифетлфосфін)-паладію (0) (1,1г, 0,95мілімоль), карбонату натрію (4,0г, 38,0мілімоль), броміду літію (5г, 57мілімоль) у диметилетаноламіні (50мл) і воді (25мл) під покривом азоту перемішували протягом 15 хвилин при 50°C. Потім цей розчин нагріли до 85°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і додали етилацетат (100мл).

Органічні шари двічі промили водним хлоридом амонію (100мл) і один раз розсолем (100мл), зневоднили сульфатом магнію та концентрували. Очищення шляхом хроматографії (сілікагель, 40% етилацетат/гексан) дало 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-5-метокси-бензонітрил у вигляді білої твердої речовини (0,69г, 53%): точка плавлення 254-255 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,55 (bs, 1H), 7,4 (bs, 1H), 6,99 (d, 1H, $J=7,94\text{Гц}$), 3,88 (s, 3H), 1,67 (s, 6H); MS (EI) m/z 308 ($[\text{M+H}]^+$, 30%). Аналогічні обчислення для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68,13, H, 5,40, N, 8,83. Виявлено: C, 68,03, H, 5,22, N, 8,46.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-5-метокси-бензонітрилу, у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 201-202 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,1 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J=8,16, 1,8\text{Гц}$), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J=1,69\text{Гц}$), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 3,9 (s, 3H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 323 ($[\text{M-H}]^-$).

Приклад 42

6-(3-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он 1-бромо-3-фторобензолу відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, у вигляді світло-жовтої твердої речовини: точка плавлення 181-182 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,62-7,44 (m, 5H), 7,16 (t, 1H, $J=2,22\text{Гц}$), 6,97 (d, 1H, $J=8,83$), 1,67 (s, 6H); MS (EI) m/z 271 ($[\text{M+H}]^+$, 40%). Аналогічні обчислення для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$: C, 69,91, H, 5,3, N, 5,1. Виявлено: C, 70,0, H, 5,32, N, 4,92.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з

використанням 6-(3-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 194-195 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,9 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J=8,15, 1,73Гц), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, J=8,21Гц), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 286 ([M-H]⁻).

Приклад 43

6-(3-фторо-5-(трифторометил)феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3-фторо-5-трифторометил-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 1-бромо-5-трифторометилбензолу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 207-208 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,94-7,9 (m, 2H), 7,73-7,7 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J=8,58Гц), 6,99 (d, 1H, J=8,68Гц), 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/z 339 ([M⁺], 60%). Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₃F₄N₂O₂: C, 60,18, H, 3,86, N, 4,13. Виявлено: C, 59,9, H, 3,99, N, 4,06.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-фторо-5-трифторометил-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 204-206 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,2 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H, J=8,14, 1,97Гц), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J=8,14Гц), 1,83 (s, 6H); MS (ES) m/z 354 ([M-H]⁻).

Приклад 44

6-(2-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(2-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 1-бромо-2-фторобензолу, у вигляді білуватих кристалів: точка плавлення 164-165 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 6,98 (d, 1H, J=8,7Гц), 1,64 (s, 6H).

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(2-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 171-173 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 7,5-7,13 (m, 6H), 6,88 (d, 1H, J=8,14Гц), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 286 ([M-H]⁻).

Приклад 45

6-(3,4-дифторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3,4-дифторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 1-бромо-3,4-дифторобензолу, у вигляді білуватих кристалів: точка плавлення 207-208 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,40-7,63 (m, 4H), 6,95 (d, 1H, J=8,9Гц), 1,62 (s, 6H).

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3,4-дифторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 209-211 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,94 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J=8,35, 1,98Гц), 7,36-7,22 (m, 4H), 6,87 (d, 1H, J=8,35Гц), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 304 ([M-H]⁻).

Приклад 46

6-(4-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(4-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 1-бромо-4-фторобензолу, у вигляді білуватих кристалів: точка плавлення 232-233 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J=8,9Гц), 1,63 (s, 6H).

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(4-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 221-223 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 7,5-7,44 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J=8,14Гц), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 286 ([M-H]⁻).

Приклад 47

3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-4-фторобензонітрил

3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-4-фторобензонітрил був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 5-бромо-2-фторобензонітрилу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 229-230 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, J=7,39, 2,12Гц), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 297 ([M+H]⁺, 100%). Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₃FN₂O₂: C, 68,91, H, 4,42, N, 9,45. Виявлено: C, 68,74, H, 4,83, N, 9,10.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-4-фторобензонітрилу, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 250-251 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J=8,34, 2,19Гц), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,9 (d, 1H, J=8,34Гц), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 311 ([M-H]⁻).

Приклад 48

6-(2,3-дифторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(2,3-дифторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений відповідно до

процедури, описаної у прикладі 5, з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 2,3-дифторобензилтрифлату, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 166-167 °С; ¹Н-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 7,0 (m, 1H), 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/z 289 ([M+H]⁺); аналогічні обчислення для C₁₆H₁₃F₂NO₂: С, 66,43, Н, 4,53, N, 4,84. Виявлено: С, 66,15, Н, 4,37, N, 4,64.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(2,3-дифторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 197-198 °С; ¹Н-NMR (CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,2-7,13 (m, 3H), 6,9 (d, 1H, J=8,14Гц), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 304 ([M-H]⁻).

Приклад 49

3-(8-бромо-4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-фторобензонітрил

До суміші 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-фторобензонітрилу (0,5г, 1,7мілімоль) та ацетату натрію (0,2г, 2,4мілімоль) в оцтовій кислоті (5мл) при кімнатній температурі під азотом додали бром (0,12мл, 2,34мілімоль). Реакційну суміш перемішали протягом 20 годин, а потім влили у суміш води з льодом (30мл). Осад зібрали на фільтр та промили водою (3х5мл), що дало 3-(8-бромо-4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-фторобензонітрил у вигляді білуватої твердої речовини (0,48г, 75%): точка плавлення 216-217 °С; ¹Н-NMR (DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=1,6Гц), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J=1,8Гц), 1,66 (s, 6H); MS (ESI) m/z 373, 375 [M-H]⁻.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 3-(8-бромо-4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-фторобензонітрилу: точка плавлення 219-220 °С; ¹Н-NMR (CDCl₃) δ 9,05 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J=1,98Гц), 7,6 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,4-7,36 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 304 ([M-H]⁻).

Приклад 50

4,4-диметил-6-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон

4,4-диметил-6-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з 6-йодо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону та 3-нітрофенілборонової кислоти відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, у вигляді жовтуватої твердої речовини: точка плавлення 244-245 °С; ¹Н-NMR (DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 8,47 (s, 1H), 8,14-8,20 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,68 (s, 6H); MS (EI) m/z 297 ([M-H]⁻, 100%). Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄N₂O₄: С, 64,42, Н, 4,73, N, 9,39. Виявлено: С, 63,93, Н, 4,91, N, 8,71.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 4,4-диметил-6-(3-нітро-феніл)-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 224-226 °С; ¹Н-NMR (CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, J=7,97Гц), 7,57 (dd, 1H, J=8,21, 1,3Гц), 7,40 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J=8,22Гц), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 313 ([M-H]⁻).

Приклад 51

6-(3-хлорофеніл)-4,4-диетил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3-хлорофеніл)-4,4-диетил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з 4,4-диетил-6-йодо-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону та 3-хлорофенілборонової кислоти відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 150-151 °С; ¹Н-NMR (CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,50 (s, 1H), 7,31-7,44 (m, 4H), 7,16 (d, 1H, J=1,5Гц), 6,89 (d, 1H, J=8,2Гц), 2,03 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, J=7,4Гц); MS (EI) m/z 315 (M⁺, 53%). Аналогічні обчислення для C₁₈H₁₈ClNO₂: С, 68,46, Н, 5,75, N, 4,44. Виявлено: С, 68,16, Н, 5,81, N, 4,32.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-хлоро-феніл)-4,4-диетил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 148-150 °С; ¹Н-NMR (CDCl₃) δ 9,27 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, J=1,64Гц), 6,94 (d, 1H, J=8,22Гц), 2,18-2,01 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, J=7,33Гц); MS (ES) m/z 303/332 ([M-H]⁻).

Приклад 52

6-(3-метоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3-метокси-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо [д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, з 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону та 3-метоксифенілборонової кислоти, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 164-165 °С; ¹Н-NMR (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J=7,89Гц), 7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J=8,88Гц), 6,91 (dd, 1H, J=8,13, 2,35Гц), 3,8 (s, 3H), 1,7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 284 ([M+H]⁺, 30%). Аналогічні обчислення для C₁₇H₁₇NO₃: С, 72,07, Н, 6,05, N, 4,94. Виявлено: С, 70,58, Н, 5,73, N, 4,67.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-метокси-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 142-143 °С; ¹Н-NMR (CDCl₃) δ 8,96 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J=8,2, 1,84Гц), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J=2,21Гц), 6,90 (dd, 1H, J=8,09, 2,46Гц), 6,87 (d, 1H, J=8,2Гц), 3,87 (s, 3H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 298 ([M-H]⁻).

Приклад 53

6-(2-хлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(2-хлоро-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 4, з 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону та 2-хлорофенілборонової кислоти, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 181-182 °С; MS (ESI) m/z 288 ([M+H]⁺, 70%). Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄ClNO₂: С, 66,79, Н, 4,90, N, 4,87. Виявлено: С, 66,78, Н, 4,82, N, 4,55.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(2-хлоро-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 171-172 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 6,87 (d, 1H, J=8,14Гц), 1,79 (s, 6H); MS (ES) m/z 302/304 ([M-H]⁻).

Приклад 54

4-бензил-6-(3-хлорофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

Суміш 1-(4-аміно-3'-хлоро-біфеніл-3-іл)-1-бензил-етанолу (виготовленого з

1-(4-аміно-3'-хлоро-біфеніл-3-іл)-етанону та броміду бензилмагнію відповідно до процедури, описаної вище, 0,14г, 0,42мілімоль) та трифосгену (0,04г, 0,14мілімоль) у безводному ТГФ (10мл) перемішали під покривом азоту протягом 10 хвилин. ТГФ видалили, і осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель, 35% етилацетат/гексан), що дало 4-бензил-6-(3-хлоро-феніл)-4-метил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он (0,045г, 30%) у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 187-188 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,1 (s, 1H), 7,70 (t, 1H, J=2,3Гц), 7,6 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, J=8,0Гц), 7,38 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,22-7,17 (m, 3H), 7,06-7,0 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J=9,14Гц), 3,24 (d, 1H, J=14,3Гц), 3,06 (d, 1H, J=14,3Гц), 1,68 (s, 3H); MS (ESI) m/z 364 ([M+H]⁺, 100%). Аналогічні обчислення для C₂₂H₁₈ClNO₂: С, 72,63, Н, 4,99, N, 3,85. Виявлено: С, 71,82, Н, 5,09, N, 3,58.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 4-бензил-6-(3-хлоро-феніл)-4-метил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J=8,03, 1,83Гц), 7,38-7,22 (m, 7H), 7,04-6,97 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, J=8,22Гц), 3,22 (s, 2H), 1,86 (s, 3H); MS (ES) m/z 378/380 ([M-H]⁻).

Приклад 55

6-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-тіон

6-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 1,3-дибромо-5-фторобензолу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 182-183 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 7,78 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J=8,3, 1,8Гц), 6,96 (d, 1H, J=8,5Гц), 1,69 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ 112,46 (m, 1F); MS (CI) m/z 352 ([M+H]⁺, 78%), 350 ([M+H]⁺, 75%); аналогічні обчислення для C₁₆H₁₃BrFNO₂: С, 54,88, Н, 3,74, N, 4,00. Виявлено: С, 54,83, Н, 3,82, N, 3,95.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 221-222 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=1,71Гц), 7,24 (t, 1H, J=2,07Гц), 7,17 (dt, 1H, J=9,54, 1,99Гц), 6,93 (d, 1H, J=8,25Гц), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 364/366 ([M-H]⁻).

Приклад 56

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)тіофен-2-карбонітрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-2-карбонітрил був приготовлений відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, з використанням 5-бромо-2-тіофенкарбонітрилу та (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти, у вигляді білуватої твердої речовини: точка плавлення 264-266 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=7,9Гц), 7,60-7,66 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,65 (s, 6H); MS (APCI) m/z 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺. Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₂N₂O₂S: С, 63,36, Н, 4,25, N, 9,85. Виявлено: С, 63,01, Н, 4,36, N, 9,39.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-2-карбонітрилу, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 242-244 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J=3,89Гц), 7,54 (dd, 1H, J=8,23, 1,56Гц), 7,35 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, J=3,89Гц), 6,88 (d, 1H, J=8,26Гц), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 299 ([M-H]⁻).

Приклад 57

3-фторо-5-(8-фторо-4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3Л-бензоксазин-6-іл)бензонітрил

N-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-фторобензойна кислота (Takagishi et al. Synlett 4, 360-2 (1992); точка плавлення 159-161 °С) була захищена з використанням трифторооцтової кислоти з одержанням о-амінобензойної кислоти, яку потім обробили бромідом метил магнію з одержанням о-амінодиметилкарбінолу. о-амінодиметилкарбінол (2,23г, 13,2мілімоль) обробили 1,1-карбонілдіімідазолом (2,8г, 17,2мілімоль) у ТГФ (20мл) при 50 °С протягом 12 годин. Потім розчин охолодили до кімнатної температури, і додали етилацетат (100мл). Органічний шар промили 10% водним розчином HCl (2x25мл), зневоднили (MgSO₄) та концентрували. Осад був очищений шляхом хроматографії (силікагель, 10% етилацетат/гексан), що дало 8-фторо-4,4-диметил-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он у вигляді білої твердої речовини (1,3г, 50%): точка

плавлення 127-128 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 1,6 (s, 6H); MS (APCI) m/z 196 ([M+H]⁺, 100%). Аналогічні обчислення для C₁₀H₁₀FNO₂: C, 61,53, H, 5,16, N, 7,18. Виявлено: C, 61,27, H, 5,37, N, 7,02.

5 8-фторо-(1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронова кислота була приготовлена з 6-бromo-8-фторо-4,4-диметил-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону з використанням процедури, описаної у прикладі 4.

3-фторо-5-(8-фторо-4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрил був приготовлений з 8-фторо-(1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 5-бromo-3-фторобензонітрилу відповідно до процедури, описаної у прикладі 5, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 256-257 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,5 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,06 (dt, 1H, J=10,48, 2,16Гц), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H, J=11,89, 1,81Гц), 7,63 (s, 1H), 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/z 314 ([M⁺], 60%).

10 15 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, з використанням 3-фторо-5-(8-фторо-4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрилу, у вигляді жовтої твердої речовини: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (dt, 1H, J=9,25, 2,0 Гц), 7,39 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 1,8 (s, 6H).

Приклад 58

3-(1,2-дигідро-2-тіоксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан-1-6-іл)бензонітрил 3-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-бензонітрил був приготовлений відповідно до Процедури В із спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 3-бромобензонітрилу, у вигляді жовто-коричневого порошку: точка плавлення 245-247 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,78 (d, 1H, J=7,7Гц), 7,68-7,61 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J=8,2Гц), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,75-1,64 (m, 5H), 1,40-1,32 (m, 1H); MS (EI) m/z 318 [M⁺]; аналогічні обчислення для C₂₀H₁₈N₂O₂ 1/2 H₂O: C, 73,38, H, 5,85, N, 8,56. Виявлено: C, 73,86, H, 5,81, N, 8,22.

25 30 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 3-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-бензонітрилу, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 222-224 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,77 (dt, 1H, J=7,79, 1,35Гц), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J=7,77Гц), 7,48 (dd, 1H, J=8,2, 1,93Гц), 7,35 (d, 1H, J=1,78Гц), 6,91 (d, 1H, J=8,2Гц), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,39-1,24 (m, 2H); MS (ES) m/z 333 ([M-H]⁻).

Приклад 59

5-(1,2-дигідро-2-тіоксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-4-метил-2-тіофенкарбонітрил 5-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-4-метил-2-тіофенілкарбонітрил був приготовлений відповідно до Процедури В із спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 2-бromo-3-метил-5-ціанотіофену, у вигляді білого порошку: точка плавлення 200-203 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,0 (d, 1H, J=8,8Гц), 2,27 (s, 3H), 2,00-1,62 (m, 9H), 1,42-1,23 (m, 1H); MS (EI) m/z 338 [M⁺]; аналогічні обчислення для C₁₉H₁₈N₂O₂S: C, 67,43, H, 5,36, N, 8,28. Виявлено: C, 67,12, H, 5,45, N, 8,05.

40 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з

5-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-4-метил-2-тіофенкарбонітрилу, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 199-201 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J=8,17, 1,9Гц), 7,23 (d, 1H, J=1,7Гц), 6,87 (d, 1H, J=8,18Гц), 2,3 (s, 3H), 2,05-1,70 (m, 7H), 1,36-1,25 (m, 3H); MS (ES) m/z 353 ([M-H]⁻).

Приклад 60

5-(1,2-дигідро-2-тіоксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан-1-6-іл)-2-тіофенкарбонітрил 5-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-2-тіофенкарбонітрил був приготовлений відповідно до Процедури В із спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 2-бromo-5-ціанотіофену, у вигляді жовто-коричневого порошку: точка плавлення 243-245 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 7,98-7,97 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,67-7,60 (m, 3H), 6,97-6,94 (d, 1H, J=8,3Гц), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 5H), 1,45-1,21 (m, 1H); MS (EI) m/z 324 (M⁺). Аналогічні обчислення для C₁₈H₁₆N₂O₂S 1/2 H₂O: C, 65,08, H, 5,04, N, 8,18. Виявлено: C, 64,84, H, 5,09, N, 8,40.

55 60 Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 5-(1,2-дигідро-2-оксопіро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-2-тіофенкарбонітрилу, у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 232-233 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,6 (d, 1H, J=3,93Гц), 7,36 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J=8,25Гц), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,38-1,33 (m, 2H); MS (ES) m/z 339 ([M-H]⁻).

Приклад 61

6-(3-хлоро-4-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-іон 6-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону був приготовлений з 6-бromo-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону та 1-бromo-3-хлоро-4-фторобензолу відповідно до

Процедури А у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 211-212 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J=7,13, 2,19Гц), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,49 (t, 1H, J=8,95Гц), 6,96 (d, 1H, J=8,01Гц), 1,67 (s, 6H); MS (EI) m/z 305 ([M+H]⁺, 20%). Аналогічні обчислення для C₁₆H₁₃ClFNO₂: C, 62,86, H, 4,29, N, 4,58. Виявлено: C, 62,52, H, 4,45, N, 4,42.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 6-(3-хлоро-4-фторо-феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону, у вигляді білої твердої речовини: точка плавлення 196-197 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,29 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J=6,89, 2,28Гц), 7,45 (dd, 1H, J=8,21, 1,91Гц), 7,41-7,27 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J=8,66Гц), 6,92 (d, 1H, J=8,22Гц), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 320 ([M-H]⁻).

Приклад 62

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-пропілтіофен-2-карбонітрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-4-и-пропіл-тіофен-2-карбонітрил був приготовлений відповідно до Процедури В із спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 2-бromo-3-n-протл-5-тіофенкарбонітрилу. Білі кристали: точка плавлення 160-162 °С; IR (KBr) 2220см⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J=8,7Гц), 2,59-2,48 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 0,85 (t, 3H, J=7,3Гц). MS (-ESI) m/z [M-H]⁻ 325; аналогічні обчислення для C₁₈H₁₈N₂O₂S % H₂O: C, 63,60, H, 5,78, N, 8,24. Виявлено: C, 63,48, H, 5,59, N, 8,04.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-4-пропіл-тіофен-2-карбонітрилу. Жовта тверда речовина: точка плавлення 174-175 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,43 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J=8,17, 1,8Гц), 7,19 (d, 1H, J=1,62Гц), 6,95 (d, 1H, J=8,18Гц), 2,56 (t, 2H, J=7,53Гц), 1,79 (s, 6H), 1,60 (m, 2H, J=7,56Гц), 0,92 (t, 3H, J=7,3Гц); MS (ES) m/z 341 ([M-H]⁻).

Приклад 63

4-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)-2-фуронітрил

4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-фуран-2-карбонітрил був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 4-бromo-2-фуранкарбонітрилу відповідно до Процедури В. Білувата тверда речовина: точка плавлення 255-256 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H, D₂O обмінюваний), 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J=8,3, 1,5Гц), 6,92 (d, 1H, J=8,2Гц), 1,65 (s, 6H); MS (ESI) m/z 269 (M+H, 72%). Аналогічні обчислення для C₁₅H₁₂N₂O₃: C, 67,16, H, 4,51, N, 10,44. Виявлено: C, 67,14, H, 4,59, N, 10,07.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-фуран-2-карбонітрилу. Білувата тверда речовина: точка плавлення 214-216 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J=8,2, 1,87Гц), 7,35 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J=8,2Гц), 1,79 (s, 6H); MS (ES) m/z 283 ([M-H]⁻).

Приклад 64

4-бутил-5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)тіофен-2-карбонітрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-4-n-бутил-тіофен-2-карбонітрил був приготовлений відповідно до Процедури В із спіро-(4,1'-циклогексан-1,4-дигідро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронової кислоти та 2-бromo-3-n-бутил-5-тіофенкарбонітрилу. Білі кристали: точка плавлення 167-168 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J=8,7Гц), 2,59 (t, 2H, J=8,1Гц), 1,63 (s, 6H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,48-1,17 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=7,4Гц), MS (-ESI) m/z [M-H]⁻, 339. Аналогічні обчислення для C₁₉H₂₀N₂O₂S 1/4 H₂O: C, 66,16, H, 5,99, N, 8,12. Виявлено: C, 66,33, H, 5,92, N, 7,85.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 4-бутил-5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-2-карбонітрилу. Жовта тверда речовина: точка плавлення 174-175 °С; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J=8,19, 1,84Гц), 7,19 (d, 1H, J=1,7Гц), 6,96 (d, 1H, J=8,18Гц), 2,58 (t, 2H, J=7,61Гц), 1,80 (s, 6H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J=7,29Гц); MS (ES) m/z 355 ([M-H]⁻).

Приклад 65

6-(3-бromoфеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-іон

6-(3-бromoфеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-он був приготовлений з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боронової кислоти та 1,3-дибромобензолу відповідно до Процедури В. Біла тверда речовина точка плавлення 174-175 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,68 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,6-7,51 (m, 3H), 7,4 (t, 1H, J=7,5Гц), 6,97 (d, 1H, J=8,57Гц), 1,64 (s, 6H); MS (EI) m/z 331 ([M⁺], 60%), 333 ([M⁺], 60%); аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄BrNO₂: C, 57,85, H, 4,25, N, 4,22. Виявлено: C, 57,7, H, 4,36, N, 4,09.

Суміш 6-(3-бromoфеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[д][1,3]оксазин-2-ону (3г, 9,04мілімоль) та реактиву Лоусона (1,83г, 4,51мілімоль) у толуолі (30мл) нагріли до 110 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолодили, толуол видалили in vacuo, і осад був очищений шляхом миттєвої хроматографії (силікагель, 20% етилацетат/гексан), що дало 6-(3-бromoфеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-2-іон (1,93г, 61%) у вигляді жовтої твердої речовини: точка плавлення 191-193 °С; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 7,92 (s, 1H),

7,72-7,65 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 1H); 7,45-7,39 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 1,7 (s, 6H); MS (ES) m/z 347 ([M-H]⁻, 100%); аналогічні обчислення для C₁₆H₁₄BrNOS: C, 55,18, H, 4,05, N, 4,02. Виявлено: C, 55,17, H, 3,93, N, 3,97.

Приклад 66

2-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)тіофен-3-карбонітрил

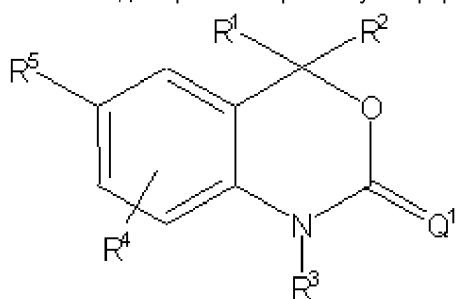
2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-3-карбонітрил був приготовлений відповідно до Процедури В з (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-іл)боро нової кислоти та 2-бромо-3-тіофенкарбонітрилу. Білувата тверда речовина: точка плавлення 200-202 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J=2,2Гц), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J=8,1Гц), 1,63 (s, 6H); MS (-ESI) m/z 283 (M-H)⁻.

Сполука, зазначена у заголовку, була приготовлена відповідно до процедури, описаної у прикладі 16, починаючи з 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дигідро-2H-бензо[д][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-3-карбоштрилу. Жовта тверда речовина: точка плавлення 194-195 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,56 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J=5,39Гц), 7,30 (d, 1H, J=5,33Гц), 6,98 (d, 1H, J=8,18Гц), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 299 ([M-H]⁻).

Усі публікації, на які йде посилання у цьому описі, включені у нього для посилання. Незважаючи на те, що винахід був описаний відносно найкращого варіанта реалізації, слід розуміти, що можуть бути зроблені зміни без відхилення від суті винаходу. Передбачається, що такі зміни охоплені доданою формулою винаходу.

Формула винаходу

1. Похідна циклотіокарбамату за формулою:



де:

R¹ та R² – незалежні замісники, вибрані з групи, до якої належать H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₂ – C₆ алкеніл, заміщений C₂ – C₆ алкеніл, C₂ – C₆ алкініл, заміщений C₂ – C₆ алкініл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічна сполука, заміщена гетероциклічна сполука, COR^A та NR^BCOR^A;

або R¹ та R² сплавлені і утворюють кільце, яке вибирають з групи, що складається з а), б) та в), причому кожне кільце може заміщуватися 1-3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з H або C₁-C₃ алкілу:

а) насичене спіроциклічне кільце на основі вуглецю з 3-8 членами;

б) насичене спіроциклічне кільце на основі вуглецю з 3-8 членами, яке має у своєму основному ланцюзі один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків; та

в) спіроциклічне кільце з 3-8 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від одного до трьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, S і N;

R^A вибирають з групи, яка складається з H, C₁ – C₃ алкілу, заміщеного C₁ – C₃ алкілу, арилу, заміщеного арилу, C₁ – C₃ алкокси, заміщеного C₁ – C₃ алкокси, аміно, C₁ – C₃ аміноалкілу та заміщеного C₁ – C₃ аміноалкілу;

R^B – це H, C₁ – C₃ алкіл або заміщений C₁ – C₃ алкіл;

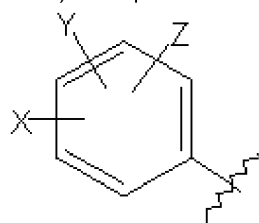
R³ – це H, OH, NH₂, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₆ алкеніл, заміщений C₃ – C₆ алкеніл, C₂ – C₆ алкініл, заміщений C₂ – C₆ алкініл або COR^C;

R^C вибирають з H, C₁ – C₃ алкілу, заміщеного C₁ – C₃ алкілу, арилу, заміщеного арилу, C₁ – C₃ алкокси, заміщеного C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ аміноалкілу або заміщеного C₁ – C₃ аміноалкілу;

R⁴ вибирають з групи, яка включає H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₁ – C₆ алкокси, заміщений C₁ – C₆ алкокси, C₁ – C₆ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₆ аміноалкіл;

R⁵ вибирають з групи, яка складається з а) та б):

а) заміщене бензолне кільце, що містить замісники X, Y та Z, як показано нижче:



X вибирають з групи, що включає H, галоген, CN, C₁ – C₃ алкіл, заміщений C₁ – C₃ алкіл, C₁ – C₃ алкокси, заміщений C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ тіоалкокси, заміщений C₁ – C₃ тіоалкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл, заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл, NO₂, C₁ – C₃ перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 або 6 членами, що містить у своєму основному ланцюзі від 1 до 3 гетероатомів, COR^D, OCOR^D, або NR^ECOR^D;

R^D – це H, C₁ – C₃ алкіл, заміщений C₁ – C₃ алкіл, арил, заміщений арил, C₁ – C₃ алкокси, заміщений C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл;

R^E – це H, C₁ – C₃ алкіл, або заміщений C₁ – C₃ алкіл;

Y та Z – це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ алкіл або C₁ – C₃ тіоалкокси;
і в якому не всі X, Y та Z є H;

б) кільце з п'ятьма або шістьма членами, яке у своєму основному ланцюзі містить 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибирають з групи, що включає O, S, S(O), S(O)₂ або NR⁶, та містить один або два незалежних замісники з групи, що включає H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкіл, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл, COR^F або NR^GCOR^F;

R^F – це H, C₁ – C₃ алкіл, заміщений C₁ – C₃ алкіл, арил, заміщений арил, C₁ – C₃ алкокси, заміщений C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл;

R^G – це H, C₁ – C₃ алкіл або заміщений C₁ – C₃ алкіл;

R⁶ – це H або C₁ – C₃ алкіл;

Q¹ – це S, NR⁷ або CR⁸R⁹;

за умови, що якщо Q¹ – це S; R⁵ – це бензольне кільце, а) заміщене одним або двома замісниками, або кільце з п'ятьма або шістьма членами, б) яке має у своєму основному ланцюзі 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибирають з групи, що включає O, S та NR⁶, і R¹ – це C₂ – C₆ алкеніл, заміщений C₂ – C₆ алкеніл, C₂ – C₆ алкініл або заміщений C₂ – C₆ алкініл, тоді R² – це не C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, C₂ – C₆ алкеніл, заміщений C₂ – C₆ алкеніл, C₂ – C₆ алкініл та заміщений C₂ – C₆ алкініл; або якщо R² – це C₂ – C₆ алкеніл, заміщений C₂ – C₆ алкеніл, C₂ – C₆ алкініл або заміщений C₂ – C₆ алкініл, тоді R¹ – це не C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, C₂ – C₆ алкеніл, заміщений C₂ – C₆ алкеніл, C₂ – C₆ алкініл та заміщений C₂ – C₆ алкініл;

за умови, що якщо Q¹ – це S; R⁵ – це бензольне кільце, а) заміщене одним або двома замісниками, або кільцем з п'ятьма або шістьма членами, б) яке має у своєму основному ланцюзі 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибирають з групи, що включає O, S та NR⁶, і R¹ – це C₁ – C₆ алкіл або заміщений C₁ – C₆ алкіл, R² – це не C₃ – C₈ циклоалкіл або заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл; або якщо R² – це C₁ – C₆ алкіл або заміщений C₁ – C₆ алкіл, тоді R¹ – це не C₃ – C₈ циклоалкіл або заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл;

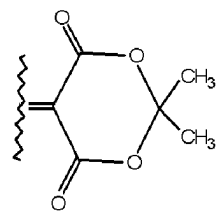
за умови, що якщо Q¹ – це S; R¹ та R² обидва не є H;

R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку або заміщену гетероциклічну сполуку, SO₂CF₃, OR¹¹ або NR¹¹R¹²;

R⁸ та R⁹ – це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку або заміщену гетероциклічну сполуку, NO₂, CN або CO₂R¹⁰;

R¹⁰ – це C₁ – C₃ алкіл;

або CR⁸R⁹ містить кільце з шістьма членами, як показано у структурі нижче:



R¹¹ та R¹² незалежним чином вибирають з H, C₁ – C₆ алкілу, заміщеного C₁ – C₆ алкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, ацилу або сульфонілу;

вказані заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений алкініл та заміщений циклоалкіл є відповідно сполуками груп алкілу, алкенілу, алкінілу або циклоалкілу, які мають один або більше замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксокси, алкіламіно та арилтіо;

вказаний арил вибирають з групи, що включає феніл, нафтил, біфеніл, антрин, тетрагідронафтил, та фенантрин;

вказаний заміщений арил є сполукою групи арилу, що включає від 1 до 4 замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксокси, алкіламіно та арилтіо;

вказані гетероциклічна сполука або гетероарил вибрані з групи, яка включає тетрагідрофуран, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперидиніл, азепініл, піролідиніл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, індоліл, квінолініл, тієніл, фурил, бензофураніл,

бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид та ізоквінолініл;

вказані заміщена гетероциклічна сполука або заміщений гетероарил є сполуками гетероциклічної групи або сполуками групи гетероарилу, які мають один або більше замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо;

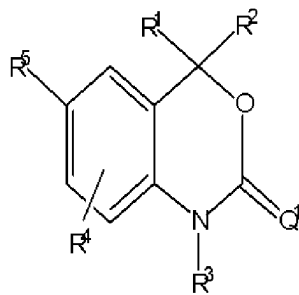
вказані заміщений алкокси або заміщений тіоалкокси є відповідно сполуками груп алкокси або тіоалкокси, заміщеними сполуками, вибраними з групи, яка включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо,

вказаний заміщений арилокси є сполукою групи арилокси, заміщеною сполукою, вибраною з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо,

вказаний заміщений алкілкарбоніл є сполукою групи алкілкарбонілу, яка заміщена сполукою, вибраною з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо,

вказаний заміщений аміноалкіл є сполукою групи аміноалкілу, яка заміщена сполукою, вибраною з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо, або її фармацевтично придатна сіль.

2. Похідна циклокарбамату, яка має структуру:



де:

R¹ – це H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічна сполука, заміщена гетероциклічна сполука, COR^A або NR^BCOR^A;

R² – H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₂ – C₆ алкеніл, заміщений C₂ – C₆ алкеніл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічна сполука, заміщена гетероциклічна сполука, COR^A або NR^BCOR^A;

або R¹ та R² сплавлені та утворюють спіроциклічне кільце, яке вибирають з групи, що складається з а), б) або в), причому кожне кільце може заміщуватися 1-3 замісниками, які вибирають з групи, яка складається з H або C₁-C₃ алкілу:

а) насичене спіроциклічне кільце на основі вуглецю з 3-8 членами;

б) насичене спіроциклічне кільце на основі вуглецю з 3-8 членами, яке має у своєму основному ланцюзі один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків; та

в) спіроциклічне кільце з 3-8 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від одного до трьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, S і N;

R^A – це H, C₁ – C₃ алкіл, заміщений C₁ – C₃ алкіл, арил, заміщений арил, C₁ – C₃ алкокси, заміщений C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл;

R^B – це H, C₁ – C₃ алкіл або заміщений C₁ – C₃ алкіл;

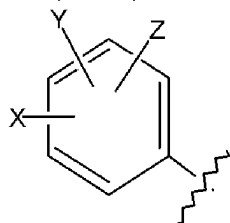
R³ – це H, OH, NH₂, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₆ алкеніл, заміщений C₃ – C₆ алкеніл, C₂ – C₆ алкініл або заміщений C₂ – C₆ алкініл, або COR^C;

R^C – це H, C₁ – C₄ алкіл, заміщений C₁ – C₄ алкіл, арил, заміщений арил, C₁ – C₄ алкокси, заміщений C₁ – C₄ алкокси, C₁ – C₄ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл;

R⁴ – це H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₁ – C₆ алкокси, заміщений C₁ – C₆ алкокси, аміно, C₁ – C₆ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₆ аміноалкіл;

R⁵ – це а) або б):

а) заміщене бензольне кільце, яке містить замісники X, Y і Z, як показано нижче:



X вибирають з групи, яка включає H, галоген, CN, C₁ – C₃ алкіл, заміщений C₁ – C₃ алкіл, C₁ – C₃ алкокси, заміщений C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ тіоалкокси, заміщений C₁ – C₃ тіоалкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл, заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл, NO₂, C₁ – C₃ перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від 1 до 3 гетероатомів, COR^D, OCOR^D або NR^ECOR^D;

R^D – це H, C₁ – C₃ алкіл, заміщений C₁ – C₃ алкіл, арил, заміщений арил, C₁ – C₃ алкокси, заміщений C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл;

R^E – це H, C₁ – C₃ алкіл або заміщений C₁ – C₃ алкіл;

Y або Z – це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ алкіл або C₁ – C₃ тіоалкокси;
і в якому не всі X, Y та Z є H; або

б) кільце з п'ятьма або шістьма членами, яке у своєму основному ланцюзі містить 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибирають з групи, що включає O, S, SO, SO₂ або NR⁶, та містить один або два незалежних замісники з групи, що включає H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкіл та C₁ – C₃ алкокси;

R⁶ – це H або C₁ – C₃ алкіл;

за умови, що якщо Q¹ – це S; R⁵ – це бензолне кільце, а) заміщене одним або двома замісниками, або кільце з п'ятьма або шістьма членами, б) яке має у своєму основному ланцюзі 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибирають з групи, що включає O, S та NR⁶, і R² – це C₂ – C₆ алкеніл або заміщений C₂ – C₆ алкеніл, R¹ – це не C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл або заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл;

за умови, що якщо Q¹ – це S; R⁵ – це бензолне кільце, а) заміщене одним або двома замісниками, або кільцем з п'ятьма або шістьма членами, б) яке має у своєму основному ланцюзі 1, 2 або 3 гетероатоми, які вибирають з групи, що включає O, S та NR⁶, і R¹ – це C₁ – C₆ алкіл або заміщений C₁ – C₆ алкіл, R² – це не C₃ – C₈ циклоалкіл або заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл; або якщо R² – це алкіл C₁ – C₆ або заміщений C₁ – C₆ алкіл, тоді R¹ – це не C₃ – C₈ циклоалкіл або заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл;

за умови, що якщо Q¹ – це S; R¹ та R² – обидва не є H;

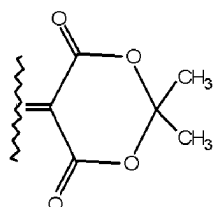
Q¹ – це S, NR⁷, CR⁸R⁹;

R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку або заміщену гетероциклічну сполуку, або SO₂CF₃;

R⁸ та R⁹ – це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку або заміщену гетероциклічну сполуку, NO₂, CN, або CO₂R¹⁰;

R¹⁰ – це C₁ – C₃ алкіл;

або CR⁸R⁹ містить кільце з шістьма членами, як показано у структурі нижче:



вказані заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений алкініл та заміщений циклоалкіл є відповідно сполуками груп алкілу, алкенілу, алкінілу або циклоалкілу, які мають один або більше замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо;

вказаний арил вибирають з групи, що включає феніл, нафтил, біфеніл, антріл, тетрагідронафтил та фенантріл;

вказаний заміщений арил є сполукою групи арилу, що включає від 1 до 4 замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо;

вказані гетероциклічна сполука або гетероарил вибрані з групи, яка включає тетрагідрофуран, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперидиніл, азепініл, піролідиніл, імідазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, індоліл, квінолініл, тієніл, фурил, бензофураніл, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид та ізоквінолініл;

вказані заміщені гетероциклічна сполука або заміщений гетероарил є сполуками гетероциклічної групи або сполуками групи гетероарилу, які мають один або більше замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо;

вказані заміщений алкокси або заміщений тіоалкокси є відповідно сполуками груп алкокси або тіоалкокси, заміщеними сполуками, вибраними з групи, яка включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо;

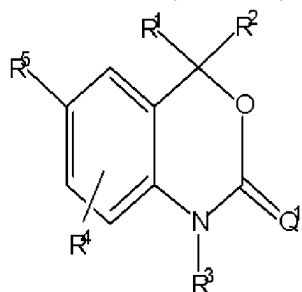
вказаний заміщений арилокси є сполукою групи арилокси, заміщеною сполукою, вибраною з групи, що

включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо,

вказаний заміщений алкілкарбоніл є сполукою групи алкілкарбонілу, яка заміщена сполукою, вибраною з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо,

вказаний заміщений аміноалкіл є сполукою групи аміноалкілу, яка заміщена сполукою, вибраною з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо, або її фармацевтично придатна сіль.

3. Похідна циклотіокарбамату із структурою:



де:

R¹ та R² вибирають незалежним чином з групи, яка складається з C₁ – C₃ алкілу та заміщеного C₁ – C₃ алкілу, або R¹ та R² сплавнені з утворенням насиченого спіроциклічного кільця на основі вуглецю з 3-6 членами;

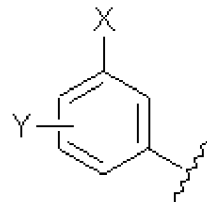
R³ – це H, OH, NH₂, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл або COR^C;

R^C – це H, C₁ – C₄ алкіл або C₁ – C₄ алкокси;

R⁴ – це H, галоген, NO₂, C₁ – C₃ алкіл або заміщений C₁ – C₃ алкіл;

R⁵ – це а) або б):

а) заміщене бензольне кільце із структурою:



де:

X вибирають з групи, яка включає галоген, CN, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ алкіл, NO₂, C₁ – C₃ перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від 1 до 3 гетероатомів, або C₁ – C₃ тіоалкокси;

Y вибирають з групи, яка включає H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₄ алкіл або C₁ – C₃ тіоалкокси; або

б) кільце з п'ятьма членами із структурою:



де:

X' вибирають з групи, яка складається з галогену, CN, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ алкілу, NO₂, C₁ – C₃ перфторалкілу, гетероциклічного кільця з 5 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від 1 до 3 гетероатомів, та C₁ – C₃ тіоалкокси;

Y' вибирають з групи, яка складається з H, галогену, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₄ алкілу та C₁ – C₃ тіоалкокси;

U – це O, S та NR⁶;

R⁶ – це H, C₁ – C₃ алкіл або C₁ – C₄ CO₂ алкіл;

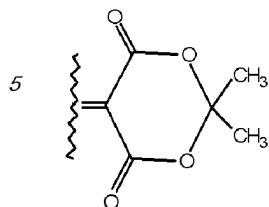
Q¹ – це S, NR⁷ або CR⁸R⁹;

R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку та SO₂CF₃;

R⁸ та R⁹ – це незалежні замісники, які вибирають з групи, що включає H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку або заміщену гетероциклічну сполуку, NO₂, CN або CO₂R¹⁰;

R¹⁰ – це C₁ – C₃ алкіл;

або CR^8R^9 - це кільце з шістьма членами, як показано у структурі нижче:



10 вказані заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений алкініл та заміщений циклоалкіл є відповідно сполуками груп алкілу, алкенілу, алкінілу або циклоалкілу, які мають один або більше замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, арил, гетероциклічну сполуку, заміщений арил, заміщену гетероциклічну сполуку, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо;

15 вказаний арил вибирають з групи, що включає феніл, нафтил, біфеніл, антрил, тетрагідронафтил та фенантрил;

вказаний заміщений арил є сполукою групи арилу, що включає від 1 до 4 замісників, вибраних з групи, що включає галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбоксі, алкіламіно та арилтіо;

20 вказані гетероциклічна сполука або гетероарил вибрані з групи, яка включає тетрагідрофуран, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперидиніл, азепініл, піролідиніл, імідазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, індоліл, квінолініл, тієніл, фурил, бензофураніл, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид та ізоквінолініл;

або її фармацевтично придатна сіль.

25 4. Похідна циклотіокарбамату згідно з будь-яким з пунктів 1-2,

де:

R¹ – це H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічна сполука, заміщена гетероциклічна сполука, COR^A або NR^BCOR^A;

30 R² – це H, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₂ – C₆ алкеніл, заміщений C₂ – C₆ алкеніл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічна сполука, заміщена гетероциклічна сполука, COR^A або NR^BCOR^A;

або R¹ та R² сплавлені та утворюють кільце, яке вибирають з групи, що складається з а), б) або в):

а) насичене спіроциклічне кільце на основі вуглецю з 3-6 членами;

35 б) насичене спіроциклічне кільце на основі вуглецю з 3-6 членами, яке має у своєму основному ланцюзі один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків; та

в) спіроциклічне кільце з 3-6 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від одного до трьох гетероатомів;

40 R^A – це H, C₁ – C₃ алкіл, заміщений C₁ – C₃ алкіл, арил, заміщений арил, C₁ – C₃ алкокси, заміщений C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ аміноалкіл або заміщений C₁ – C₃ аміноалкіл;

R⁵ – це кільце з п'ятьма або шістьма членами, у якому один або два незалежні замісники вибирають з групи, яка складається з H, галогену, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкілу та C₁ – C₃ алкокси;

R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку та SO₂CF₃.

45 5. Похідна циклотіокарбамату згідно з будь-яким з пунктів 1-3, де:

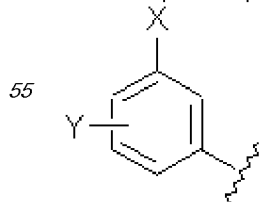
R¹ та R² вибирають незалежним чином з групи, яка складається з C₁ – C₃ алкілу та заміщеного C₁ – C₃ алкілу, або R¹ та R² сплавлені з утворенням насиченого спіроциклічного кільця на основі вуглецю з 3-6 членами;

R³ – це H, OH, NH₂, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл або COR^C;

50 R^C – це H, C₁ – C₃ алкіл або C₁ – C₃ алкокси;

R⁴ – це H, галоген, NO₂, C₁ – C₃ алкіл або заміщений C₁ – C₃ алкіл;

R⁵ – це заміщене бензольне кільце із структурою:



60 де:

X вибирають з групи, яка включає галоген, CN, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₃ алкіл, NO₂, C₁ – C₃ перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від 1 до 3 гетероатомів, або C₁ – C₃ тіоалкокси;

Y вибирають з групи, яка включає H, галоген, CN, NO₂, C₁ – C₃ алкокси, C₁ – C₄ алкіл або C₁ – C₃ тіоалкокси;

65 R⁷ вибирають з групи, що включає CN, C₁ – C₆ алкіл, заміщений C₁ – C₆ алкіл, C₃ – C₈ циклоалкіл, заміщений C₃ – C₈ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку та SO₂CF₃.

6. Похідна циклотіокарбамату згідно з будь-яким з пунктів 1-3, де:

R^1 та R^2 вибирають незалежним чином з групи, яка складається з $C_1 - C_3$ алкілу та заміщеного $C_1 - C_3$ алкілу, або R^1 та R^2 сплавнені з утворенням насиченого спіроциклічного кільця на основі вуглецю з 3-6 членами;

R^3 – це H;

R^C – це H, $C_1 - C_3$ алкіл або $C_1 - C_3$ алкокси;

R^4 – це H, галоген, NO_2 , $C_1 - C_3$ алкіл або заміщений $C_1 - C_3$ алкіл;

R^5 – це кільце з п'ятьма членами із структурою:



де:

X' вибирають з групи, яка включає галоген, CN, $C_1 - C_3$ алкокси, $C_1 - C_3$ алкіл, NO_2 , $C_1 - C_3$ перфторалкіл, гетероциклічне кільце з 5 членами, яке містить у своєму основному ланцюзі від 1 до 3 гетероатомів, або $C_1 - C_3$ тіоалкокси;

Y' вибирають з групи, яка включає H, галоген, CN, NO_2 , $C_1 - C_3$ алкокси, $C_1 - C_3$ алкіл або $C_1 - C_3$ тіоалкокси;

U – це O, S або NR^6 ;

R^7 вибирають з групи, що включає CN, $C_1 - C_6$ алкіл, заміщений $C_1 - C_6$ алкіл, $C_3 - C_8$ циклоалкіл, заміщений $C_3 - C_8$ циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероциклічну сполуку, заміщену гетероциклічну сполуку та SO_2CF_3 .

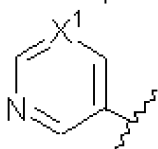
7. Похідна циклотіокарбамату згідно з будь-яким з пунктів 1-3, де:

R^1 та R^2 вибирають незалежним чином з групи, яка складається з $C_1 - C_3$ алкілу та заміщеного $C_1 - C_3$ алкілу, або R^1 та R^2 сплавнені з утворенням насиченого спіроциклічного кільця на основі вуглецю з 3-6 членами;

R^3 – це H;

R^4 – це H, галоген, NO_2 , $C_1 - C_3$ алкіл або заміщений $C_1 - C_3$ алкіл;

R^5 – це кільце з шістьма членами із структурою:



де:

X^1 – це N або CX^2 ,

X^2 – це галоген, CN або NO_2 .

8. Похідна циклотіокарбамату згідно з пунктом 1, яка вибрана з групи, що включає 6-(3-хлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-бензо[d][1,3]оксазин-2-тіон,

4-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-іл)-тіофен-2-карбонітрил,

3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-іл)-5-фторобензонітрил,

3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-іл)-бензонітрил,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбонітрил,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбонітрил,

6-(3-фторофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-4-метилтіофен-2-карбонітрил,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-2-карбонітрил,

[6-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)піридин-2-іл]ацетонітрил,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-2-карботіамід,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-іл)тіофен-3-карбонітрил,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1-етил-1Н-пірол-2-карбонітрил,

4-(1,2-дигідро-2-тіоксоспіро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-2-тіофенкарбонітрил,

5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-2-фторобензонітрил,

6-(5-бромопіридин-3-іл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

6-(3-хлоро-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

6-(3-бromo-5-метилфеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

6-(3-бromo-5-трифторометоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

3-(1,2-дигідро-2-тіоксоспіро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-5-фторобензонітрил,

3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-метилбензонітрил,

6-(3,5-дихлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

5-(4,4-диметил-1,2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)ізофталонітрил,

5-(4,4-диметил-1,2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-2-фуронітрил,

4,4-діетил-6-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

6-(3-хлорофеніл)-4-метил-4-феніл-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

4-аліл-6-(3-хлорофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,

3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)бензонітрил,

- 5 6-(3,5-дифторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(3-фторо-5-метоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-метоксибензонітрил,
6-(3-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(3-фторо-5-(трифторометил)феніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(2-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(3,4-дифторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(4-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
10 3-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)4-фторобензонітрил,
6-(2,3-дифторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
3-(8-бромо-4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-5-фторобензонітрил,
4,4-диметил-6-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(3-хлорофеніл)-4,4-діетил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
15 6-(3-метоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(2-хлорофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
4-бензил-6-(3-хлорофеніл)-4-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
6-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)тіофен-2-карбонітрил,
20 3-фторо-5-(8-фторо-4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)бензонітрил,
3-(1,2-дигідро-2-тіоксоспіро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)бензонітрил,
5-(1,2-дигідро-2-тіоксоспіро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-4-метил-2-тіофенкарбонітрил,
5-(1,2-дигідро-2-тіоксоспіро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклогексан]-6-іл)-2-тіофенкарбонітрил,
6-(3-хлоро-4-фторофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон,
25 5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-4-пропілтіофен-2-карбонітрил,
4-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-2-фуронітрил,
6-(3-бромофеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тіон або
2-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)тіофен-3-карбонітрил або їхні фармацевтично
придатні солі.
- 30 9. Похідна циклотіокарбамату згідно з пунктом 3, яка вибрана з групи, яка включає
4-бутил-5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)тіофен-2-карбонітрил або
трет-бутил-2-ціано-5-(4,4-диметил-2-тіоксо-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-6-іл)-1Н-пірол-1-карбоксилат та
їхні фармацевтично придатні солі.
- 35 10. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично ефективну кількість похідної циклотіокарбамату,
згідно з будь-яким з пунктів 1-9, та фармацевтично придатний носій або ексципієнт.
11. Активний медичний інгредієнт для стимулювання контрацепції у ссавців, який є похідною
циклотіокарбамату, згідно з будь-яким з пунктів 1-9, або її фармацевтично придатною сіллю.
12. Активний медичний інгредієнт для лікування карцином або аденокарцином ендометрія, яєчників, грудей,
товстої кишки або простати, який є похідною циклотіокарбамату згідно з будь-яким з пунктів 1-9.
- 40 13. Активний медичний інгредієнт для лікування дисфункціональної кровотечі, лейоміоми матки,
ендометріозу, полікістозного синдрому яєчників або фіброзних пухлин, який є похідною циклотіокарбамату згідно
з будь-яким з пунктів 1-9.
14. Активний медичний інгредієнт для гормонозамісної терапії, який є похідною циклотіокарбамату згідно з
будь-яким з пунктів 1-9.
- 45 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних
мікросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і
науки України.
- 50
- 55
- 60
- 65