

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 65277 B1

(51) Int. Cl.

C 07 D 265/18 (2006.01)
C 07 D 413/04 (2006.01)
A 61 K 31/536 (2006.01)
A 61 K 31/537 (2006.01)
A 61 P 15/00 (2006.01)
A 61 P 15/18 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106080
(22) Заявено на 02.11.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 01.05.2000

Приоритетни данни

(31) 60/183,013 (32) 04.05.1999 (33) US
09/552,354 19.04.2000 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 31.05.2002

(45) Отпечатано на 30.11.2007

(46) Публикувано в бюлетин № 11
на 30.11.2007

(56) Информационни източници:
US 5688810; US 5693646; US 5696127

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетжател(и):
WYETH, 07940 MADISON,
FIVE GIRALDA FARMS, NEW JERSEY (US)

(72) Изобретател(и):
Puwen Zhang, Audubon, Pennsylvania 19403
Andrew Fensome, Wayne, Pennsylvania 19087
Eugene A. Teferenko, Quakertown,
Pennsylvania 18951
Jay E. Wrobel, Lawrenceville, New Jersey 08648
James P. Edwards, San Diego, California 92129
Todd K. Jones, Solana Beach, California 92075
Christopher M. Tegley, Thousand Oaks,
California 91360
Lin Zhi, San Diego, California 92129
Mark A. Collins, Norristown,
Pennsylvania 19401 (US)

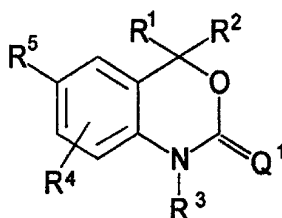
(74) Представител по индустриална собственост:
Никола Костадинов Васев,
1463 София, ул. "Бузлуджа" 64

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US2000/011749, 01.05.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2000/066570, 09.11.2000

(54) ЦИКЛОТИОКАРБАМАТНИ ПРОИЗВОДНИ КАТО МОДУЛАТОРИ НА ПРОГЕСТЕРОНОВИ РЕЦЕПТОРИ

(57) Изобретението се отнася до съединения, които са агонисти на рецептора на прогестерон, и имат структура (I)



в която R¹ и R² са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, по избор заместени C₁ до C₆ алкилови, алкенилови, алкинилови, или алкинилови групи C₃ до C₈ циклоалкилови, арилови, заместени арилови, или хетероцикленни групи, или COR^A, или NR^BCOR^A; или R¹ и R² са кондензирани, като образуват по избор заместен 3- до 8-членен спироцикличен алкилов, или алкенилов пръстен, или спироцикличен пръстен, съдържащ от един до три хетероатоми, избрани от групата, състояща се от O, S и N; R^A се избира от групата, състояща се от H, amino, или по избор заместени C₁ до C₃ алкилови, арилови, C₁ до C₆ алкокси, или C₁ до C₆ аминоалкилови групи; R^B е H, C₁ до C₃ алкилови, или заместени

BG 65277 B1

65277

C_1 до C_3 алкилови; R^3 е H, OH, NH_2 , COR^C , или по избор заместени C_1 до C_6 алкилови, C_3 до C_6 алкенилови, алкинилови, или алкинилови групи; R^C е заместен от H, по избор заместени C_1 до C_3 алкилови, арилови, C_1 до C_3 алкокси, или C_1 до C_3 аминокалкилови групи; Q^1 е S, NR^7 , или CR^8R^9 , R^5 е по избор тризаместен бензенев пръстен, или по избор заместен пет-, или шестчленен хетероциклен пръстен с 1, 2 или 3 пръстенови хетероатоми, избрани от групата, състояща се от O, S, SO, SO_2 , или NR^6 . Изобретението се отнася и до техни фармацевтично приемливи соли, както и до използване на такива съединения за получаване на лекарствени средства за контрацепция и за лечението на зависими от прогестерон заболявания.

13 претенции

(54) ЦИКЛОТИОКАРБАМАТНИ ПРОИЗВОДНИ КАТО МОДУЛАТОРИ НА ПРОГЕСТЕРОНОВИ РЕЦЕПТОРИ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до съединения, които са агонисти на рецептора на прогестерон, до тяхното получаване и използване. Изобретението се отнася също до използване на тези съединения при получаване на лекарствени средства за използване като контрацептиви и за лечението на дисфункционално кървотечение, лейомиома на матката, ендометриоза, синдром на поликистозни яйчници и фиброиди, и карциноми, и аденокарценоми на ендометриума, на яйчниците, на гърдата, на дебелото черво и на простата, и също така използване в хормонзаместваща терапия.

Предшестващо състояние на техниката

Вътреклетъчните рецептори (IR) образуват клас от структурно свързани генни регулатори, известни като зависими от лиганда транскриптивни фактори (R. M. Evans, Science, 240, 889, 1988). Семейството на стероидните рецептори е подгрупа от семейството на IR, включваща рецептора на прогестерон (PR), рецептора на естроген (ER), рецептора на андроген (AR), рецептор глюкокортикоден (GR), и минералокортикоиден рецептор (MR).

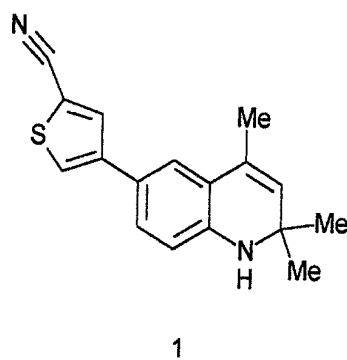
Природният хормон, или лиганда, за PR е стероида прогестерон, но са били получени синтетични съединения, такива като медроксипрогестерон ацетат, или левоноргестрел, които също служат като лиганди. След като лигандът присъства във флуида, заобикалящ клетката, тя преминава през мембраната по пътя на пасивната дифузия, и се свързва към IR, при което се създава комплекс рецептор/лиганд. Този комплекс се свързва със специфични генни промотори, присъстващи в клетъчната ДНК. След като вече се е свързал с ДНК, комплексът модулира получаването на mRNA и протеин, кодиран от този ген.

Съединение, което се свързва с IR и имитира действието на природния хормон, е наречено агонист, докато съединение, което инхибира ефекта на хормона, е антагонист.

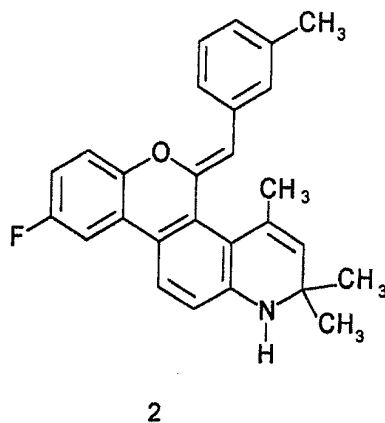
За PR агонисти (природни и синтетични) се знае, че играят важна роля за здравето на жената. PR агонисти се използват за лекарствени форми за контролиране на раждаемостта, характерно в присъствие на ER агонист, алтернативно те могат да се използват заедно с PR антагонист. ER агонисти се използват за лечение на синдромите на менопаузата, но са били свързани с пролиферативен ефект на матката, което може да доведе до повишен риск от ракови заболявания. Едновременното приложение на PR агонист намалява/отстранява този риск.

Съединенията съгласно това изобретение са показали, че действат като конкурентни инхибитори на свързването на прогестерона към PR, и като агонисти при функционални модели *in vitro* и *in vivo*. Такива съединения могат да се използват като контрацептиви, при лечение на фиброиди, ендометриози, при рак на гърдата, рак на матката, рак на яйчниците и рак на простатата, и като заместваща хормонална терапия при постменопаузата.

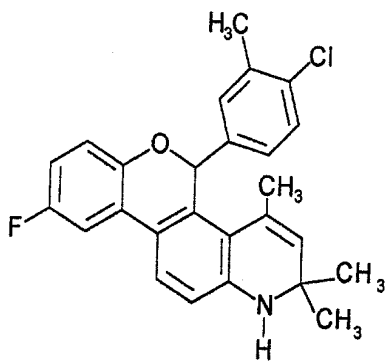
Известен е от US 5,688,810 PR антагониста дихидрохинолин 1.



Описан е енолен етер 2 (US 5,693,646) като PR лиганда.

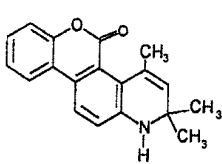


US 5,696,127 разкрива съединение 3 като PR лиганда.

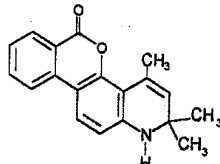


3

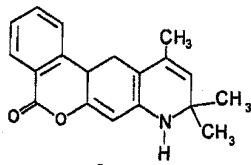
Zhi, et al., описват лактони 4, 5 и 6 като PR антагонисти (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).



4

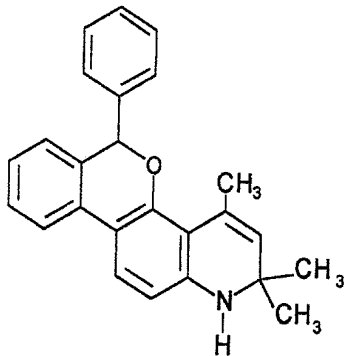


5



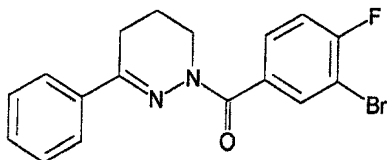
6

Zhi, et al., описват етер 7 като PR антагонисти (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).



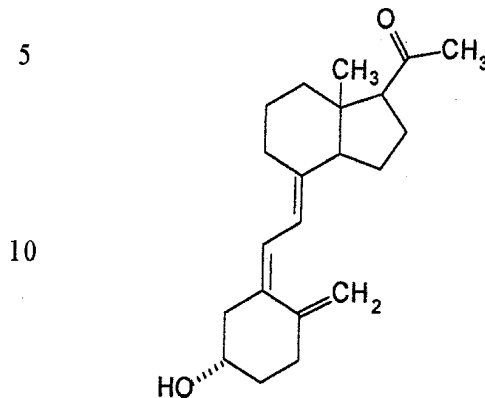
7

Combsi, et al, описват лактони d; rod 8 като лиганда за PR (J. Med. Chem., 38, 4880, 1995).



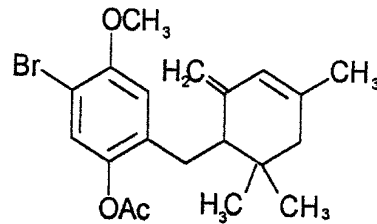
8

Perlman, et al, описват аналога на витамин D₉, като PR лиганда (Jtet. Letters, 35, 2295, 1994).



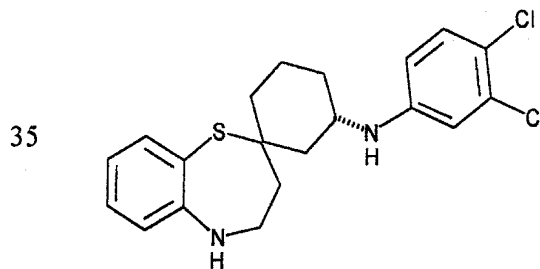
9

Hamann, et al, описват PR антагонист 10 (Ann. N. Y. Acad. Sci. 761, 383, 1995).



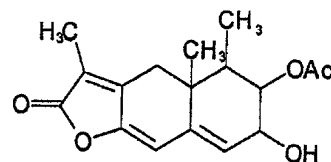
10

Известен е от Chen, et al, PR антагонист 11 (Chen, et al, POI-37, 16th Int. Cong. Het. Chem, Montana, 1997).



11

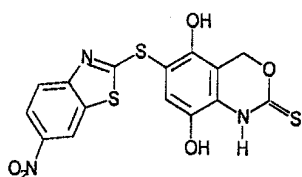
Kurihari, et al, описват PR антагонист 12 (J. Antibiotics, 50, 360, 1997).



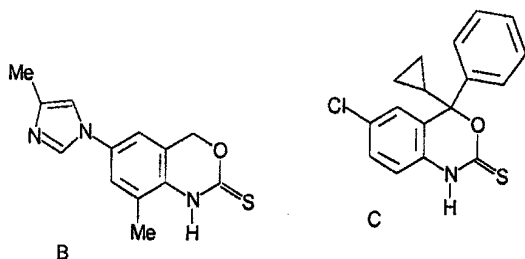
12

50

Sakata et al, (JP 07159917, CA 123:301431) показват, че някои бензоксазин-2-тионови съединения, такива като съединение А могат да бъдат използвани като фотографски материали. Kim et al, съобщават, че някои имидазолни заместени бензотиазини, такива като съединение В, могат да бъдат използвани като кардиотоници (US 5,171,851 и EP 510235). Известни са (WO 1995/020389) и (WO 1998/014436) бензоксазин-2-тиони, такива като съединение С, като инхибитори на HIV обратна транскриптаза.



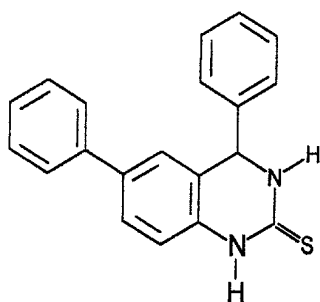
A



B

C

Pflegel et al, (Pharmazie, 37(10), 714-717(1982)), описват хиназолин-2-тиони, такива като съединение D в тяхното проучване на полярографията на хетероциклени, но не описват активност за съединение D.

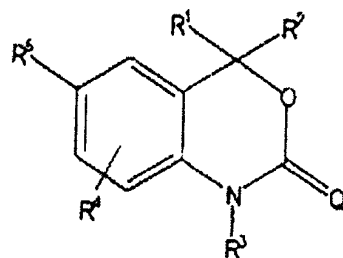


D

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение предоставя съединения, избрани от групата съединения, състояща се от (I), (II), (III), (IV), (V) и (VI):

(I) съединения с формула:



в която:

R^1 и R^2 са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_2 до C_6 алкенил, заместен C_2 до C_6 алкенил, C_2 до C_6 алкинил, заместен C_2 до C_6 алкинил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероциклични, заместени хетероциклични, COR^A , и $NR^B COR^A$;

или R^1 и R^2 са кондензирани, като образуват пръстен, избран от групата, състояща се от а), б) и с), всеки пръстен може да бъде заместен по избор със заместители от 1 до 3, избрани от групата, състояща се от H и C_1 до C_3 алкил;

а) въглероден 3- до 8-членен наситен спироцикличен пръстен

б) въглероден 3- до 8-членен спироцикличен пръстен, който съдържа една или повече въглерод-въглерод двойни връзки; и

с) 3- до 8-членен спироцикличен пръстен, съдържащ един до три хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S и N;

R^A е избран от групата, състояща се от H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, amino, C_1 до C_3 aminoалкил, и заместен C_1 до C_3 aminoалкил;

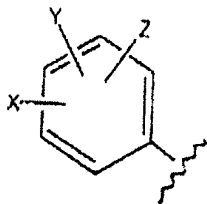
R^B е H, C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил; R^3 е H, OH, NH_2 , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_6 алкенил, заместен C_3 до C_6 алкенил, алкинил, заместен алкинил, или COR^C ;

R^C е избран от групата, състояща от H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoалкил, и заместен C_1 до C_3 aminoалкил;

R^4 е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_1 до C_6 алкокси, заместен C_1 до C_6 алкокси, C_1 до C_6 aminoалкил, и заместен C_1 до C_6 aminoалкил;

R^5 е избран от групата, състояща се от (i) и (ii):

(i) заместен бензенов пръстен, съдържащ заместителите X, Y и Z, както е показано долу:



X е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 тиаалкокси, заместен C_1 до C_3 тиаалкокси, C_1 до C_3 аминоксил, заместен C_1 до C_3 аминоксил, NO_2 , C_1 до C_3 перфлуороалкил, 5- или 6-членен хетероцикличесен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, COR^D , $OCOR^D$, и $NR^E COR^D$;

R^D е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 аминоксил, и заместен C_1 до C_3 аминоксил;

R^E е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил; Y и Z са независими заместители избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 алкил, и C_1 до C_3 тиаалкокси;

където не всички X, Y и Z са H; и

(ii) пет- или шестчленен хетероцикличесен пръстен, имащ 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S, S(O), S(O)₂ и NR^6 и съдържащ един или два независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкил, C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 аминоксил, COR^F , $NR^G COR^F$;

R^F е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 аминоксил, или заместен C_1 до C_3 аминоксил;

R^G е H, C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил;

R^6 е H или C_1 до C_3 алкил;

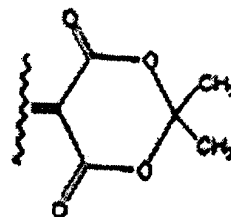
Q^1 е S, NR^7 или $CR^8 R^9$;

R^7 е избран от групата, състояща се от CN, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличесен, заместен хетероцикличесен, $SO_2 CF_3$, OR^{11} и $NR^{11} R^{12}$;

R^8 и R^9 са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличесни, заместени хетероцикличесни, NO_2 , CN и $CO_2 R^{10}$;

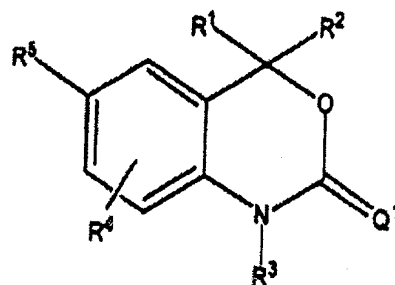
R^{10} е C_1 до C_3 алкил;

или $CR^8 R^9$ е шестчленен пръстен, както е показано със структурата долу:



R^{11} и R^{12} са независимо избрани от групата, състояща се от H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, арил, заместен арил, хетероарил, заместен хетероарил, ацил и сулфонил;

(II) съединение с формула:



в която:

R^1 е H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличесен, заместен хетероцикличесен, COR^A , или $NR^B COR^A$;

R^2 е H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_2 до C_6 алкенил, заместен C_2 до C_6 алкенил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличесен, заместен хетероцикличесен, COR^A , или $NR^B COR^A$;

или R^1 и R^2 са кондензирани като образуват спироцикличесен пръстен, избран от групата а), б) и в), всеки пръстен по избор е заместен с 1 до 3 заместителя, избрани от групата, състояща се от H и C_1 до C_3 алкил;

а) въглероден 3- до 8-членен наситен спироцикличесен пръстен;

б) въглероден 3- до 8-членен спироцик-

личен пръстен, имащ една или повече въглерод-въглерод двойни връзки;

с) 3- до 8-членен спироциклически пръстен, съдържащ един или три хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S и N;

R^A е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 аминоалкил, или заместен C_1 до C_3 аминоалкил;

R^B е C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил;

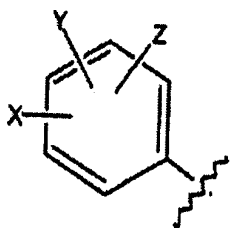
R^3 е H, OH, NH_2 , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_6 алкенил, заместен C_3 до C_6 алкенил, алкинил, заместен алкинил или COR^C ;

R^C е H, C_1 до C_4 алкил, заместен C_1 до C_4 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_4 алкокси, заместен C_1 до C_4 алкокси, C_1 до C_4 аминоалкил, или заместен C_1 до C_4 аминоалкил;

R^4 е H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_6 аминоалкил, или заместен C_1 до C_6 аминоалкил;

R^5 е (i) или (ii);

(i) заместен бензенев пръстен, съдържащ заместителя X, Y и Z, както е показано долу:



X е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 тиаалкокси, заместен C_1 до C_3 тиаалкокси, C_1 до C_3 аминоалкил, заместен C_1 до C_3 аминоалкил, NO_2 , C_1 до C_3 перфлуороалкил, 5-членен хетероциклически пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, COR^D , $OCOR^D$, и $NR^E COR^D$;

R^D е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 аминоалкил, или заместен C_1 до C_3 аминоалкил;

R^E е H, C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил;

Y и Z са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 алкил, и C_1 до C_3 тиаалкокси, при което не всички X, Y и Z са H; или

(ii) пет- или шестчленен пръстен, имащ 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S, SO, SO_2 и NR^6 и съдържащ един или два независими заместителя, избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкил и C_1 до C_3 алкокси,

R^6 е H или C_1 до C_3 алкил;

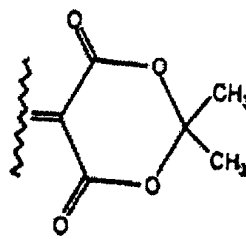
Q^1 е S, NR^7 или $CR^8 R^9$;

R^7 е избран от групата, състояща се от CN, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероциклически, заместен хетероциклически и $SO_2 CF_3$;

R^8 и R^9 са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 ациклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероциклически, заместен хетероциклически, NO_2 , CN, $CO_2 R^{10}$;

R^{10} е C_1 до C_3 алкил;

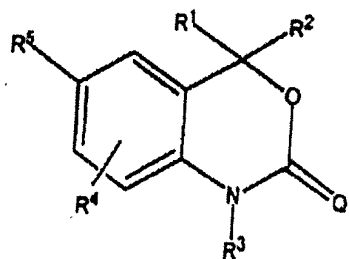
или $CR^8 R^9$ е шестчленен пръстен, както е показано чрез структурата долу:



25

30

(III) съединение с формула:



35

40

в която:

R^1 и R^2 са независимо избрани от групата, състояща се от C_1 до C_3 алкил и заместен C_1 до C_3 алкил, или R^1 и R^2 са кондензирани, като образуват въглероден 3- до 6-членен наситен спироциклически пръстен;

R^3 е H, OH, NH_2 , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, или COR^C ;

R^C е H, C_1 до C_4 алкил, или C_1 до C_3 алкокси;

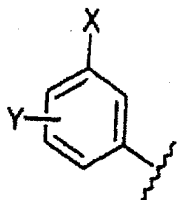
R^4 е H, халоген, NO_2 , C_1 до C_3 алкил, за-

50

местен C_1 до C_3 алкил;

R^5 е (i) или (ii);

(i) заместен бензенев пръстен със структурата:



в която:

X е избран от групата, състояща се от халоген, CN, C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 алкил, NO_2 , C_1 до C_3 перфлуороалкил, 5-членен хетероцикличесен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, и C_1 до C_3 тиаалкокси;

Y е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_4 алкил, и C_1 до C_3 тиаалкокси; или

(ii) петчленен пръстен със структурата:



в която:

X' е избран от групата, състояща се от халоген, CN, C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 алкил, и NO_2 ;

Y' е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_4 алкил, и C_1 до C_3 тиаалкокси;

U е O, S, или NR^6 ;

R^6 е H, или C_1 до C_3 алкил, или C_1 до C_4 алкил;

Q^1 е S, NR^7 или CR^8R^9 ;

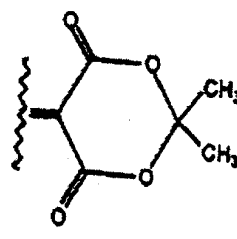
R^7 е избран от групата, състояща се от CN, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличесен, заместен хетероцикличесен и SO_2CF_3 ;

R^8 и R^9 са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 ациклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличесен, заместен хетероцикличесен, NO_2 , CN, CO_2R^{10} ;

R^{10} е C_1 до C_3 алкил;

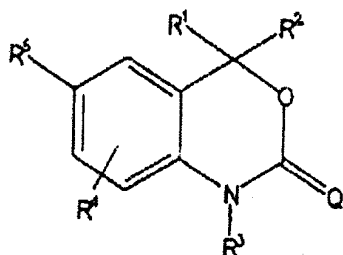
или CR^8R^9 е шестчленен пръстен, както е показано чрез структурата долу:

5



(IV) съединение с формулата:

10



в която:

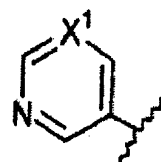
R^1 и R^2 са независимо избрани от групата, състояща се от C_1 до C_3 алкил и заместен C_1 до C_3 алкил, или R^1 и R^2 са кондензирани, като образуват въглероден 3- до 6-членен наситен спироцикличесен пръстен;

R^3 е H;

R^4 е H, халоген, NO_2 , C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил;

25

R^5 е 6-членен пръстен със структурата;



в която:

X^1 е N; и

Q^1 е S, NR^7 , или CR^8R^9 ; и

35

с условието за всяко съединение (I) до (IV), че когато Q^1 е S и R^3 е H; двата R^1 и R^2 не са H;

с условието за всяко съединение (I) до (IV),

че когато Q^1 е S; R^3 е H; R^5 е бензенев пръстен (i),

заместен с един или два заместителя или R^5 е 5-

40

или 6-членен пръстен (ii), имащ 1, 2 или 3

хетероатома, избрани от групата, състояща се от

O, S, и NR^6 , и един от R^1 или R^2 е C_2 до C_4 алкенил,

заместен C_2 до C_4 алкенил; C_2 до C_4 алкинил, или

заместен C_2 до C_4 алкинил, другият от R^2 или R^1

45

не е C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3

до C_5 циклоалкил, заместен C_3 до C_5 циклоалкил,

C_2 до C_4 алкенил, заместен C_2 до C_4 алкенил, C_2

до C_4 алкинил, заместен C_2 до C_4 алкинил;

50

с условието за всяко съединение (I) до (IV), че когато Q^1 е S; R^3 е H; R^5 е бензенев пръс-

тен (i), заместен с един или два заместителя или R⁵ е 5- или 6-членен пръстен (ii), имащ 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S, и NR⁶, и един от R¹ или R² е C₁ до C₆ алкил или заместен C₁ до C₆ алкил, другият от R² или R¹ не е C₃ до C₈ циклоалкил или заместен C₃ до C₈ циклоалкил;

с условието, че за всяко съединение (I) до (IV) терминът „заместен алкил“ изключва перфлуориран алкил;

(V) 6-[3-флуоро-5-(трифлуорометил)фенил]-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион;

или техни фармацевтично приемливи соли;

Съединенията съгласно изобретението могат да съдържат асиметричен въглероден атом, и някои от съединенията на това изобретение могат да съдържат повече асиметрични центрове, и могат по този начин да достигнат до оптични изомери и диастереомери. Докато показаното не взема предвид стереохимията на формула I, настоящото изобретение включва такива оптични изомери и диастереомери; така както и рацемични и разделени, енантиомерно чисти R и S стереоизомери; така както и други смеси на R и S стереоизомери, и техни фармацевтично приемливи соли.

Терминът „алкил“, използван тук, се отнася и до двете -и до наситени алифатни въглеродни групи с права, и до наситени алифатни въглеродни групи с разклонена верига, имащи от един до осем въглеродни атоми, за предпочитане от един до шест въглеродни атоми. „Алкенил“ е предназначена да включва и двете -и алкилови групи с права, и алкилови групи с разклонена верига, с най-малко една двойна връзка въглерод-въглерод, и от два до осем въглеродни атоми, за предпочитане от един до шест въглеродни атоми; групата „алкинил“ е предназначена да покрива и двете, и алкилови групи с права, и алкилови групи с разклонена верига, с най-малко една тройна връзка въглерод-въглерод, и от два до осем въглеродни атоми, за предпочитане от един до шест въглеродни атоми. Термините „заместен алкил“, „заместен алкенил“, и „заместен алкинил“, се отнасят до алкил, алкенил и алкинил, както са дефинирани, имащи един или повече заместители от групата, включваща халоген, CN, OH, NO₂, amino, арил, хетероцикъл, заместен арил, заместен хетеро-

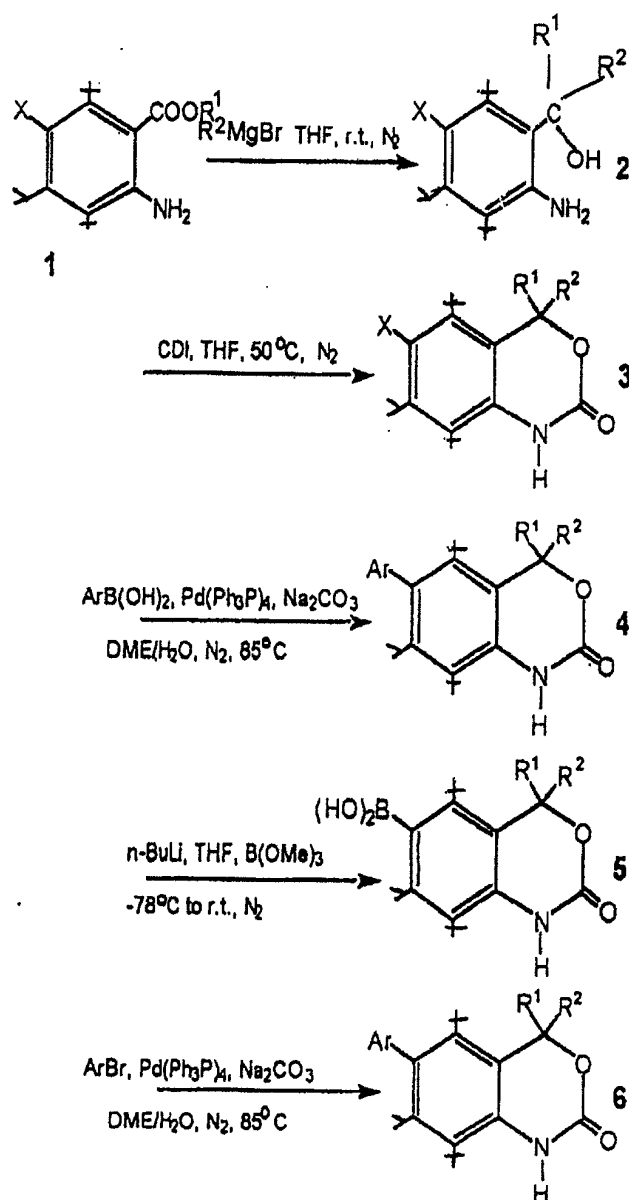
цикъл, алкокси, заместен алкокси, алкилкарбонил, алкилкарбокиси, алкиламино, арилтио. Тези заместители могат да бъдат прикрепени към който и да е въглерод на алкилова, алкенилова, или алкинилова група, при условие, че прикрепянето съставя стабилна химическа част. Терминът „арил“, използван тук, се отнася до ароматна система, която може да бъде единичен пръстен, или множество ароматни пръстени, кондензирани, или свързани заедно по такъв начин, че най-малко една част от кондензираните, или свързани пръстени да образуват спрегнатата ароматна система. Ариловите групи включват, без да се ограничават от, фенилна, нафтилна, бифенилна, антрилна, тетрахидронафтилна, фенантрилна. Терминът „заместен арил“ се отнася до арил, както току-що беше дефиниран, имащ от един до четири заместители от групата, включваща халоген, CN, OH, NO₂, amino, алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил-окси, заместен алкилокси, алкилкарбонил, алкиламино, или арилтио. Терминът „хетероцикъл“ се използва тук, за да опише стабилен 4- до 7-членен моноциклен, или опише стабилен многоциклен хетероциклен пръстен, който е наситен, частично ненаситен, или ненаситен, и който се състои от въглеродни атоми, и от един до четири хетероатома, избрани от групата, включваща N, O, и S. Атомите N и S могат да бъдат оксидирани. Хетероцикленият пръстен също така включва всеки многоциклен пръстен, където който и да е от по-горе дефинираните хетероцикленни пръстени е кондензиран до арилов пръстен. Хетероцикленият пръстен може да е прикрепен към който и да е хетероатом, или въглероден атом, при условие, че получената структура е химически стабилна. Такива хетероцикленни групи включват, например, тетрахидрофуранова, пиперидинилова, пиперазинилова, 2-оксопиперидинилова, азепинолова, пиролидинилова, имидазолилова, пиридинола, пиразинилова, пиримидинилова, пиридазинилова, оксазолилова, изоксазолилова, морфолинилова, индолилова, хинолинилова, тиенилова, фурилова, бензофуранилова, бензотиенилова, тиаморфолинилова, тиаморфолинил сулфоксидна, и изохинолинилова. Терминът „заместен хетероцикъл“ се използва тук, за да опише хетероцикъл, както е дефиниран, имащ един, или повече заместители, избрани от групата, която включва халоген, CN, OH, NO₂, amino, алкил,

заместен алкил, циклоалкил, алкенил, заместен алкенил, алкинил, алкокси, арилокси, заместен алкилокси, алкилкарбонил, алкилкарбокси, алкиламино, или арилтио. Терминът "алкокси", както се използва тук, се отнася до групата OR, в която R е алкил, или заместен алкил. Терминът "арилокси", както се използва тук, се отнася до групата OR, в която R е арил, или заместен арил. Терминът "алкилкарбонил", както се използва тук, се отнася до групата RCO, в която R е алкил, или заместен алкил. Терминът "алкил-карбок-

си", както се използва тук, се отнася до групата COOR, в която R е алкил, или заместен алкил. Терминът "аминоалкил", се отнася до двата - и до вторични, и до третични амини, в които алкиловите, или заместените алкилови групи, съдържани от един до осем въглеродни атоми, било еднакви, било различни, и точката на присъединяване е при азотния атом. Терминът "халоген" се отнася до елементите Cl, Br, F, и I.

Съединенията съгласно това изобретение могат да се получат, съгласно схемите, илюстрирани по-долу:

Схема 1



Както е показано на схема 1, съединени-
ята съгласно това изобретение обикновено се
получават, като се използва подходящата реак-
ция на присъединяване като краен етап. На под-
ходящо заместена орто-амино бензоена
киселина, или нейни производни, такива като ети-
лов естер (X = Br, I, Cl, или латентно присъеди-
няващ прекурсор, такъв като алкокси група,
който може да се конвертира в OTf група, под-
ходяща за реакцията на присъединяване) се действа
с подходящ органометален реактив, например,
Гринярдов реактив, в подходящи непротонни
разтворители, които включват, но без да се огра-
ничават от, THF, или етер, при което се получа-
ва орто-амино карбинол 2 в инертна атмосфера,
такава като аргон, или азотна, при -78°C до стай-
на температура. Затварянето на пръстена от кар-
бинол 2 до получаването на бензоксазин-2-они
3 обикновено се осъществява посредством кон-
дензиращи средства, такива като карбонил-
диимидазол, фосген, диметилкарбонат, или
диетилкарбонат, в подходящ непротонен раз-
творител, такъв като THF, при температура в гра-
ниците от стайна температура до 65°C .
Арилирането на бензоксазин-2-оните 3 до полу-
чаването на 4 може да се осъществи посредст-
вом различни реакции на присъединяване, вклю-
чително реакции на Suzuki, Stille. Тези реакции
обикновено се провеждат в присъствие на пре-
ходен метален катализатор, например, паладиев,
или никелов комплекс, често с фосфино ли-
ганди, например, Ph_3P , dppf , dpre , или паладиев
ацетат. При тези каталитични условия, подходя-

що заместен нуклеофилен реактив, например,
арил борна киселина, арилстанан, или арил цин-
ково съединение, се присъединява с бензокса-
зинон 3, при което се получава 4. Ако за реак-
цията е необходима основа, най-често използва-
ните основи включват, без да се ограничават от,
натриев бикарбонат, натриев карбонат, калиев
фосфат, бариев карбонат, или калиев ацетат. Най-
често използваните разтворители при тези реак-
ции включват бензен, DMF, изопропанол, етанол,
DME, етер, ацетон, или смес от горните разтво-
рители и вода. Реакцията на присъединяване
обикновено се осъществява в инертна
атмосфера, такава като атмосфера на азот, или
аргон, при температура в границите от стайна
температура до 95°C .

Бензоксазинони 3 могат да се конверти-
рат в нуклеофил, такъв като борна киселина, ко-
ято може да се присъедини към подходящ
електрофил, например, арилов бромид, или ари-
лов йодид, при което се получава 4, като се из-
ползват описаните по-горе условия на реакци-
ята на присъединяване. Трансформирането на 3
в 5 може да се осъществи, като на 3 се действа
с органо метален реактив, например, $n\text{-BuLi}$, в
непротонен разтворител, такъв като THF, или
етер, след което реакционният разтвор се пога-
сява с подходящ електрофил, такъв като триме-
тил борат, триизопропил борат, или цинков
хлорид, при температура в границите от -78°C
до стайна температура, в инертна атмосфера, та-
кава като атмосфера на азот, или аргон.

Схема 1а

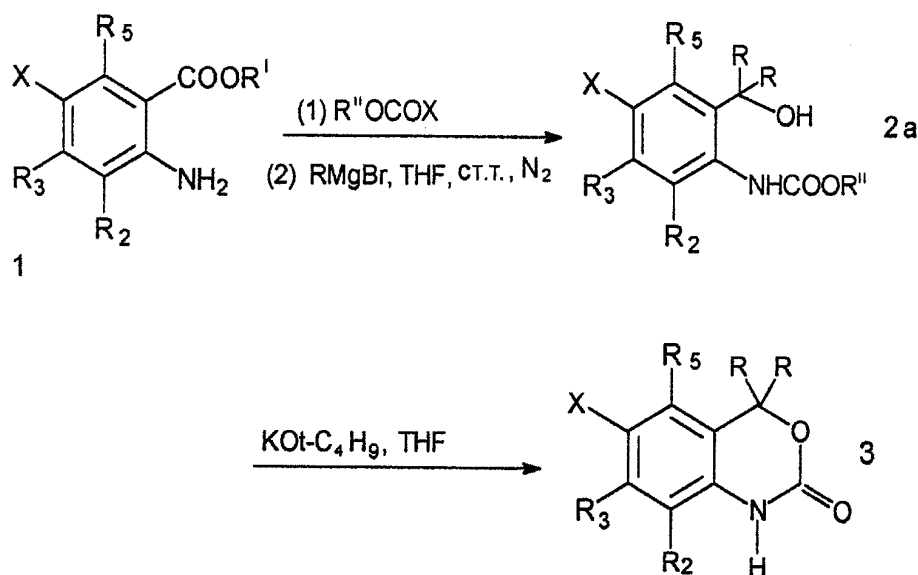
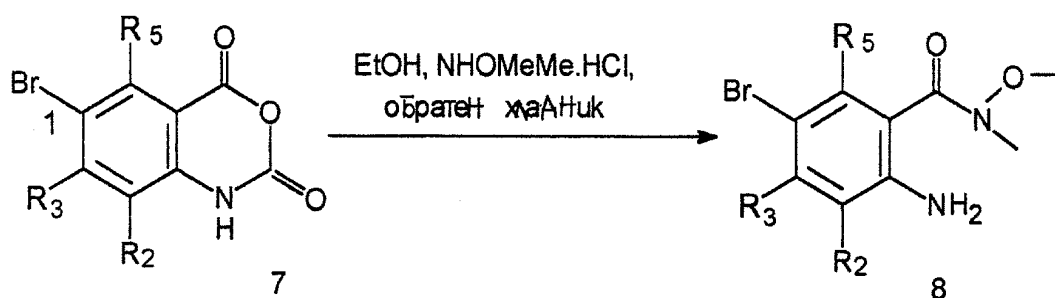


Схема Ia илюстрира подход, водещ до бензоксазинон 3. Така, подходящ анилин 1 се защитава с подходяща алкокси карбонил защитна група, включваща, но без да се ограничава от аленокси карбонил, t-бутокси карбонил, бензокси карбонил, етокси карбонил, или метокси карбонил, в подходящ разтворител, такъв като THF, ацетонитрил, в присъствие, или в отсъствие на основа, било като катализатор, било като киселинен акцептор. На защитения анилин се действа с подходящ орвано метален реактив, такъв като орвано литиево средство, или Гринярдово реактив, по същия начин, както при получаването на съединение 2, при което се получава карбинол 2a. Взаимодействието на 2a с подходяща основа, такава като калиев t-бутоксид, n-бутил литий, калиева основа, в подходящ разтворител, такъв като толуен, THF, алкохол, в инертна атмосфера, такава като атмосфера на азот, или аргон, при температура в границите от стайна температура до температурата на кипене на съответния разтворител, води до получаването на бензоксазинони 3.

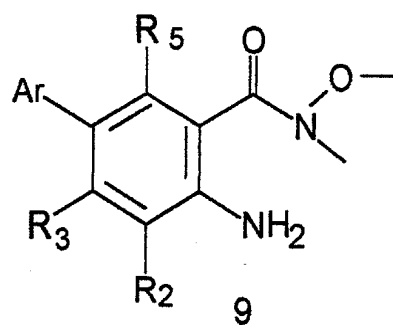
Схема II описва методиките за получаването на бензоксазинони, пренасяйки два различни заместителя на позиция 4. Амидът на Weiner 8 може да се получи от подходящо заместен изатов анхидрид 7, когато му се действа с N-, O-диметилхидроксиамин хидрохлоридна сол в протонен разтворител, такъв като етанол, изопропанол, при температурата на кипене под обратен хладник в инертна атмосфера, такава като атмосфера на аргон или на азот. Присъединяването на амид 8 с арил електрофил, такъв като арилборна киселина, или арилстанан, при което се получава 9, може да се осъществи, като

се използва характерна реакция на присъединяване, такава като методиката на присъединяване на Suzuki, Stille по подобен начин, както е описано за получаването на бензоксазинони 4. Взаимодействието на амида на Weiner 9 с орвано метални съединения, например, алкиллитий, алкиниллитий, ариллитий, или тяхното Гринярдово съответствие, в непротонен разтворител, такъв като THF, или етер в инертна атмосфера, такава като атмосфера на аргон, или на азот при -78°C до стайна температура води до получаването на аминокетон 10. Конвертирането на кетон 10 до карбинол 11 може да се осъществи, като на 10 се действа с орвано метален реактив, такъв като алкил, алкинил, или арил Гринярдово съединение, в непротонен разтворител, такъв като THF, или етер в инертна атмосфера, такава като атмосфера на аргон, или на азот при -78°C до стайна температура. Конвертирането на кетон 10 до карбинол 11 може също така да се осъществи, посредством редуциране на кетонна група в 10 до карбинолен остатък на 11, използвайки подходящ редуциращ реактив, такъв като литиево-алуминиев хидрид, натриев борохидрид, в подходящ разтворител, такъв като THF, етер, или безводен алкохол, в инертна атмосфера, при температура в границите от 0°C до температурата на кипене на разтворителя. Затварянето на пръстена на карбинол 11, при което се получават съединенията съгласно това изобретение, може да се осъществи с кондензиращи средства, такива като карбонилдиимдазол, фосген, диметилкарбонат, или диетилкарбонат, в подходящ непротонен разтворител, такъв като THF, при температура в границите от стайна температура до 65°C .

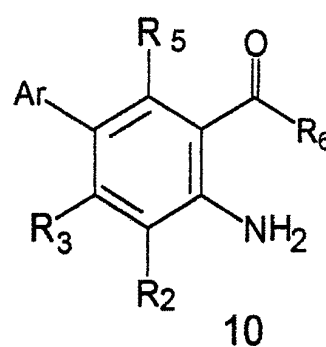
Схема II



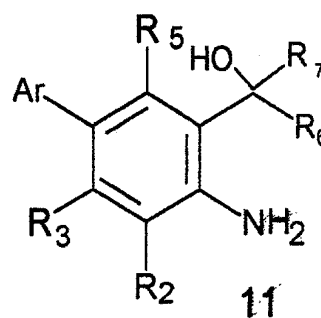
ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, NaCO₃
DME/H₂O, 85 ΓραΔυσα C, N₂



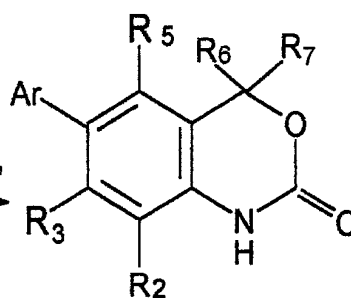
R₆Li или R₆MgX, THF, -78 ΓραΔυσα C,
до ст.т.



R₇MgX, -78 ΓραΔυσα C, до ст.т., N₂



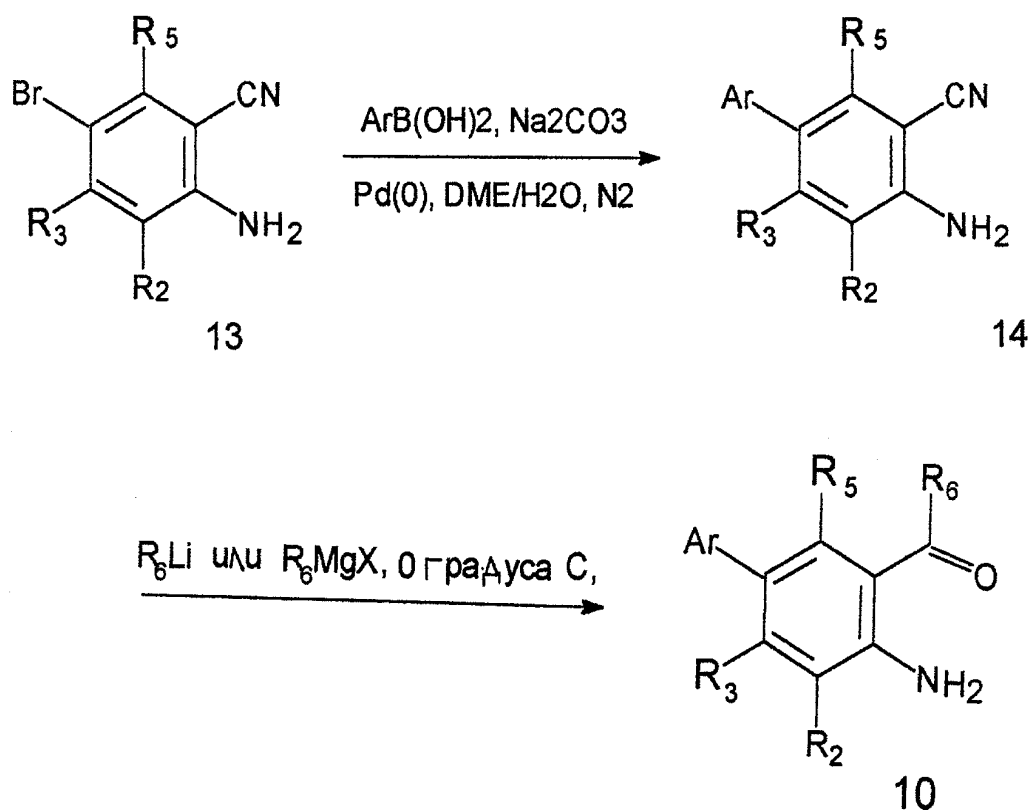
CDI или трифосфен, THF,
0 ΓραΔυσα C, до 65 ΓραΔυσα C,



Алтернативно, орто-амино кетон 10 може да се получи, като на орто-амино бензонитрил 14 се действа с органо метално съединение, такова като органо литиев реактив, или Гриняров реактив, в подходящ разтворител, такъв като THF, или етер, в инертна атмосфера, такова като атмосфера на аргон, или на азот, при температура в границите от -78°C до стайна температура, как-

то е илюстрирано на схема III. Бензонитрил 14 може лесно да бъде получен от подходящо заместен бензонитрил, такъв като бромбензонитрил 13, използвайки подходяща реакция на присъединяване, такова като протокола на Stille, или Suzuki, осъществена по подобен начин, както е описано за получаването на амида на Weiner 9.

Схема III



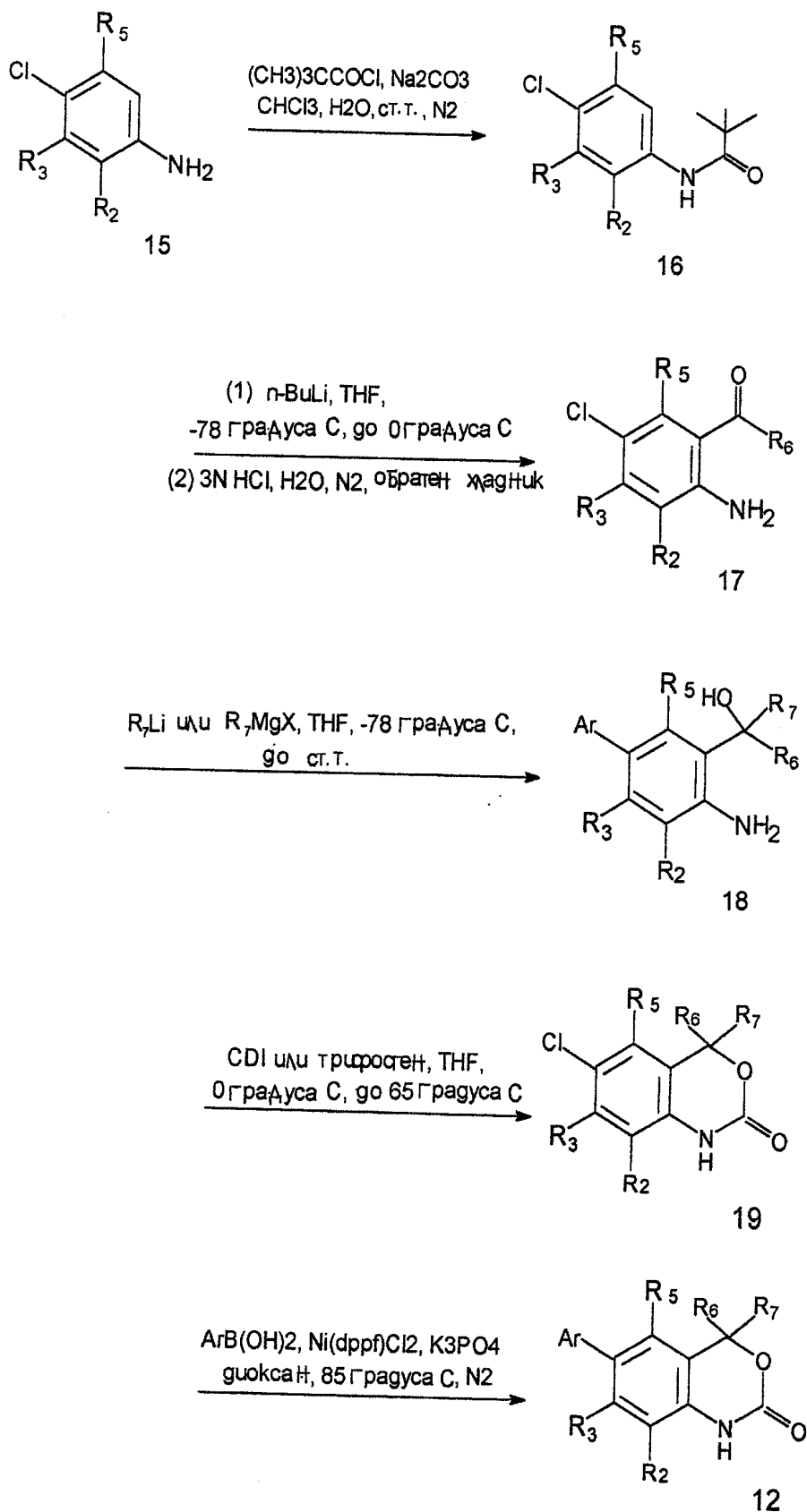
На схема IV е показан подход за получаване на бензоксазиони с нискомолекулен перфлуоралкилов заместител на позиция 4, например, R_6 е трифлуорметилова група. Подходящо заместен хлоранилин 15 се защитава с подходяща защитна група, такова като пивалоил хлорид, или ди-трет-бутил пирокарбонат, при което се получава защитеният анилин 16, в подходящ разтворител, такъв като ацетонитрил, ацетон, THF, метилен хлорид, или смес от разтворители, такива като метилен хлорид и вода, в инертна атмосфера, такова като атмосфера на аргон, или на азот, при температура в границите от 0°C до 70°C . Може да е необходима подходяща основа, такова като натриев карбонат, натриев бикарбонат, или калиев карбонат, когато в ре-

зултат на реакцията се получава киселина като страничен продукт, такова като хидрохлорид. Като се действа на 16 с подходящ алкиллитий, такъв като *n*-бутиллитий, или *s*-бутиллитий, последвано от взаимодействие с нискомолекулни перфлуоркарбокси производни, например, трифлуорацетил хлорид, 1-(трифлуорацетил)-имидазол, или етил трифлуорацетат в непротонен разтворител, такъв като етер, или THF в инертна атмосфера, такова като атмосфера на аргон, или на азот, при -78°C до обикновена температура, води до получаването на защитни орто-амино кетони. Следващо отнемане на защитната група може да се осъществи, като защитеният аминокетон взаимодейства с подходяща киселина, такова като TFA, 3N воден разтвор на хидрохло-

рид в подходящ разтворител, такъв като метилен хлорид, или вода при 0°C до точката на ки-

пене на разтворителя, при което се получава орто-амино кетон 17.

Схема IV

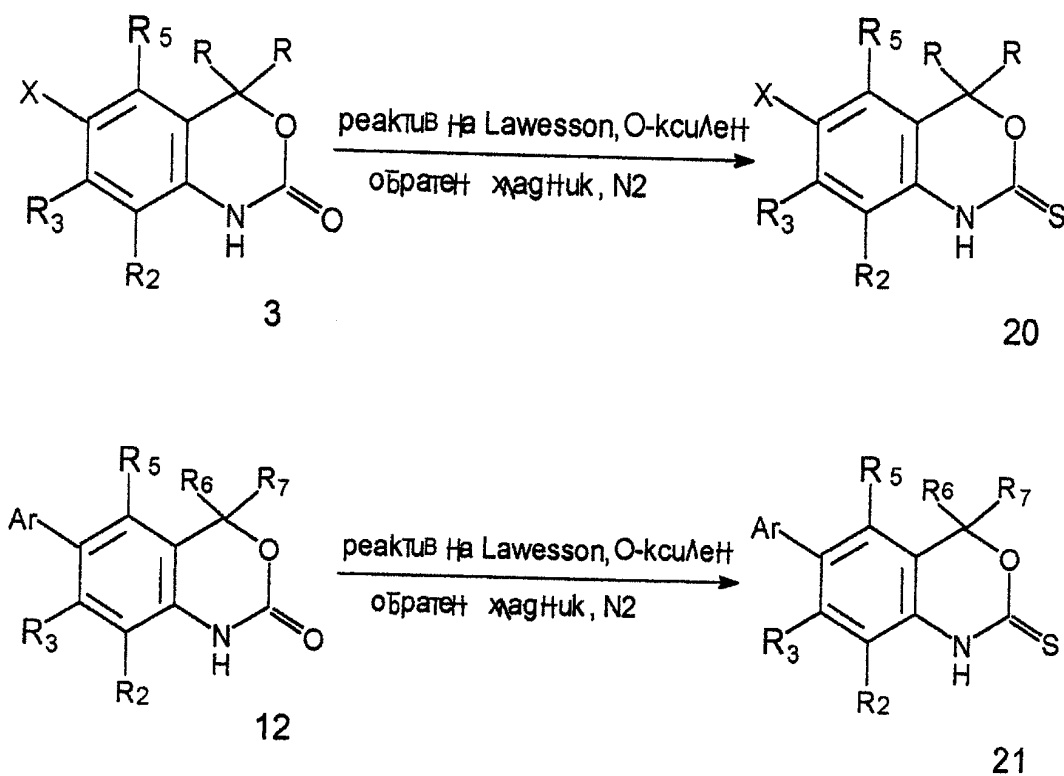


Получаването на 6-хлорбензоксазиони 19 от 17 може да се осъществи по същия начин, както е описано за синтезирането на бензоксазион 12 от кетон 10. Свързването на 19 с арилна група, при което се получава 12, може да се осъществи посредством реакция на присъединяване с катализатор никелов комплекс. Паладиевият катализатор не се е показал ефикасен катализатор за този процес на присъединяване. Реакцията на присъединяване 19 с подходяща арил борна киселина може да се осъществи в присъствие на подходяща основа, такава като калиев фосфат и катализатор никелов комплекс (0, или II), например никелов комплекс на 1,2-бис(дифенилфосфино)етан, 1,1'-бис(дифенилфос-

фино)фероцен, или трифенилфосфин. Най-често използваните разтворители в реакцията включват диоксан, или THF. Реакцията на присъединяване обикновено протича в инертна атмосфера, например азот, или на аргон, при температурни граници от обикновена температура до 95°C.

Както е показано на схема V, конвертирането на бензоксазин-2-они 3, или 12 в бензоксазин-2-тиони 20, или 21, може да се осъществи, като на 3, или на 12 се действа с подходящ серен реактив, такъв като реактив на Lawesson, в непротонен разтворител, такъв като о-ксилен, хлорбензол, или толуен, в инертна атмосфера, такава като атмосфера на аргон, или на азот, при температура на кипене под обратен хладник.

Схема V



Схеми VI и VII показват синтезирането на други биоизоестери на бензоксазион. Като се използват методики, подобни на тези, докладвани от Kondo et al. (Kondo et al. J. Med. Chem. 33(7), 2012-2015 (1990)) съединение 22 може да се получи, като се действа на amino карбинол 11 с подходящ кетен-S, S-ацетали (най-малко един от R₁₆, или R₁₇ е електрон изтласкваща група) в подходящ разтворител, такъв като

толуен, или безводен етанол в инертна атмосфера, такава като атмосфера на азот, или на аргон, при температура на кипене под обратен хладник. По подобен начин, съединение 23 може да се получи, като amino карбинол 11 взаимодейства с подходящ имино-S, S-ацетали, или иминоацетали (R₁₈ е електрон изтласкваща група), използвайки методика подобна на тази, описана от Evers, et al. (Evers, et al. I. Prakt. Chem.

333(5), 699-710 (1991)), или Haake et al. (Haake et al. *Synthesis-Stuttgart* 9, 753-758 (1991)) в подходящ разтворител, такъв като етанол в инертна атмосфера, такава като атмосфера на аргон, или на азот, при температура на кипене под обратен

5 ние 20, или 21 се алкилира с подходящо алкилиращо средство, такава като реактив на Meerwīne в подходящ разтворител, такъв като метилен хлорид. Това е последвано от нуклеофилно разместване на подходящ нуклеофил, такъв като въглероден анион, или аминна основа, при което се получават съединения 22, или 23, които могат да продуцират или тавтомерна форма на съединения 22, или на 23.

Схема VI

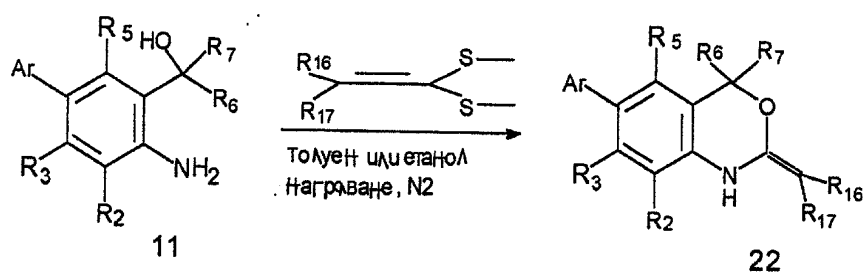


Схема VII

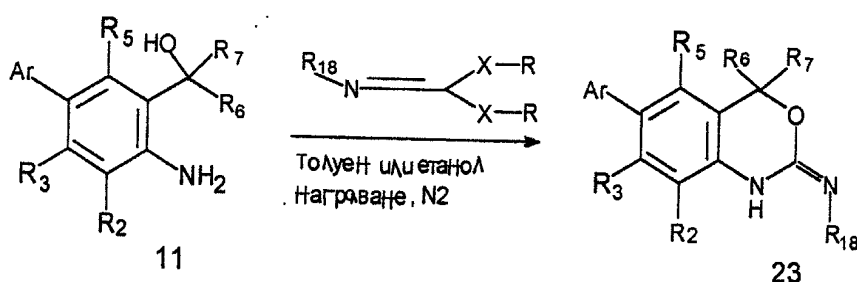
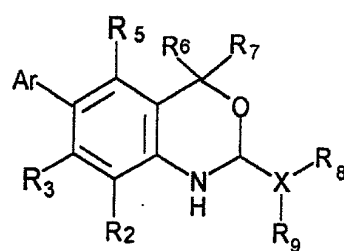
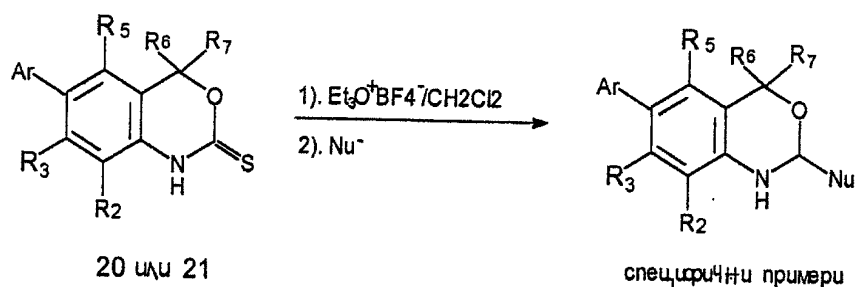


Схема VIIa



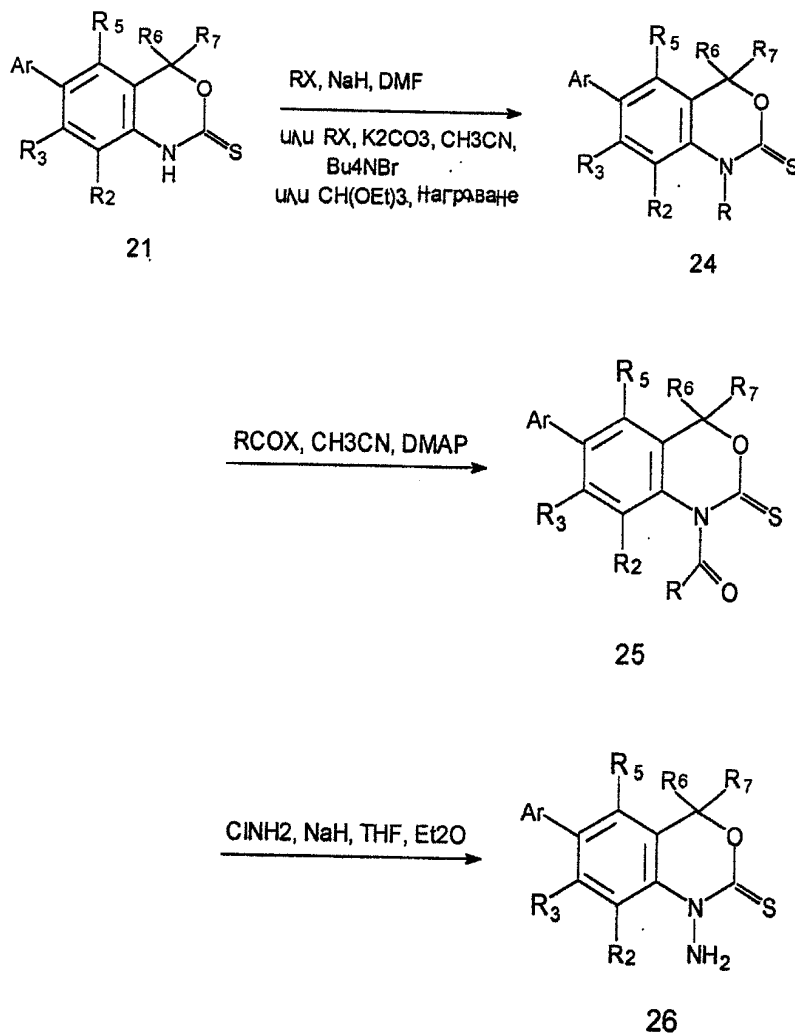
22, X=C
23, X=N,
R₈ или R₉=none

Както се илюстрира на схема VIII, от съединението 21 може след това да се получат производни в позиция 1, чрез много начини, водещи до различни нови циклотиокарбаматни производни, включващи 1-алкил, заместен 1-алкил, 1-карбонил, заместен 1-карбонил, 1-карбокси, заместен 1-карбокси производни. Например, алкилови, или заместени 1-алкилови производни 24 могат да се получат, като на тиокарбамат 12, или 6 се действа с подходяща основа, такава като натриев хидрид, в подходящ разтворител, такъв като DMF, в инертна атмосфера, такава като атмосфера на аргон, или на азот, и след това се прибавя подходящ електрофил, такъв като алкил, или заместен алкил бромид, йодид, или трифлат. Такова трансформиране на 21 в позиция-1 може също така да се осъществи, като се използва двуфазно състояние, както е показано на схема VIII, при което алкилирането се осъществява, използвайки двуфазен катализатор, такъв като трибутиламониев бромид, в подходящ разтворител, такъв

като ацетонитрил. Друг пример за такава модификация включва, но не се ограничава до нагряване на 21 с триетил ортоформиат, при което се получават 1-заместени производни 24. (схема VIII).

Ацилирането, или карбоксилирането на съединение 21 в 1-ва позиция, при което се получава съединение 25, може да се осъществи, като на 12, или 6 се действа с подходящ ацилиращ, или карбоксилиращ реактив, такъв като ди-*t*-бутил бикарбонат в присъствие на подходящ основен катализатор, такъв като ацетонитрил, в инертна атмосфера, такава като атмосфера на аргон, или на азот. Аминирането в 1-ва позиция на съединение 21, при което се получава съединение 26, може да се осъществи, като се използва подходящ ацилиращ, или аминиращ реактив, такъв като хлорамин, в присъствие на подходяща основа, такава като натриев хидрид, в подходящ разтворител, такъв като THF, или диетилов етер, последвано от посочената в литературата методика (Metlesics et al. J. Org. Chem. 30, 1311 (1965)).

Схема VIII



Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се използват под формата на соли, производни на фармацевтично, или физиологично приемливи киселини, или основи. Такива соли включват, но не се ограничават от, следващите соли с минерални киселини, такава като солна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина, и, при случай, може би, такива органични киселини, като оцетна киселина, оксалова киселина, янтарна киселина, и малеинова киселина. Други соли включват соли с алкални метали, или с алкалоземни метали, такива като натрий, калий, калций, или магнезий, под формата на естери, карбамати и други конвенционални предлекарствени форми, които когато се прилагат под такава форма, се конвертират в активна част *in vivo*.

Това изобретение включва фармацевтични състави и използване на съединенията на изобретението при получаване на лекарствени средства за използване като агонисти на рецептора на прогестерон.

Агонистите на рецептора на прогестерон съгласно това изобретение, използвани самостоятелно, или в комбинация, могат да се използват при методи за предпазване от забременяване, и при лечението на дисфункционално кръвотечение, лейомиома на матката, ендометриоза, синдром на поликистозни яйчници и фиброиди, и на карциноми и аденокарциноми на ендометриума, на яйчниците, на гърдата, на дебелото черво и на простатата и също така в хормонзаместваща терапия. Други използвания на изобретението включват стимулиране на поемането на храна.

Когато съединенията се използват за горните предназначения, те могат да се комбинират с един или повече фармацевтично приемливи носители, или инертни пълнители, например, разтворители и разредители, и могат да се прилагат орално под такава форма, като таблетки, капсули, дисперсионни прахове, гранули, или суспензии, съдържащи, например, от приблизително 0,05 до 5 % суспендиращо средство, сиропи, съдържащи от приблизително 10 до 50 % захар, и еликсири, съдържащи от приблизително 20 до 50 % етанол, или парентерално, под формата на стерилни инжектируеми разтвори, или суспензии, съдържащи от приблизително 0,05 до 5 % суспендиращо средство в изотонична среда. Такива

фармацевтични състави могат да съдържат, например, от приблизително 25 до приблизително 90 % от активната съставна част, в комбинация с носителя, по-често между приблизително 5 до 60 % тегл.

Използваната ефективна форма за дозиране на активната част може да варира в зависимост от използваните специфични условия, от начина на приложение, и от това, колко тежко е състоянието, което трябва да се лекува. Обикновено, обаче, задоволителни резултати се получават, когато съединенията съгласно изобретението се използват при получаване на лекарствено средство и дневна доза от приблизително 0,5 до приблизително 500 mg/kg от телесното тегло на животното, за предпочитане поемани на отделни дози за еднократно приложение, два пъти, до четири пъти на ден, или като лекарствени форми със забавено отделяне. За повечето бозайници, общата дневна доза е приблизително 1 до 100 mg, за предпочитане от приблизително 2 до 80 mg. Формите за еднократно дозиране, подходящи за вътрешно приложение съдържат от приблизително 0,5 до 500 mg от активното съединение в хомогенна смес с твърд, или течен фармацевтично приемлив носител. Тази схема на дозиране може да се регулира, и да се постигне оптимален терапевтичен отговор. Например, няколко отделни форми за еднократно дозиране могат да се прилагат дневно, или формата за еднократно дозиране може да бъде пропорционално редуцирана, както се посочва от изискванията на терапевтичната ситуация.

Съединенията, използвани при получаване на лекарствено средство могат да се прилагат орално, така както и венозно, мускулно, или подкожно. Твърдите носители включват нишесте, лактоза, двукалциев фосфат, микрокристална целулоза, захароза и каолин, докато течните носители включват стерилна вода, полиетилен гликоли, нейонни повърхностно активни вещества, и масла, които могат да се използват за храна, такива като царевично, фъстъчено и сусамово масла, както са подходящи за природата на активната съставна част, и за избраната специфична форма на приложение. Обикновено използваните помощни средства в тези фармацевтични състави могат благоприятно да включват средства за подобряване на вкуса, оцветяващи средства, консервиращи средства и анти-

оксиданти, например, витамин Е, аскорбинова киселина, ВНТ и ВНА.

Предпочитаните фармацевтични състави от гледна точка на лесното приготвяне и приложение, са твърди състави, по-специално 5 таблетки и капсули, пълни с твърд състав, или капсули, пълни с течност. Оралното приложение на съединенията се предпочита.

Съединенията, използвани при получаване на лекарствено средство, могат също така да се прилагат парентерално, или интраперитонеално. Разтвори, или суспензии на тези активни съединения под формата на свободна основа, или фармакологично приемлива сол може да се получи във вода, подходящо смесени с повърхностно активни вещества, такива като хидроксипропилцелулоза. Дисперсии могат също така да се получат в глицерол, течност, полиетиленгликоли и техни смеси в масла. При обикновени условия на съхранение и използване, съставите 10 съдържат консерванти, за да се предотврати растежът на микроорганизми.

Фармацевтичните форми, подходящи за инжектиране, включват стерилни водни разтвори или дисперсии и стерилни прахове за екстапорално получаване на стерилни разтвори или дисперсии за инжектиране. При всички случаи, формата трябва да бъде стерилна, и трябва да бъде флуидна до степен, при която да има способност лесно да излиза от спринцовката. Тя 30 трябва да бъде стабилна в условията на преработването и на съхранението, и трябва да бъде защитена срещу замърсяване с микроорганизми, такива като бактерии и гъбички. Носителят може да бъде разтваряща, или диспергираща среда, съдържаща, например, вода, етанол (например, глицерол, пропиленгликол и течен полиетиленгликол), подходящи техни смеси и растително масло.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери илюстрират получаването на съединения съгласно изобретението.

Пример 1. 2-(2-амино-5-бромфенил)пропан-2-ол

На разтвор от 2-амино-5-бромбензоена киселина (10 g, 46 mmol) в сух THF (200 ml) при -78°C в азотна атмосфера, се действа с разтвор на метилмагнезиев бромид в етер (3,0 M, 90 ml, 50

270 mmol). Реакционната смес бавно се загрева до обикновена температура, държи се в продължение на 48 h при разбъркване в азотна атмосфера, и след това се излива в студен 0,5 N воден хидрохлориден разтвор (300 ml). Сместа се неутрализира с воден 1 N разтвор на натриева основа, и се прибавя етил ацетат (300 ml). Органичният слой се отделя, и водния слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 100 ml). Комбинираниите органични слоеве се промиват със солна луга и се сушат (MgSO₄). След отстраняване на разтворителя във вакуум, остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография със силикагел (хексан:етил ацетат/3:2), при което се получава 2-(2-амино-5-бромфенил)пропан-2-ол, под формата на мръснобял твърд продукт (6 g, 57%): т. т. 62 - 63°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 7,19 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,12 (dd, 1H = 8,4, 2,3 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,70 (s, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,65 (s, 2H).

Пример 2. 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он

Към разтвор на 2-(2-амино-5-бромфенил)пропан-2-ол (18 g, 78 mmol) в сух THF (150 ml) се прибавя 1,1'-карбонилдимидазол (15,5 g, 94 mmol) в азотна атмосфера. Реакционният разтвор се нагрява при 50°C в продължение на една нощ. Разтворителят се отстранява във вакуум, и остатъкът се разтваря в етил ацетат (100 ml). Разтворът се промива с 1 N воден хидрохлориден разтвор (2 x 40 ml), със солна луга (20 ml), и се суши с MgSO₄. След отстраняване на разтворителя във вакуум, се получава 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт (20 g, 100%): т. т. 199 - 200°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,32 (s, 1H, D₂O разменно), 7,48 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,43 (dd, 1H = 8,5, 2,1 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 1,61 (s, 6H).

Пример 3. (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина

Към разтвор на 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он (2 g, 7,8 mmol) в безводен THF (60 ml) се прибавя разтвор на n-BuLi в хексан (10 M, 2,4 ml, 24 mmol) при -78°C в азотна атмосфера. След разбъркване при -78°C в продължение на 30 min, се получава мътилка, и й се действа с триизопрпил борат (6,5 ml, 28 mmol). Реакционният разтвор бавно се загрева до обикновена температура, и се потушава с 1 N воден

хидрохлориден разтвор (60 ml). Прибавя се етил ацетат (100 ml), и органичният слой се отделя, а водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 60 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга и се сушат с $MgSO_4$. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография със силикагел (етил ацетат:хексан/2:1), при което се получава (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина, под формата на бял твърд продукт (1,4 g, 81 %): т. т. 249 - 250°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) делта 10,21 (s, 1H, D_2O сменяемо), 7,90 - 7,95 (br s, 2H, D_2O сменяемо), 7,67 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 1,61 (s, 6H); MS (ESI) m/z 222 ($[M+H]^+$, 87 %).

Пример 4. 6-(3-хлорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он (методика А)

Смес от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он (1,5 g, 5,9 mmol), 3-хлорфенил борна киселина (1,83 g, 11,7 mmol), тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,35 g, 0,3 mmol), и натриев карбонат (2,48 g, 23,4 mmol) в смес от DME и вода (40 ml/10 ml) се дегазира, за да се отстрани кислородът, и след това се нагрява при 85°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 h. Реакционната смес се охлажда до обикновена температура, и се потушава с наситен воден разтвор на амониев хлорид (20 ml). Прибавя се етил ацетат (50 ml) и органичният слой се отделя. Водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 15 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга и се сушат с $MgSO_4$. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография със силикагел (хексан: етил ацетат/2:1), при което се получава 6-(3-хлорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на жълтеникав твърд продукт (1,4 g, 82 %): т. т. 158 - 159°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) делта 10,31 (s, 1H, D_2O сменяемо), 7,75 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,46 (t, 1H, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 7,0$, 1,1 Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 1,68 (s, 6H); Аналитично изчислено за $C_{16}H_{14}ClNO_2 \cdot 0,1 H_2O$: C, 66,37, H, 4,94, N, 4,84. Получено: C, 66,14, H, 4,61, N, 4,71.

Пример 5. 6-(3-бромо-5-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он (методика В)

Смес от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-ок-

со-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина (2,22 g, 10 mmol), 1,3-дибромо-5-флуорбензен (3,05 g, 12 mmol), тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,6 g, 0,52 mmol), и натриев карбонат (2,2 g, 21 mmol) в смес от DME и вода (70 ml/15 ml) се дегазира, за да се отстрани кислородът, и след това се нагрява при 85°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 h. Реакционната смес се охлажда до обикновена температура, и се погасява с наситен воден разтвор на амониев хлорид (20 ml). Прибавя се етил ацетат (100 ml) и органичният слой се отделя. Водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 30 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга и се сушат с $MgSO_4$. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография със силикагел (хексан:етил ацетат/1:1), при което се получава 6-(3-бромо-5-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт (1,4 g, 40 %): т. т. 182 - 183°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) делта 10,36 (s, 1H, D_2O сменяемо), 7,78 (s, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, $J = 8,3$, 1,8 Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 1,69 (s, 6H); ^{19}F -NMR (DMSO- d_6) делта - 112,46 (m, 1F); MS (Cl) m/z 352 ($[M+H]^+$, 78 %), 350 ($[M+H]^+$, 75 %). Аналитично изчислено за $C_{16}H_{13}BrFNO_2$: C, 54,88, H, 3,74, N, 4,00. Получено: C, 54,83, H, 3,82, N, 3,95.

Пример 6. 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-флуорбензонитрил

Смес от 6-(3-бромо-5-флуорфенил)-4,4-диметил-2H-1,4-бензо[d][1,3]оксазин-2-он (1 g, 2,8 mmol), цинков цианат (0,2 g, 1,7 mmol), тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,2 g, 0,17 mmol), в сух DMF (20 ml) се дегазира, за да се отстрани кислородът, и след това се нагрява при 85°C в азотна атмосфера, в продължение на 6,5 h. Реакционният разтвор се охлажда до стайна температура, и се излива към студен наситен воден разтвор на амониев хлорид (100 ml). Появява се бяла утайка, и се събира върху филтър. Белият твърд продукт се промива с дестилирана вода (3 x 20 ml) и се разтваря в смес от етил ацетат (10 ml) и метанол (10 ml). Разтворът се пропуска през силикагел и се елуира със смес от етил ацетат и хексан (1:1). След като разтворителят се отстрани, се получава 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бен-

зо[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-флуорбензонитрил, под формата на бял твърд продукт (0,7 g, 84 %): т. т. 253 - 254°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 10,4 (s, 1H, D_2O сменяемо), 8,13 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,68 (s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) делта -112,25 (m, 1F); MS (EI) m/z 296 (M^+ , 65 %), Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 68,91, H, 4,42, N, 9,54. Получено: C, 68,85, H, 4,58, N, 9,14.

Пример 7. 4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-тиофен-2-карбонитрил

Продуктът се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-борна киселина и 4-бромо-2-тиофенкарбонитрил, съгласно методиката, описана в пример 5, под формата на жълтеникав твърд продукт: т. т. 230 - 231°C (с разлагане); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 8,32 (s, 1H, D_2O сменяемо), 7,83 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,78 (s, 6H); MS (EI) m/z 283 ($[\text{M-H}]^+$, 100 %), Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C, 62,57, H, 4,34, N, 9,73. Получено: C, 62,48, H, 4,31, N, 9,64.

Пример 8. 6-(3-хлорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-тион

Смес от 6-(3-хлорфенил)-4,4-диметил-1,4-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он (0,15 g, 0,5 mmol), и реактив на Lawesson (0,24 g, 0,6 mmol), в безводен о-ксилен се нагрява при температура на кипене под обратен хладник, в азотна атмосфера, в продължение на 3 h. Разтворителят се отстранява, и остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, хексан:етил ацетат/6:1), при което се получава съединението съгласно заглавието, под формата на бял твърд продукт (80 mg, 52 %): т. т. 183 - 184°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 12,25 (s, 1H, D_2O сменяемо), 7,78 (t, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,63 - 7,70 (m, 3H), 7,49 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (d, 8,8 Hz), 1,72 (s, 6H); MS (EI) m/z 303 (M^+ , 100 %), 305 (M^+ , 32 %), Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$: C, 63,26, H, 4,64, N, 4,61. Получено: C, 63,37, H, 4,62, N, 4,54.

Пример 9. 4-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-тиофен-2-карбонитрил

Смес от 4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо-[d][1,3]оксазин-6-ил)-тиофен-2-карбонитрил (0,23 g, 0,8 mmol), и реактив на Lawesson (0,38 g, 0,96 mmol), в безводен о-ксилен се нагрява при температура на кипене под обратен хладник, в азотна атмосфера, в продължение на 3 h. Разтворителят се отстранява във вакуум, и остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, хексан:етил ацетат/3:1), при което се получава съединението съгласно заглавието, под формата на жълт твърд продукт (85 mg, 35 %): т. т. 242 - 243°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 12,22 (s, 1H, D_2O сменяемо), 8,50 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 7,71 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 1,69 (s, 6H); MS (APCI) m/z 301 ($[\text{M+H}]^+$, 100 %), Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 59,97, H, 4,03, N, 9,33. Получено: C, 59,67, H, 3,85, N, 9,14

Пример 10. 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-тион

Продуктът се получава от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он и реактив на Lawesson, съгласно методиката, описано в пример 9, под формата на бял твърд продукт: т. т. 221 - 222°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 9,38 (s, 1H, D_2O сменяемо), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 1,76 (s, 6H); MS (EI) m/z 272 ($[\text{M+H}]^+$, 94 %), 274 ($[\text{M+H}]^+$, 100 %).

Пример 11. 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-флуорбензонитрил

Продуктът се получава от 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-флуорбензонитрил и реактив на Lawesson, съгласно методиката, описана в пример 9, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 248 - 249°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 12,3 (s, 1H), 8,15 (ns, 1H), 8,02 (d, 1H, $J = 10,48$ Hz), 7,85 - 7,78 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,92$ Hz), 1,71 (s, 6H); MS (APCI) m/z 313 ($[\text{M+H}]^+$, 100 %), Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{OS}$: C, 65,37, H, 4,19, N,

8,97. Получено: С, 65,26, Н, 4,31, N, 8,61.

Пример 12. 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-бензонитрил

Смес от 1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина (2,22 g, 10 mmol), 3-бромбензонитрил (2,18 g, 12 mmol), тетраakis(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,6 g, 0,52 mmol), и натриев карбонат (2,2 g, 21 mmol), в смес от DME и вода (70 ml/15 ml) се дегазира, за да се отстрани кислородът, и след това се нагрява при 85°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 h. Реакционната смес се охлажда до обикновена температура, и се погасява с наситен воден разтвор на амониев хлорид (20 ml). Прибавя се етил ацетат (100 ml) и органичният слой се отделя. Водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 30 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга и се сушат с MgSO₄. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография със силикагел (хексан:етил ацетат/1:1), при което се получава 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-бензонитрил, под формата на мръснобял твърд продукт (0,7 g, 25 %): т. т. 236 - 237°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,34 (s, 1H, D₂O сменяемо), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,60 - 7,70 (m, 3H), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,71 (s, 6H); Аналитично изчислено за C₁₇H₁₄N₂O₂·0,1 H₂O: С, 72,89, Н, 5,11, N, 10,00. Получено: С, 72,75, Н, 5,05, N, 9,65.

Пример 13. 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-ди-

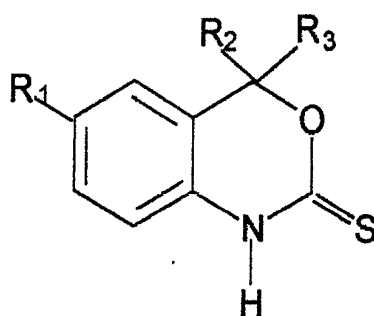
хидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-бензонитрил

Смес от 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо-[d][1,3]оксазин-6-ил)-бензонитрил (1 g, 3,6 mmol), и реактив на Lawesson (1,8 g, 4,3 mmol), в о-ксилен се нагрява при температура на кипене под обратен хладник, в азотна атмосфера, в продължение на една нощ. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, и се промива с 1 N HCl (2 x 20 ml). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, 20 % етил ацетат/хексан), при което се получава 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-бензонитрил (0,21 g, 20 %), под формата на бял твърд продукт: т. т. 236 - 237°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 12,3 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,07 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 7,74 - 7,64 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, J = 8,78 Hz), 1,71 (s, 6H); MS (APCI) m/z 295 ([M+H]⁺, 100 %), Аналитично изчислено за C₁₇H₁₄N₂O₂S: С, 69,36, Н, 4,79, N, 9,52. Получено: С, 68,35, Н, 4,91, N, 9,07

Пример 14. Сила на релевантни изследвания

Съединенията съгласно това изобретение са изследвани в релевантните изследвания, както е описано, и тяхната ефективност е в границите от 0,01 nM до 5 microM при изследванията in vitro, и от 0,001 до 300 mg/kg при изследванията in vivo. Избраните примери са посочени на таблица 1 по-долу.

Таблица 1.



Съединение	R ₁	R ₂	R ₃	hPR CV-1 EC ₅₀ (nM)	Инхибиране на овулация ED ₁₀₀ (mg/kg)
1	3-хлорфенил	Me	Me	0,65	ND*
2	4-(2-цианотиофенил)	Me	Me	0,3	1
3	3-циано-5-флуорфенил	Me	Me	5,1	ND
4	3-цианофенил	Me	Me	0,4**	

* ND, не е определено;

** данни за алкалин фосфатаза.

(1) Изследване за пролиферация на клетки T47D

Целта на това изследване е да се определи прогестиналната сила и антипрогестиналната сила, използвайки изследване на пролиферирателното на клетките, при клетки T47D. Измерва се ефектът на съединението върху синтезирането на ДНК в клетки T47D. Материалите и методите, които са използвани при това изследване, са както следва.

а. Растежна среда: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL), към която се добавят 10 % (обем/обем) говежди ембрионален серум (нетоплинно инактивиран), 100 U/ml пеницилин, 100 U/ml стрептомицин, и 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL):

б. Лечебна среда: минимална есенциална среда (MEM) (#51200 - 038 (GIBCO, BRL) с добавка на свободна от фенолно червено, към която е прибавено 0,5 % пречистен с въглен говежди ембрионален серум, 100 U/ml пеницилин, 100 U/ml стрептомицин, и 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

с. Клетъчна култура

Изходна култура от клетки T47D се държи в растежна среда. За обединено изследване BrdU, клетките се посяват в 96-ямкови блюда (Falcon, Becton Dickinson Labware) при 10,000 клетки/ямка в растежна среда. След инкубиране в продължение на една нощ, средата се сменя с лечебна среда, и клетките се култивират в продължение на допълнителни 24 h преди лечението. Изходните съединения се разтварят в подходящ vehiculum (100 % етанол, или 50 % етанол/50 % DMSO), след това се разреждат в лечебна среда, и се прибавят към клетките. Стандартните прогестини и антипрогестини се внасят изцяло по кривите доза-отговор. Крайната концентрация на vehiculum е 0,1 %. В контролните ямки, клетките получават само vehiculum. Антипрогестините се изследват в присъствие на 0,03 nM тримегестон, стандартният прогестин агонист. 24 h след лечението, средата се изхвърля, и клетките се бележат с 10 mM BrdU (Amersham Life Science, Arlington Heights, IL) в лечебна среда в продължение на 4 дена.

д. Изследване за пролиферация на клетките

В края на белязането с BrdU, средата се отстранява, и инкорпорирането на BrdU се измерва, като се използва набор за клетъчна пролиферация ELISA (# RPN 250, Amersham Life Science), съгласно инструкциите на производителя. Накратко, клетките се фиксират във фиксатор, съдържащ етанол, в продължение на 30 min, след това се инкубират в блокиращ буфер в продължение на 30 min, за да се редуцира фонът. В ямките се прибавя белязан с пероксидаза анти-BrdU анти тяло, и се инкубира в продължение на 60 min. Клетките се промиват три пъти с PBS, и се инкубират с 3,3',5,5'-тетраметил-бензидин (ТМВ) субстрат в продължение на 10-20 min, в зависимост от силата на изследваните съединения. След това се прибавят 25 μ mol/l 1 M сярна киселина, за да се спре цветната реакция, и се отчита оптичната плътност на 450 nm в рамките на 5 min.

е. Анализирани на резултатите:

Исползват се квадратично трансформирани данни за анализирани на разсейването и крива на нелинейните отговори на дозите и за двата начина, и за агонисти, и за антагонист. Исползва се претегляне на Huber за занижаване на ефектите на отдалечение. Стойностите EC_{50} и IC_{50} се изчисляват от преработените стойности. Софтуер JMP (SAS Institute, Inc.) се използва и за анализ по един начин на разсейването, и анализ за отговор на нелинейни дози, и при единична доза, и при изследване отговорите на доза.

f. Стандартни съединения

Тримегестон и медроксипрогестерон ацетат (МРА) са стандартни прогестини, а RU486 е стандартен антипрогестин. Всички стандартни съединения се внасят изцяло по кривите доза-отговор, и се изчисляват стойностите EC_{50} или IC_{50} .

Таблица 2.

Изчисляване на EC_{50} , стандартна грешка (SE), и 95 % доверителни интервали (CI) при индивидуални изследвания

Съединение	Пример	EC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				долна	горна
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
МРА	1	0,019	0,001	0,013	0,027
	2	0,017	0,001	0,011	0,024

Изчисляване на EC_{50} , стандартна грешка и 95 % доверителен интервал за антипрогестин, RU486

Съединение	Пример	IC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				долна	горна
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

EC_{50} : Концентрация на съединение, което дава половината максимално повишаване при BrdU инкорпориране със SE;

IC_{50} : Концентрация на съединение, което дава половината максимално понижаване при индуцирано от 0,1 тримегестон BrdU инкорпориране със SE.

(2) Изследване за децидуализиране на плъхове

Тази методика е използвана с цел да се изчисли ефектът на прогестини и антипрогестини върху децидуализиране на матката на плъхове, и да се сравнят относителните мощности на различните изследвани съединения. Материалите и методите, използвани при това изследване, са както следва:

а. Методи: Изследваните съединения се разтварят в 100 % етанол и се смесват с царевично масло (вехикулум). Изходни разтвори за изследваните съединения в масло (MazolaTM) след това се получават, като се нагрива (~ 80°C) сместа, за да се изпари алкохолът. След това изследваните съединения се разтварят в 100 % царевично масло, или 10 % етанол в царевично масло, преди лечението на животните. Не се установява разлика в децидуалния отговор, когато се сравняват тези два вехикула.

б. Животни (RACCUC протокол # 5002)

Възрастни женски плъхове Sprague-Dawley, на които е направена овариектомия (~60-

дневна възраст, и 230 g), се получават от Taconic (Taconic Farms, NY) след операцията. Овариектомията се извършва най-малко 10 дена преди лечението да редуцира циркулацията на половите стероиди. Животните се държат затворени при режим 12-часов цикъл светло/тъмно, и им се дава стандартна храна за плъхове и вода ad libitum.

с. Лечение

Плъховете се претеглят, и се разделят произволно на групи от 4, или 5, преди лечението. Изследваните съединения в 0,2 ml вехикулум се прилагат чрез подкожно инжектиране в тилната част на врата, или посредством хранителна сонда, използвайки 0,5 ml. Животните се лекуват веднъж на ден, в продължение на седем дена. При изследване на антипрогестини, на животните се дават изследваните съединения, и доза EC_{50} от прогестерон (5,6 mg/kg), в продължение на първите три дена от лечението. През следващото децидуално стимулиране, животните продължават да получават прогестерон, до провеждането на аутопсия четири дена по-късно.

д. Дозиране

Дозите се приготвят на базата на mg/kg средно телесно тегло за групата. При всички изследвания се включва контролна група, получаваща вехикулум. Определянето на кривите доза-отговор се осъществява, като се използват дози с половин log повишаване (например, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 mg/kg).

е. Децидуално индуктиране

Приблизително 24 h след третото инжектиране, децидуализирането се индуцира в един от роговете на матката, посредством одраскване на антимезометриалния епител на лумена с игла 21 G с тъп връх. Контралатералният рог не се одрасква, и служи като нестимулирана контрола. Приблизително 24 h след края на лечението, плъховете се умъртвяват чрез CO₂ асфикция, и телата се претеглят. Матките се отстраняват, и се окастрят от мазнината. Децидуализираните (D-rog) и контролните (C-rog) рогове на матката се претеглят поотделно.

f. Анализирание на резултатите

Повишаването на теглото на децидуализи-

зирания рог на матката се изчислява чрез D-rog/ (C-rog, и се използва логаритмично трансформиране, за да се максимализира нормалността и хомогенността на разсейването. Използва се Huber

5 M-изчислител за сваляне на тегло на отдалечените трансформирани наблюдения за двете, и за кривата доза-отговор, и за еднокдневен анализ на разсейване. JMP софтуер (SAS Institute, Inc.) се използват и за двете, и за един ден ANOVA, и за анализиране на нелинейни доза-отговор.

g. Стандартни съединения

Всички стандартни прогестинови съединения се внасят изцяло по кривите доза-отговор, и се изчисляват стойностите EC₅₀, за влажно тегло на матката.

Таблица 4.

Изчисляване на EC₅₀, стандартна грешка (SE), и 95 % доверителни интервали (CI) при индивидуални изследвания

Съединение	Пример	EC ₅₀ (mg/kg, s. c.)	SE	95% CI	
				долна	горна
Прогестерон	1	5,50	0,77	4,21	7,20
	2	6,21	1,12	4,41	8,76
3-кето- дезогестрел	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
MPA	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

Таблица 5.

Изчисляване на EC_{50} , стандартна грешка, и 95 % доверителни интервали за кривите доза-отговор на 3 стандартни съединения

Съединение	EC_{50} (mg/kg, s. c.)	SE	95% CI	
			долна	горна
Прогестерон	5,62	0,62	4,55	7,00
3-кето-дезогестрел	0,10	0,02	0,07	0,14
Левоноргестрел	0,10	0,01	0,08	0,12

Таблица 6.

Изчисляване на IC_{50} , стандартна грешка, и 95 % доверителни интервали за антипрогестин, RU 486

Съединение	Пример	IC_{50} (mg/kg, p.o.)	SE	95% CI	
				долна	горна
RU 486	1	0,21	0,07	0,05	0,96
	2	0,14	0,02	0,08	0,27

Концентрация: Концентрацията на съединението при изследването (грешка-mg/kg телесно тегло)

Начин на приложение: Начинът, по който съединението се прилага върху животните 40

Телесно тегло: средно общо телесно тегло на животното (грешка-kg)

D-рог: Влажно тегло на децидуализиран рог на матката (грешка-mg)

C-рог: Влажно тегло на контролен рог на матката (грешка-mg) 45

Децидуален отговор: $[(D-C)/C] \times 100\%$

Прогестационална активност: Съединенията, които индуцират значително децидуализиране ($p < 0,05$), в сравнение с контролата с 50

вехикулум, се смятат за активни.

Антипрогестинална активност: Съединенията, които понижават значително EC_{50} прогестерон индуцирано децидуализиране ($p < 0,05$).

EC_{50} за тегло на матката: Концентрация на съединение, което дава половин-максимално повишаване в децидуален отговор (грешка-mg/kg).

IC_{50} за тегло на матката: Концентрация на съединение, което дава половин-максимално повишаване на EC_{50} прогестерон индуциран децидуален отговор (грешка-mg/kg).

(3) Изследване на PRE-луцифераза при клетки CV-1

Целта на това изследване е да се определи прогестиналната, или антипрогестиналната си-

ла на съединението, въз основа на неговия ефект върху пренесена от PRE-луцифераза репортер активност в клетки CV-1 ко-трансфектирани с човешки PR и PRE-луцифераза плаزمиди. Материалите и методите, използвани при това изследване, са както следва.

а. Среда: Растежната среда е следната: DMEM (Bio Whittaker), съдържаща 10 % (обем/обем) говежди ембрионален серум (нетоплинно инактивиран), 0,1 mM MEM неесенциални аминокиселини, 100 U/ml пеницилин, 100 mg/ml стрептомицин, и 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL). Експерименталната среда е следната: DMEM (Bio Whittaker), свободен от фенолно червено, съдържаща 10 % (обем/обем), пречистен с въглен говежди ембрионален серум (нетоплинно инактивиран), 0,1 mM MEM неесенциални аминокиселини, 100 U/ml пеницилин, 100 mg/ml стрептомицин, и 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

б. Клетъчна култура, трансфектиране, лечение и изследване на луцифераза

Исходни клетки CV-1 се държат в растежна среда. Прави се ко-трансфектиране, като се използва $1,2 \times 10^7$ клетки, 5 mg pLEM плазмид с включен hPR-B на Sph1 и BamH1 сайтове, 10 mg pGL3 плазмид с две PREs срещу луциферазната последователност, и 50 mg обработена с ултразвук калф тимусна ДНК като носител ДНК в 250 ml. Електропорацията се осъществява при 260 V и 1,000 mF в Biorad Gene Pulser II. След електропорацията, клетките се суспендират отново в растежна среда, и се посяват в 96-ямково блюдо при 40,000 клетки/ямка в 200 microl. След ин-

кубиране в продължение на една нощ, средата се сменя с експериментална среда. След това на клетките се действа със стандартни съединения, и/или със съединения, които се изследват в експериментална среда. Съединенията се изследват за антипрогестационална активност в присъствие на 3 nM прогестерон. 24 h след лечението, средата се изхвърля, клетките се промиват три пъти с D-PBS (GIBCO, BRL). 50 microl от буфер за клетъчен лизис (Promega, Madison, WI) се прибавя към всяка ямка, и блюдата се разклащат в продължение на 15 min в Titer Plate Shaker (Lab Line Instrument, Inc.). Луциферазната активност се измерва, използвайки луциферазни реактиви от Promega.

с. Анализирание на резултатите:

Всяко лечение се състои от най-малко 4 повторения. Използват се лог трансформирани данни, за да се анализира разсейването, а нелинейна крива доза-отговор се използва и за двата начина, и за агонист, и за антагонист. Използва се претегляне Huber за сваляне на тегло на ефектите на отдалечените. EC_{50} или IC_{50} стойности се изчисляват от ретрансформирани стойности. JMP софтуер (SAS Institute, Inc.) се използва и за двете, и за един ден на разсейване, и за анализирание на нелинеен отговор.

г. Стандартни съединения:

Прогестерон и тримегестон са стандартни прогестини, а RU 486 е стандартен антипрогестин. Всички стандартни съединения се внасят изцяло по кривите доза-отговор, и се изчисляват стойностите EC_{50} или IC_{50} .

Таблица 7.

Изчисляване на EC_{50} , стандартна грешка (SE), и 95 % доверителни интервали (CI) за стандартни прогестини от три индивидуални изследвания

Съединение	Пример	EC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				долна	горна
Прогестерон	1	0,616	0,206	0,509	0,746
	2	0,402	0,019	0,323	0,501
	3	0,486	0,028	0,371	0,637
Тримегестрон	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

Изчисляване на IC_{50} , стандартна грешка (SE), и 95 % доверителни интервали (CI) за антипрогестин, RU486 от три индивидуални изследвания

Съединение	Пример	IC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				долна	горна
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

Прогестинална активност: Съединенията, които повишават значително PRE-луциферазната активност ($p < 0,05$) в сравнение с контролата вехикулум се смятат за активни.

Антипрогестационална активност: Съединенията, които понижават 3 nM прогестерон индуцирана PRE-луциферазната активност значително ($p < 0,05$), EC_{50} : Концентрация на съединение, което дава половин-максимално повишаване на PRE-луциферазната активност (грешка-nM) със SE.

IC_{50} за тегло на матката: Концентрация на съединение, което дава половин-максимално понижаване на 3 nM прогестерон индуцирана PRE-луциферазна активност (грешка-nM) със SE.

Пример 15. WAY-166494: 6-(3-флуорфенил)-4-метил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

4-амино-3'-флуоро[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил се получава от 3-флуорфенил борна киселина и 2-амино-5-бром-бензонитрил, съгласно методиката на пример 4. На разтвор от 4-амино-3'-флуоро[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил (6,65 g, 31,3 mmol) в безводен THF (100 ml) се действа на капки при стайна температура, в азотна атмосфера, с метилмагнезиев бромид (3,0 M в етер, 21 ml, 63 mmol). След това реакционната смес се нагрява внимателно под обратен хладник в продължение на 1,5 h, охлажда се до стайна температура, и й се действа с 3N воден разтвор на хлороводород (30 ml). Получената смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 3 h, охлажда се до обикновена температура, и рН се регулира до 5 - 6, като се прибавя наситен воден разтвор на натриев карбонат. Прибавя се

етил ацетат (100 ml), органичният слой се отделя, а водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 50 ml). Комбинираните органични слоеве се сушат ($MgSO_4$) и се изпаряват. Остатъкът се пречиства посредством хроматография със силикагел (хексан:етил ацетат/3:1), при което се получава 1-(4-амино-3'-флуоро[1,1'-бифенил]-3-ил)-етанон (3,1 g, 43 %): т. т. 156 - 157°C.

След това на разтвор от 1-(4-амино-3'-флуоро[1,1'-бифенил]-3-ил)етанон (3 g, 13 mmol) в безводен метанол (60 ml) се действа при стайна температура в азотна атмосфера с натриев борохидрид на порции. След прибавянето, реакционната смес се разбърква в продължение на 4 h, действа й се с наситен воден разтвор на амониев сулфат (50 ml) и етил ацетат (100 ml). Органичният слой се отделя, суши се ($MgSO_4$), и се изпаряват във вакуум. Остатъкът се пречиства посредством хроматография със силикагел (хексан:етил ацетат/3:1), при което се получава 1-(4-амино-3'-флуоро[1,1'-бифенил]-3-ил)етанол, под формата на бял твърд продукт (2 g, 67 %): т. т. 136-137°C.

Смес от горния алкохол (0,2 g, 0,87 mmol) и трифосген в безводен THF (20 ml) се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера. След 15 min на сместа се действа с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (30 ml) и етил ацетат (40 ml). Органичният слой се отделя, суши се ($MgSO_4$), и се изпарява във вакуум, при което се получава 6-(3-флуорфенил)-4-метил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт (0,18 g, 81 %): т. т. 160 - 161°C. 1H -NMR ($DMSO-d_6$) делта 10,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,57 (s, 1H),

7,44 - 7,53 (m, 3H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,57 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 1,63 (d, 3H, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z 256 [M-H]⁺.

На разтвор от 6-(3-флуорфенил)-4-метил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-он (0,15 g, 0,58 mmol) в толуен се действа с реактив на Lawesson съгласно методиката на пример 9, при което се получава 6-(3-флуорфенил)-4-метил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион (0,08 g, 50 %), под формата на мръснобял твърд продукт (0,08 g, 50 %): т. т. 173 - 174°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 12,27 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,64 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 1,67 (d, 3H, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z 272 [M-H]⁺.

Пример 16. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-4-метилтиофен-2-карбонитрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-4-метилтиофен-2-карбонитрил се получава съгласно методиката на пример 5, използвайки (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил) борна киселина и 5-бромо-4-метил-2-тиофенкарбонитрил, под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 195 - 200°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,2 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), MS (APCI) m/z 299 [M-H]⁺; Аналитично изчислено за C₁₆H₁₄N₂O₂S: C, 64,41, H, 4,75, N, 8,89. Получено: C, 64,64, H, 4,62, N, 9,39.

Към разтвор на 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-4-метилтиофен-2-карбонитрил (5 g, 16,7 mmol) в безводен толуен се прибавя, при стайна температура в азотна атмосфера, реактив на Lawesson (6 g, 14,8 mmol). Реакционната смес се нагрива под обратен хладник в продължение на 2 h, остава се да се охлади до стайна температура, и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се пречиства посредством хроматография със силикагел (THF:хексан/3:1), при което се получава съединението съгласно заглавието, под формата на жълтеникав твърд продукт (2,4 g, 46 %): т. т. 211 - 212°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 12,3 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), MS (ESI) m/z 313 [M-H]⁺; Аналитично изчислено за C₁₆H₁₄N₂O₂S₂: C, 61,12, H, 4,49, N, 8,91. Получено:

C, 60,91, H, 4,48, N, 8,66.

Пример 17.

Трет-бутил 3-циано-5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-1H-пирол-1-карбоксилат

Разтвор от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он (5,0 g, 20 mmol) и тетраakis(трифенилфосфин)-паладий(0) (580 mg, 0,5 mmol) в толуен (200 ml) се разбърква в поток от азот в продължение на 25 min. Към разтвора се прибавят последователно 1-трет-бутоксикарбонилпирол-2-борна киселина (8,24 g, 39 mmol) в абсолютен алкохол (50 ml) и калиев карбонат (5,39 g, 39 mmol) във вода (50 ml). Сместа се нагрива до 80°C в продължение на 16 h, и се остава да се охлади. Реакционната смес се излива към наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (200 ml) и се екстрахира с етил ацетат (3 x 200 ml). Органичните слоеве се комбинират, промиват се с вода (200 ml) и солна луга (100 ml), и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворът се филтрира, концентрира се във вакуум, и остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография със силикагел (30 % етил ацетат/хексан), при което се получава 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-пирол-1-карбоксилна киселина трет-бутилов естер (4,0 g, 58 %): под формата на кафяво-червеникав твърд продукт, т. т. 172-173°C;

Към разтвор на трет-бутилов естер на 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-пирол-1-карбоксилна киселина (2,0 g, 5,8 mmol) в THF (безводен, 50 ml) при -78°C се прибавя хлорсулфонил изоцианат (0,66 ml, 6,7 mmol). След 90 min се прибавя DMF (9 ml, 116 mmol), и реакцията се остава да се загрее до стайна температура. Реакционната смес се излива във вода (50 ml), и продуктът се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 ml). Органичните слоеве се комбинират, промиват се със солна луга (50 ml), сушат се над магнезиев сулфат, филтрират се и се концентрират във вакуум. След пречистване посредством флаш колонна хроматография със силикагел (30 % етил ацетат/хексан) се получава трет-бутилов естер на 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-5-циано-пирол-1-карбоксилна киселина (1,1 g, 52 %), под формата на бял прах, т. т. 165 - 167°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 1,36 (s, 9H), 1,61 (s, 6H), 6,44 (d, 1H, J = 3,7 Hz),

6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,36 ('d', 1H, J = 1,5 Hz), 10,36 (s, 1H); MS (EI) m/z 367 [M]⁺;

Към трет-бутилов естер на 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-циано-пирол-1-карбоксилна киселина (1,3 g, 35 mmol, 1 eq) в толуен (130 ml) се прибавя реактив на Lawesson (1,58 g, 3,9 mmol, 1,1 eq) и реакционната смес се нагрява на 80°C в продължение на 2 h. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се разтваря в ацетон/дихлорметан, и се адсорбира в силикагел. След пречистване посредством флаш колонна хроматография със силикагел (10 % етил ацетат/хексан) се получава продуктът (0,51 g, 38 %), под формата на жълти кристали. ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 1,35 (s, 9H), 1,64 (s, 6H), 6,47 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8, 8,1 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 12,28 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻ = 382; Аналитично изчислено за C₂₀H₂₁N₃O₃S: C, 62,64, H, 5,52, N, 10,96. Получено: C, 62,53, H, 5,6, N, 10,87.

Пример 18. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-1H-пирол-2-карбонитрил

Към разтвор на трет-бутил 2-циано-5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-1H-пирол-1-карбоксилат (0,5 g, 1,3 mmol, 1 eq) в THF (5 ml) се прибавя NaOEt (0,27 g, 3,9 mmol, 3 eq) в EtOH (5 ml) и реакцията се загрява до 80°C в продължение на 2 h. Разтворителите се отстраняват във вакуум, а остатъкът се разделя между етил ацетат (100 ml) и вода (100 ml). Слоеве се разделят и водният слой се екстрахира с етил ацетат (100 ml). Органичните слоеве се комбинират, промиват се със солна луга (50 ml), сушат се над магнезиев сулфат, филтрират се и се концентрират във вакуум. След пречистване посредством флаш колонна хроматография със силикагел (10 % етил ацетат/хексан) се получава съединението съгласно заглавието (0,27 g, 73 %), под формата на кафяв прах, т. т. 261 - 262 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 1,68 (s, 6H), 6,72 - 6,73 (m, 1H), 6,99 - 7,01 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,66 - 7,70 (m, 2H), 12,26 (s, 1H), 12,62 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻ = 282; Аналитично изчислено за C₁₅H₁₃N₃OS: C, 63,58, H, 4,62, N, 14,83. Получено: C, 63,25, H, 4,78, N, 15,11.

Пример 19. [6-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-

дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-пиридин-2-ил]ацетонитрил

[6-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-пиридин-2-ил]ацетонитрил се получава съгласно методиката на пример 5, използвайки 1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил борна киселина и (6-бромо-2-пиридил)ацетонитрил (J. Org. Chem. 1988, 53, 786 - 790), под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 210 - 212,5°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 1,68 (s, 6H), 4,27 (s, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 8,00 - 8,05 (m, 2H), 10,42 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻ = 292; Аналитично изчислено за C₁₇H₁₅N₃O₂: C, 69,61, H, 5,15, N, 14,33. Получено: C, 68,49, H, 5,19, N, 13,74.

Към [6-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-пиридин-2-ил]ацетонитрил (80 mg, 0,14 mmol, 0,5 eq) в p-ксилен (10 ml) се прибавя реактив на Lawesson (55 mg, 0,14 mmol, 0,5 eq) и реакционната смес се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 2 h. Реакцията се охлажда до стайна температура и се адсорбира в силикагел. След пречистване посредством флаш колонна хроматография със силикагел (50 % етил ацетат/хексан) се получава съединението съгласно заглавието (40 mg, 48 %), под формата на мръснобял твърд продукт, т. т. 215 - 217°C; ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) делта 1,71 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,89 - 7,99 (m, 2H), 8,04 - 8,11 (m, 2H), 12,32 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻ = 308; Аналитично изчислено за C₁₇H₁₅N₃OS: C, 66,00, H, 4,89, N, 13,58. Получено: C, 64,43, H, 4,65, N, 12,95.

Пример 20. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-1-метил-1H-пирол-2-карбонитрил

Трет-бутилов естер на 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-циано-пирол-1-карбоксилна киселина (1 g, 2,7 mmol) се поставя в 25 ml - облодънна колба, запушена с гумена запушалка, и снабдена с тръбичка за подаване на азот, и с игла за излизане на газове. Енергичен поток от азот се поддържа, като колбата се поставя в маслена баня и се нагрява до 160°C. След като е престояла в продължение на 20 min при тази температура, колбата се отстранява от маслената баня и се оставя

да се охлади. Жълтият остатък се промива в голяма колба с дихлорметан/етил ацетат, и се адсорбира в малко количество силикагел. След пречистване посредством флаш колонна хроматография със силикагел (40 % етил ацетат/хексан) се получава 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1Н-пирол-2-карбонитрил (340 mg, 47 %), под формата на жълт прах т. т. 241 - 242°C; $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz) делта 1,65 (s, 6H), 6,67 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,65 ('d', 1H, J = 1,6 Hz), 10,32 (s, 1H), 12,54 (bs, 1H); MS (EI) m/z 267 M⁺; Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 67,41, H, 4,90, N, 15,72. Получено: C, 67,19, H, 4,96, N, 15,35.

Към разтвор на 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1Н-пирол-2-карбонитрил (1 eq, 71 mg, 0,27 mmol) в диметилформамид (0,5 ml) се прибавя калиев карбонат (5 eq, 0,18 g, 0,135 mmol). След 10 min се прибавя йодметан (3 eq, 0,5 ml, 0,81 mmol), и суспензията се разбърква в продължение на 2 h, излива се във вода (5 ml), и продуктът се екстрахира с етил ацетат (3 x 5 ml). След това слоевете се разделят, водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 10 ml) и комбинираният органичен слой се промива със солна луга, суши се над MgSO_4 , и се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силикагел, елуира се с 30% етил ацетат/хексан, при което се получава 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1-метил-1Н-пирол-2-карбонитрил (30 mg, 41%), под формата на бял твърд продукт; MS (EI) m/z 280 (M-H)⁺; Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 68,3, H, 5,37, N, 14,9. Получено: C, 68,4, H, 5,51, N, 14,6.

Към разтвор на 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1-метил-1Н-пирол-2-карбонитрил (6,0 g, 22 mmol, 1 eq) в толуен (600 ml) се прибавя реактив на Lawesson (5,9 g, 15 mmol, 0,65 eq) и реакционната смес се нагрива до 80°C в продължение на 2 h. Реакцията се охлажда до стайна температура, излива се във вода (200 ml) и се екстрахира с етил ацетат (2 x 200 ml). Органичните слоеве се комбинират, промиват се със солна луга (50 ml), сушат се над магнезиев сулфат, филтрират се и се концентрират във вакуум.

След пречистване посредством флаш

колонна хроматография (5-10% етил ацетат/хексан) се получава съединението съгласно заглавието (2,0 g, 31%), под формата на бледожълт твърд продукт: т. т. 225 - 228°C; $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz) делта 1,67 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 6,37 (dd, 1H, J = 0,8, 4,1 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 0,8, 4,1 Hz), 7,13 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 12,30 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁻ = 296; Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 64,62, H, 5,08, N, 14,13. Получено: C, 64,7, H, 5,12, N, 14,17.

Пример 21. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1Н-пирол-2-карботиамид

Към 4,4-диметил-6-(5-циано-1Н-пирол-2-ил)-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он (6,0 g, 22,5 mmol) в p-ксилен (100 ml) се прибавя реактив на Lawesson (5,9 g, 14,6 mmol, 0,65 eq) и реакцията се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 3 h. Реакцията се охлажда до стайна температура, концентрира се във вакуум, и се адсорбира в силикагел. След пречистване посредством флаш колонна хроматография със силикагел (30 % етил ацетат/хексан) се получава съединението съгласно заглавието (1,2 g, 17%), под формата на жълт прах. т. т. 215-217°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 1,69 (s, 6H), 6,65 (dd, 1H, J = 2,2, 3,8 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,2, 3,8 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,92 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 12,22 (s, 1H); MS (ESI) [M-H]⁺ = 318, [M-H]⁻ = 316; Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C, 56,76, H, 4,76, N, 13,24. Получено: C, 56,78, H, 4,87, N, 12,54.

Пример 22. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил) тиофен-3-карбонитрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил) тиофен-3-карбонитрил се получава съгласно методиката на пример 5, използвайки 1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 2-бромо-4-тио-фенкарбонитрил, под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 255 - 260°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 10,36 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,88 - 7,87 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,56 - 7,54 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,64 (s, 6H); MS (ESI) m/z 283 (M-H)⁻.

Съединението съгласно заглавието се получава по начин, подобен на пример 16, използвайки 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)тиофен-3-карбонитрил и реактив на Lawesson. Продуктът се получава под формата на жълти кристали: т. т. 258 - 259°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 12,3 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 1,69 (s, 6H); MS (ESI) m/z 299 [M-H]⁻; Аналитично изчислено за C₁₃H₁₂N₂O₂S₂·л H₂O: C, 58,0, H, 4,24, N, 9,05. Получено: C, 58,33, H, 3,85, N, 8,39.

Пример 23. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1-етил-1Н-пирол-2-карбонитрил

Към разтвор на 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1Н-пирол-2-карбонитрил (1,3 g, 5 mmol) в диметилформамид (25 ml) се прибавя калиев карбонат (1 g, 7,5 mmol) и йодметан (0,4 ml, 5,1 mmol), и сместа се разбърква в продължение на 3 h. Сместа се разпръсква с етил ацетат/вода, и етил ацетатният слой се отделя, излива се във вода (5 ml), и продуктът се екстрахира с етил ацетат (3 x 5 ml). След това слоевете се разделят, водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 10 ml) и комбинираният органичен слой се промива със солна луга, суши се над магнезиев сулфат, и се концентрира във вакуум. Остатъкът се прекристализира из етил ацетат/хексан, при което се получава 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1-етил-1Н-пирол-2-карбонитрил (0,4 g, 27 %): т. т. 200 - 202°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (s, 6H), 4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 8Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 10,42 (s, 1H); MS (ESI) m/z 294 (M-H)⁻.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, използвайки 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1-етил-1Н-пирол-2-карбонитрил и реактив на Lawesson. Продуктът се получава под формата на бели игли: т. т. 212 - 213°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 1,25 (t, 3H, J = 7Hz), 1,68 (s, 6H), 4,07 (q, J = 7Hz, 2H), 6,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 12,33 (s, 1H); MS (ESI) m/z 310 (M-H)⁻.

Пример 24. 4-(1,2-дихидро-2-тиоксоспиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-2-тиофенкарбонитрил

1-(2-амино-5-бромо-фенил) циклохексанол се получава съгласно методиката в пример 1, използвайки 2-амино-5-бром-бензоена киселина и Гринярдов реактив, получен от 1,5-дибромпентан, под формата на бистро масло: ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 7,07 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,49 (s, 2H, D₂O сменяемо), 5,00 (s, 2H, D₂O сменяемо), 2,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 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%.

6-бромо-спиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-циклохексан-2-(1H)-они] се получават от 1-(2-амино-5-бромо-фенил)циклохексанол и карбонил димидазол, съгласно методиката на пример 2. Продуктът се получава под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 208 - 210°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,26 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 1,90 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,85 (m, 5H), 1,25 - 1,35 (m, 1 H), MS (APCI) m/z 296 ([M+H]⁺), 68%;

Спиро-(4,1'-циклохексан-1,4-дихидро-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина, получена съгласно методиката на пример 4, използвайки 6-бромо-спиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-циклохексан]-2-(1H)-он, под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 223 - 225°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,17 (s, 1H, D₂O сменяемо), 7,92 (s, 2H, D₂O сменяемо), 7,67 (s, 6H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0, 1,1 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 1,96 (s, 1H), 1,93 (s, 1 H), 1,57 - 1,88 (m, 7H), 1,24 - 1,34 (m, 1 H), MS (ESI) m/z 262 [M+H]⁺.

4-(1,2-дихидро-2-тиоксоспиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-2-тиофенкарбонитрил се получава съгласно методиката в пример 5, от спиро-(4,1'-циклохексан-1,4-дихидро-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 3-бромо-5-цианотиофен, под формата на бели кристали: т. т. 230 - 232°C; IR (KBr) 2200 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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 = 8,2 Hz), 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)⁺. Аналитично изчислено за C₁₈H₁₆N₂O₂S₂·m H₂O: C,

65,73, Н, 5,06, N, 8,52. Получено: С, 65,55, Н, 5,06, N, 8,22.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, използвайки 4-(1,2-дихидро-2-тиоксопи-ро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-2-тиофенкарбонитрил, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 225 - 227°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,98 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,47 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,47 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 8,2, 1,91 Hz), 7,32 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,19 Hz), 2,28 - 2,29 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 5H), 1,37 - 1,3 (m, 1H), MS(ES) m/z 339 ([M-H]⁻);

Пример 25. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксаз-6-ил)-2-флуорбензонитрил

3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-4-флуоро-бензонитрил се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 5-бромо-4-флуорбензонитрил, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 229 - 230°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, J = 7,39, 2,12 Hz), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 297 ([M+H]⁺, 100%); Аналитично изчислено за C₁₇H₁₃FN₂O₂: С, 68,91, Н, 4,42, N, 9,45. Получено: С, 68,74, Н, 4,83, N, 9,10.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-2-флуоро-бензонитрил, под формата на бял твърд продукт: т. т. 258 - 259°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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 = 8,07 Hz), 1,7 (s, 6H), LC/MS (ES) m/z 311 [M+H]⁺, 100%); Аналитично изчислено за C₁₇H₁₃FN₂O₂: С, 64,99, Н, 4,24, N, 8,66. Получено: С, 64,7, Н, 4,09, N, 8,66.

Пример 26. 6-(5-бромпиридин-3-ил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион 6-(5-бромо-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он, получен от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 3,5-дибромпиридин, съгласно методиката на пример 6, под формата на бял твърд продукт: т. т. 211 - 212°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H),

8,92 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 2,09 Hz), 8,40 (t, 1H, J = 2,02 Hz), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 333 ([M+H]⁺, 100%), 335 ([M+H]⁺, 100%); Аналитично изчислено за C₁₅H₁₃BrN₂O₂: С, 54,07, Н, 3,93, N, 8,41. Получено: С, 54,15, Н, 3,89, N, 8,31.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, използвайки 6-(5-бромо-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 252 - 253°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 12,3 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,78 - 7,6 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,7 (s, 6H), LC/MS (ES) m/z 347/349 ([M-H]⁻); Аналитично изчислено за C₁₅H₁₃BrN₂O₂: С, 51,32, Н, 3,79, N, 7,98. Получено: С, 50,95, Н, 3,56, N, 7,72.

Пример 27. 6-(3-хлоро-5-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-хлоро-5-флуоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он се получава от (1,4-дихидро-4,4-ди-метил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 1-бромо-3-хлоро-5-флуорбензен, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 193 - 194°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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 = 8,72 Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 306 ([M+H]⁺, 100 %); Аналитично изчислено за C₁₆H₁₃ClFNO₂: С, 62,86, Н, 4,29, N, 4,58. Получено: С, 62,98, Н, 4,1, N, 4,6.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, с изходен продукт 6-(3-хлорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он: т. т. 204 - 205°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,0 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (bs, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,23 Hz), 1,9 (s, 6H), LC/MS (ES) m/z 320/322 ([M-H]⁻).

Пример 28. 6-(3-бромо-5-метилфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-бромо-5-метилфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он се получава, използвайки (4,4-диметил-1,4-дихидро-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 3,5-дибромтолуен, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт:

т. т. 231 - 233°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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 = 8,67 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), MS (ESI) m/z 344/346 ([M-H]⁻; 100%); Аналитично изчислено за C₁₇H₁₆BrNO₂: C, 58,98, H, 4,66, N, 4,05. Получено: C, 58,82, H, 4,62, N, 3,94.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, използвайки 6-(3-бромо-5-метил-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 183 - 184°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 9,8 (s, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 4H), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 2,4 (s, 3H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 360/362 ([M-H]⁻).

Пример 29. 6-(3-бромо-5-трифлуорметоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-бромо-5-трифлуорметокси-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидробензо[d][1,3]оксазин-2-он се получава, използвайки (4,4-диметил-1,4-дихидро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 1,3-дибромо-5-трифлуорметоксибензен, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 214 - 216°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,68 (s, 6H), MS (ESI) m/z 414 ([M-H]⁻; 100%); Аналитично изчислено за C₁₇H₁₃BrF₃NO₃: C, 49,06, H, 3,15, N, 3,37. Получено: C, 49,16, H, 3,05, N, 3,30.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, с изходен продукт 6-(3-бромо-5-трифлуорметоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 192 - 193°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 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 = 8,22 Hz), 1,9 (s, 6H), MS (ES) m/z 431/433 ([M-H]⁻).

Пример 30. 3-(1,2-дихидро-2-тиоксиспиро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-5-флуорбензонитрил

3-(1,2-дихидро-2-тиоксиспиро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-5-флуорбензонитрил се получава, съгласно методиката на пример 5, от спиро-(4,1'-циклохексан-1,4-дихидро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 3-бромо-5-флуорбен-

зонитрил, под формата на бял прах: т. т. 250 - 253°C; IR (KBr) 220 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 7,80 - 7,7 (m, 3H), 6,98 - 6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,99 - 1,97 (m, 4H), 1,76 - 1,65 (m, 6H), 1,37 - 1,33 (m, 2H), MS (EI) m/z 336 (M)⁺ 100%); Аналитично изчислено за C₂₀H₁₇FN₂O: C, 67,78, H, 5,40, N, 7,90. Получено: C, 67,9, H, 4,93, N, 7,67.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, 3-(1,2-дихидро-2-оксиспиро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-5-флуорбензонитрил: т. т. 235 - 237°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 10,0 (s, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,3 - 1,26 (m, 10H); MS (ES) m/z 351 ([M-H]⁻).

Пример 31. 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-метилбензонитрил

3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-5-метилбензонитрил се получава, от (4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 3-бромо-5-метилбензонитрил, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 256 - 258°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J = 8,11 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,68 (m, 6H); MS (APCI) m/z 293 [(M+H)⁺; 100%]; Аналитично изчислено за C₁₈H₁₆N₂O₂: C, 73,96, H, 5,52, N, 9,58. Получено: C, 73,26, H, 5,46, N, 9,24.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, с изходен продукт 6-(3-циано-5-метил-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он: т. т. 230 - 231°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 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 = 8,2 Hz), 2,5 (s, 3H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 307 ([M-H]⁻).

Пример 32. 6-(3,5-дихлорфенил)-(4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион 6-(3,5-дихлоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, се получава от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, и 3,5-дихлорфенил борна киселина, съгласно методиката на пример 4, под формата на бял твърд продукт: т. т. 245 - 246°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,56 (bs, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 7,98 Hz), 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/

z 321 [(M+H)⁺, 40%]; Аналитично изчислено за C₁₆H₁₃Cl₂NO₂: C, 59,32, H, 4,11, N, 4,32. Получено: C, 59,13, H, 4,29, N, 4,17.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, с изходен продукт 6-(3,5-дихлоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он: т. т. 206 - 208°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 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 Hz), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 336/338 ([M-H]⁻).

Пример 33. 5-(4,4-диметил-1,2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)изофта-лонитрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)изофта-лонитрил се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина, и 5-бромизофта-лонитрил, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 288 - 289°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,40 (d, 1H, J = 0,77 Hz), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/z 303 [(M)⁺, 20%]; Аналитично изчислено за C₁₈H₁₃N₃O₂ 1,65 H₂O: C, 64,92, H, 4,93, N, 12,62. Получено: C, 64,74, H, 4,69, N, 12,32.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, с изходен продукт 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-изофта-лонитрил: т. т. 240 - 242°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,4 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 1,25 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 8,22, 1,89 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 1,84 (s, 6H), MS (ES) m/z 318 ([M-H]⁻).

Пример 34. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-2-фу-ронитрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-фуран-2-карбонитрил се получава съгласно методиката на пример 5, от 2-бromo-5-цианофуран (1,0 g, 5,6 mmol) (J. Med. Chem.(1997), 40(23), 3804-3819), и 1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина (1,8 g, 8,18 mmol), под формата на бял твърд продукт (0,39 g, 1,45 mmol, 17%): т. т. 257 - 260°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,48 (s, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 3H), 7,19 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 1,66 (s, 6H); MS

((+)-APCI) m/z 269 (M+H)⁺.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, използвайки 5-(1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-2-фуранкарбонитрил: т. т. 200°C с разлагане; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,1 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,26, 1,68 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 1,59 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,31 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 3,72 Hz), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 283 ([M-H]⁻).

Пример 35. 4,4-диетил-6-(3-нитрофенил)-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

4,4-диетил-6-(3-нитрофенил)-1,4-дихидробензо[d][1,3]-оксазин-2-он се получава от 4,4-диетил-6-йодо-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он и 3-нитрофенил борна киселина, съгласно методиката на пример 4, под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 193-194°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,19 (s, 1H, D₂O сменяемо), 8,38 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,20 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,61 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,09 (q, 4H, J = 7,4 Hz), 0,96 (t, 6H, J = 8,3 Hz); MS (EI) m/z 325 ([M-H]⁻, 100%) Аналитично изчислено за C₁₈H₁₈N₂O₄ 0,3 H₂O: C, 65,17, H, 5,65, N, 8,44. Получено: C, 65,31, H, 5,60, N, 8,10.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 4,4-диетил-6-(3-нитро-фенил)-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 180 - 181°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,1 (s, 1H), 8,38 (t, 1H, J = 1,94 Hz), 8,25 - 8,22 (m, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, J = 7,99 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,24, 1,89 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 1,71 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 2,2 - 2,03 (m, 4H), 0,96 (t, 6H, J = 7,33 Hz); MS (ES) m/z 341 ([M-H]⁻).

Пример 36. 6-(3-хлорфенил)-4-метил-4-фенил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

Смес от 2-амино-5-бromo-N-метокси-N-метилбензамид (7,78 g, 30 mmol), 3-хлорфенил борна киселина (5,63 g, 36 mmol), тетра-кис(трифенилфосфин)-паладий (0) (1,73 g, 1,5 mmol), и натриев карбонат (7,63 g, 72 mmol), в смес от DME и вода (150 ml/30 ml) се дегазира, за да се отстрани кислородът, и се нагрява при 85°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 h. Реакционната смес се охлажда до стайна

температура, и ѝ се действа със солна луга (30 ml) и етил ацетат (100 ml). Органичният слой се отделя, а водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 40 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга и се сушат с $MgSO_4$. След отстраняване на разтворителя, остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография (със силикагел, хексан:етил ацетат/1:1), при което се получава 5-(3-хлорфенил)-N-метокси-N-метилбензамид, под формата на кафяво масло (5 g, 57 %). Към разтвор на този бензамид (5 g, 17,2 mmol) в безводен THF се прибавя на капки разтвор на метиллитий в етер (1,4 M, 28,6 ml, 40 ml) при $-78^\circ C$ в азотна атмосфера. След като се разбърква в продължение на 30 min, на реакционната смес се действа с наситен воден разтвор на амониев хлорид (50 ml) при $-78^\circ C$. Прибавя се етил ацетат (100 ml), органичният слой се отделя, а водният слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 20 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват (солна луга) и се сушат ($MgSO_4$). След отстраняване на разтворителя, остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, хексан:етил ацетат/2:1), при което се получава 1-(4-амино-3'-хлоро-бифенил-3-ил)-етанон, под формата на жълт твърд продукт (2 g, 47%): т. т. 89 - $90^\circ C$; 1H -NMR ($CDCl_3$) делта 7,89 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,25 - 7,40 (m, 3H), 6,73 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,38 (br, 2H), 2,65 (s, 3H); MS (EI) m/z 268 ($[M+H]^+$, 60%); Аналитично изчислено за $C_{14}H_{12}ClNO$: C, 68,44, H, 4,92, N, 5,70. Получено: C, 68,40, H, 4,89, N, 5,61.

6-(3-хлорфенил)-4-метил-4-фенил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он се получава от 1-(4-амино-3'-хлоро-би-фенил-3-ил)-етанон (0,2 g, 0,82 mmol) и фенилмагнезиев бромид, след което взаимодейства с CDI в THF, под формата на бял твърд продукт: т. т. 180 - $90^\circ C$; 1H -NMR ($CDCl_3$) делта 8,27 (s, 1H, D_2 сменяемо), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 9H), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 348 ($[M-H]^-$, 100%); Аналитично изчислено за $C_{21}H_{16}ClNO_2$: C, 72,10, H, 4,61, N, 4,00. Получено: C, 71,72, H, 4,86, N, 3,91.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3-хлорфенил)-4-метил-4-фенил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт:

т. т. 202 - $203^\circ C$; 1H -NMR ($CDCl_3$) делта 8,9 (s, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,49 - 7,30 (m, 9H), 6,91 (d, 1H, J = 8,19 Hz), 2,2 (s, 3H); MS (ES) m/z 364 ($[M-H]^-$).

Пример 37. 4-алил-6-(3-хлорфенил)-4-метил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

Към разтвор на 1-(4-амино-3'-хлоро-бифенил-3-ил)-етанон (0,2 g, 0,82 mmol) в безводен THF (10 ml) се прибавя разтвор на алилмагнезиев бромид в етер (1,0 M, 3 ml, 3 mmol) при $0^\circ C$ в азотна атмосфера. Реакционният разтвор бавно се загрява до обикновена температура, и се разбърква в азотна атмосфера в продължение на 1 h. Прибавя се наситен воден разтвор на амониев хлорид (10 ml), последвано от прибавяне на етил ацетат (50 ml). Органичният слой се отделя, а водният слой се екстрахира с етил ацетат (3x10 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга и се сушат с $MgSO_4$. След отстраняване на разтворителя, остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, хексан:етил ацетат/3:1), при което се получава аминокарбинолно междинно съединение, което се използва в следващия етап, без да се пречиства повече.

Към разтвор на горния amino карбинол в безводен THF се прибавя CDI (0,38 g, 2,3 mmol) при обикновена температура в азотна атмосфера. Реакционният разтвор се нагрива при $55^\circ C$ в продължение на 12 h, и след това се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, хексан:етил ацетат/2:1), при което се получава 4-алил-6-(3-хлорфенил)-4-метил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: (130 ng, 52%) т. т. 128 - $129^\circ C$; 1H -NMR ($CDCl_3$) делта 8,68 (s, 1H, D_2 сменяемо), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,31 - 7,40 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 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%). Аналитично изчислено за $C_{18}H_{16}ClNO_2$: C, 68,90, H, 5,18, N, 4,43. Получено: C, 71,72, H, 4,86, N, 3,91.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 4-алил-6-(3-хлорофенил)-4-метил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он: т. т. 150 - $151^\circ C$; 1H -NMR ($CDCl_3$) делта 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 = 8,22 Hz), 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]⁻)

Пример 38. 3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)бензонитрил

3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)бензонитрил се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 1-бромо-3-хлорбензонитрил, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 256 - 257°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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 Hz), 1,7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 311 ([M-H]⁺, 100%). Аналитично изчислено за C₁₇H₁₃ClN₂O₂: C, 65,29, H, 4,19, N, 8,96. Получено: C, 65,25, H, 3,92, N, 8,71.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-бензонитрил: т. т. 249 - 251°C; ¹H-NMR (CDCl₃) 5 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 Hz), 7,3 (d, 1H, J = 1,73 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 327/329 ([M-H]⁻).

Пример 39. 6-(3,5-дифлуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион 6-(3,5-дифлуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион се получава съгласно методиката на пример 5, от (4,4-диметил-1,4-дихидро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 1-бромо-3,5-дифлуорбензен, под формата на бял твърд продукт: т. т. 218 - 219°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 2H), 7,49 (d, 1H, J = 7,73 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 9,29 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,88 Hz), 1,7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 290 ([M+H]⁺, 100%). Аналитично изчислено за C₁₆H₁₃F₂N₂O₂: C, 66,43, H, 4,53, N, 4,84. Получено: 0,66,01, H, 4,46, N, 4,67.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3,5-дифлуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он: т. т. 224 - 225°C; ¹H-NMR (CDCl₃)

делта 9,7 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,16, 1,74 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 1,66 Hz), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 8,23 Hz), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 304 ([M-H]⁻).

Пример 40. 6-(3-флуоро-5-метокси-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-флуоро-5-метокси-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 3-бромо-5-флуороанизол, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 181 - 182°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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 Hz), 6,80 (dt, 1H, J = 10,95 Hz), 3,8 (s, 3H), 1,7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 302 ([M+H]⁺, 100%). Аналитично изчислено за C₁₇H₁₆FNO₃: C, 67,36, H, 5,39, N, 4,62. Получено: C, 67,11, H, 5,44, N, 4,48.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3-флуоро-5-метоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 170 - 171°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,2 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,18, 1,84 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 1,66 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,23 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 2,11 Hz), 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 ([M-H]⁻).

Пример 41. 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-метокси-бензонитрил

Смес от (4,4-диметил-1,4-дихидро-2-оксо-2H-3,1-бенз-оксазин-6-ил)борна киселина (4,2 g, 19,0 mmol), 3-циано-5-метоксибензилтрифлат (5,1 g, 19,0 mmol), тетраakis(трифенил-фосфин)-паладий (0) (1,1 g, 0,95 mmol), натриев карбонат (4,0 g, 38,0 mmol), литиев бромид (5 g, 57 mmol) в DME (50 ml) и вода (25 ml) в азотна атмосфера, се разбърква в продължение на 15 min при 50°C. След това този разтвор се нагрява при 85°C в продължение на 1 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, и се прибавя етил ацетат (100 ml). Органичните слоеве се промиват двукратно с воден разтвор на амониев хлорид (100 ml), и веднъж със солна луга (100 ml), сушат се над магнезиен сулфат, и се концентрират. След пречистване посредством

хроматография (силикагел, 40% етил ацетат/хексан), при което се получава 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо-[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-метокси-бензонитрил под формата на бял твърд продукт (0,69 g, 53 %). т. т. 254 - 255°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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 Hz), 3,88 (s, 3H), 1,67 (s, 6H); MS (EI) m/z 308 ([M+H]⁺, 30 %); Аналитично изчислено за C₁₈H₁₆N₂O₃: C, 68,13, H, 5,40, N, 8,83. Получено: C, 68,03, H, 5,22, N, 8,46.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо-[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-метоксибензонитрил, под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 201 - 202°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,1 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,16, 1,8 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 1,69 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,9 (s, 3H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 323 ([M-H]⁻)

Пример 42. 6-(3-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион
6-(3-флуоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он се получава от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он 1-бромо-3-флуорбензен, съгласно методиката на пример 4, под формата на светложълт твърд продукт: т. т. 181 - 182°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 5H), 7,16 (t, 1H, J = 2,22 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,83 Hz), 1,67 (s, 6H); MS (EI) m/z 271 ([M+H]⁺, 40%).

Аналитично изчислено за C₁₆H₁₄FNO₂: C, 69,91, H, 5,3, N, 5,1. Получено: C, 70,0, H, 5,32, N, 4,92.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, използвайки 6-(3-флуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 194 - 195°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,9 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 8,15, 1,73 Hz), 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 = 8,21 Hz), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 286 ([M-H]⁻).

Пример 43. 6-[3-флуоро-5-(трифлуорметил)фенил]-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

6-[3-флуоро-5-трифлуорметил-фенил]-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 1-бромо-3-флуоро-5-трифлуорметилбензен, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 207 - 208°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,94 - 7,9 (m, 2H), 7,73 - 7,7 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J = 8,58 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 1,7 (s, 6H); MS (EI) m/z 339 ([M⁺], 60 %). Аналитично изчислено за C₁₇H₁₃F₄NO₂: C, 60,18, H, 3,86, N, 4,13. Получено: C, 59,9, H, 3,99, N, 4,06.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3-флуоро-5-трифлуорметил-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: Т. т. 204 - 206°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,2 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H, J = 8,14, 1,97 Hz), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 6,02 (d, 1H, J = 8,14 Hz), 1,83 (s, 6H); MS (ES) m/z 354 ([M-H]⁻).

Пример 44. 6-(2-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион
6-(2-флуор-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он се получава съгласно методиката на пример 5, от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 1-бромо-3-флуоробензен, под формата на мръснобели кристали: т. т. 164 - 165°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,33 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 4H), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 1,64(s,6H).

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3-флуоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 171 - 173°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,97 (s, 1H), 7,5 - 7,13 (m, 6H), 6,88 (d, 1H, J = 8,14 Hz), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 286 ([M-H]⁻).

Пример 45. 6-(3,4-дифлуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион
6-(3,4-дифлуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он се получава съгласно методиката на пример 5, от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 1-бромо-3-флуоробензен, под формата на мръснобели кристали: т. т. 207 -

208°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 10,35 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,40 - 7,63 (m, 4H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,9\text{Hz}$), 1,62 (s, 6H).

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3,4-дифлуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 209 - 211°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 8,94 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,35, 1,98\text{ Hz}$), 7,36 - 7,22 (m, 4H), 6,87 (d, 1H, $J = 8,35\text{ Hz}$), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 304 ([M-H] $^-$).

Пример 46. 6-(4-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион 6-(4-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он се получава съгласно методиката на пример 5, от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 1-бромо-4-флуоробензен, под формата на мръснобели кристали: т. т. 232 - 233°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 10,3 (s, 1H), 7,74 (гл, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,9\text{Hz}$), 1,63 (s, 6H).

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(4-флуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 221 - 223°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 8,98 (s, 1H), 7,5 - 7,44 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, $J = 8,14\text{ Hz}$), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 286 ([M-H] $^-$).

Пример 47. 6-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-флуорбензонитрил

6-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-флуорбензонитрил се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 5-бромо-2-флуоробензонитрил, съгласно методиката на пример 5, под формата на бели кристали: т. т. 229 - 230°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 10,4 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, $J = 7,39, 2,12\text{ Hz}$), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 1,7 (s, 6H). MS (APCI) m/z 297 ([M+H] $^+$, 100%). Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 68,91, H, 4,42, N, 9,45. Получено: C, 68,74, H, 4,83, N, 9,10.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като

се излиза от изходен продукт 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-4-флуоро-бензонитрил, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 250 - 251°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 5 8,83 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, $J = 8,34, 2,19\text{ Hz}$), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,34\text{ Hz}$), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 311 ([M-H] $^-$).

Пример 48. 6-(2,3-дифлуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион 6-(2,3-дифлуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он се получава съгласно методиката на пример 5, от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 2,3-дифлуорбензилтрифлат, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 166 - 167°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 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] $^+$). Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 66,43, H, 4,53, N, 4,84. Получено: C, 66,15, H, 4,37, N, 4,64.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(2,3-дифлуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 197 - 198°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 9,02 (s, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,2 - 7,13 (m, 3H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,14\text{ Hz}$), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 304 ([M-H] $^-$).

Пример 49. 3-(8-бромо-4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-флуоробензонитрил

Към смес от 3-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-флуоро-бензонитрил (0,5 g, 1,7 mmol) и натриев ацетат (0,2 g, 2,4 mmol) в оцетна киселина (5 ml) се прибавя, при стайна температура в азотна атмосфера, бром (0,2 ml 2,34 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 20 h, и след това се излива в ледена вода (30 ml). Утайката се събира върху филтър, и се промива с вода (3x5 ml), при което се получава 3-(8-бромо-4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-флуоробензонитрил, под формата на мръснобял твърд продукт (0,48 g, 75%): т. т. 216 - 217°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9,78 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, $J = 1,6\text{ Hz}$), 8,02 - 8,08 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 1,8\text{ Hz}$), 1,66 (s, 6H). MS (ESI) m/z 373, 375 [M-H] $^-$.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 3-(8-бромо-4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-флуоробензонитрил: т. т. 219 - 220°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 9,05 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 1,98 Hz), 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 ($[\text{M-H}]^-$).

Пример 50. 4,4-диметил-6-(3-нитрофенил)-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

4,4-диметил-6-(3-нитрофенил)-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион се получава от 6-йодо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он-2-он и 3-нитрофенил борна киселина, съгласно методиката на пример 4, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 224 - 245°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) делта 10,38 (s, 1H, D_2 сменяемо), 8,47 (s, 1H), 8,14 - 8,20 (m, 2H), 7,70 - 7,76 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,68 (s, 6H). MS (EI) m/z 297 ($[\text{M-H}]^-$, 100%). Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64,42, H, 4,73, N, 9,39. Получено: C, 63,93, H, 4,91, N, 8,71.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 4,4-диметил-6-(3-нитрофенил)-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 224 - 226°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 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 = 7,97 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,21, 1,3 Hz), 7,40 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 8,22 Hz), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 313 ($[\text{M-H}]^-$).

Пример 51. 6-(3-хлорфенил)-4,4-диетил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-хлорфенил)-4,4-диетил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он се получава от 4,4-диетил-6-йодо-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он и 3-хлорфенил борна киселина съгласно методиката на пример 4, под формата на бял твърд продукт: т. т. 150 - 151°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) делта 8,52 (s, 1H, D_2 сменяемо), 7,50 (s, 1H), 7,31 - 7,44 (m, 4H), 7,16 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 2,03 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, J = 7,4 Hz), MS (EI) m/z 315 (M^+ , 53 %). Аналитично изчислено за $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C, 68,46, H, 5,75, N, 4,44. Получено: C, 68,16, H, 5,81, N, 4,32.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като

се излиза от изходен продукт 6-(3-хлорофенил)-4,4-диетил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 148 - 150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 9,27 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 12H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, J = 1,64 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,22 Hz), 2,18 - 2,01 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, J = 7,33 Hz), MS (ES) m/z 303/332 ($[\text{M-H}]^-$).

Пример 52. 6-(3-метоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-метоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он се получава съгласно методиката на пример 4, от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он, и 3-метоксифенил борна киселина, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 164 - 165°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) делта 10,3 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,89 Hz), 7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 8,88 Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 8,13, 2,35 Hz), 3,8 (s, 3H), 1,7 (s, 6H). MS (ESI) m/z 284 ($[\text{M+H}]^+$, 30%). Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 72,07, H, 6,05, N, 4,94. Получено: C, 70,58, H, 5,73, N, 4,67.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3-метоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 142 - 143°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) делта 8,96 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 8,2, 1,84 Hz), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 2,21 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 8,09, 2,46 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 298 ($[\text{M-H}]^-$).

Пример 53. 6-(2-хлорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(2-хлорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он се получава съгласно методиката на пример 4, от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, и 2-хлорфенил борна киселина, под формата на бял твърд продукт: т. т. 181 - 182°C; MS (ESI) m/z 288 ($[\text{M+H}]^+$, 70%). Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: C, 66,79, H, 4,90, N, 4,87. Получено: C, 66,78, H, 4,82, N, 4,55.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(2-хлорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт:

т. т. 171 - 172°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,95 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 6,87 (d, 1H, J = 8,14 Hz), 1,79 (s, 6H); MS (ES) m/z 302/304 ([M-H]⁻).

Пример 54. 4-бензил-6-(3-хлорфенил)-4-метил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

Смес от 1-(4-амино-3'-хлоро-бифенил-3-ил)-1-бензилетанол получен от 1-(4-амино-3'-хлоро-бифенил-3-ил)-етанол и бензилмагнезиев бромид, съгласно методиката, описана преди това, 0,14 g, 0,42 mmol) и трифосген (0,04 g, 0,14 mmol) в сух THF (10 ml) се разбърква в азотна атмосфера в продължение на 10 min. THF се отстранява, а остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, 35 % етил ацетат/хексан), при което се получава 4-бензил-6-(3-хлоро-фенил)-4-метил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он (0,045 g, 30%), под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 187 - 188°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,1 (s, 1H), 7,70 (t, 1H, J = 2,39 Hz), 7,6 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,22 - 7,17 (m, 3H), 7,06 - 7,0 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 9,14 Hz), 3,24 (d, 1H, J = 14,3 Hz), 3,06 (d, 1H, J = 14,3 Hz), 1,68 (s, 3H). MS (ESI) m/z 364 ([M+H]⁺, 100%). Аналитично изчислено за C₂₂H₁₈ClNO₂: C, 72,63, H, 4,99, N, 3,85. Получено: C, 71,82, H, 5,09, N, 3,58.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 4-бензил-6-(3-хлоро-фенил)-4-метил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,09 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,03, 1,83 Hz), 7,38 - 7,22 (m, 7H), 7,04 - 6,97 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, J = 8,22 Hz), 3,22 (s, 2H), 1,86 (s, 3H); MS (ES) m/z 378/380 ([M-H]⁻).

Пример 55. 6-(3-бромо-5-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-бромо-5-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он се получава от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 1,3-дибромо-5-флуорбензен, съгласно методиката на пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т. 182 - 183°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,36 (s, 1H, D2 сменяемо), 7,78 (s, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,3, 1,8 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz),

6,69 (s, 6H). ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) делта - 112,46 (m, 1F); MS (CI) m/z 352 ([M+H]⁺, 78%), 350 ([M+H]⁺, 75%). Аналитично изчислено за C₁₆H₁₃BrFNO₂: C, 54,88, H, 3,74, N, 4,00. Получено: C, 54,83, H, 3,82, N, 3,95.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходен продукт 6-(3-бромо-5-флуоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 221 - 222°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,18 (s, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 1,71 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 2,07 Hz), 7,17 (dt, 1H, J = 9,54, 1,99 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 364/366 ([M-H]⁻).

Пример 56. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)тиофен-2-карбонитрил 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)тиофен-2-карбонитрил се получава съгласно методиката на пример 5, използвайки 5-бромо-2-тиофенкарбонитрил, и (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина, под формата на мръснобял твърд продукт: т. т. 264 - 266°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,3 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60 - 7,66 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,65 (s, 6H). MS (APCI) m/z 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺. Аналитично изчислено за C₁₅H₁₂CN₂O₂S: C, 63,36, H, 4,25, N, 9,85. Получено: C, 63,01, H, 4,36, N, 9,39.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, използвайки 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-тиофен-2-карбонитрил, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 242 - 244°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 3,89 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 8,23, 1,56 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,24 - (d, 1H, J = 3,89 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,26 Hz), 1,8 (s, 6H); MS (ES) m/z 299 ([M-H]⁻).

Пример 57. 3-флуоро-5-(8-флуоро-4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)бензонитрил

Отнема се защитата на N-(трет-бутоксикарбониламино)-3-флуорбензоена киселина (Takagishi et al. Synlett 4, 360-2 (1992); т. т. 159 - 161°C) използвайки трифлуороцетна киселина, при което се получава о-амино бензоена киселина, на която след това се действа с метилмагнезиев бромид, при което се получава о-

амино диметил карбинол. На о-амино диметил карбинола се действа с 1,1'-карбонилдими-
дизол (2,8 g, 17,2 mmol) в THF (20 ml), при 50°C,
в продължение на 12 h. След това разтворът се
охлажда до стайна температура, и се прибавя
етил ацетат (100 ml). Органичният слой се
промива с 10 % воден разтвор на HCl (2 x 25 ml),
суши се над MgSO₄, и се концентрира. Остатъкът
се пречиства посредством хроматография
(силикагел, 10 % етил ацетат/хексан), при което
се получава 8-флуоро-4,4-диметил-2-тиоксо-
1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]оксазин-2-он, под
формата на бял твърд продукт (1,3 g, 50%): т. т.
127 - 128°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s,
1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 1,6
(s, 6H). ¹/₂MS (APCI) m/z 196 ([M+H]⁺, 100%).
Аналитично изчислено за C₁₀H₁₀FNO₂: C, 61,53, H,
5,16, N, 7,18. Получено: C, 61,27, H, 5,37, N, 7,02.

3-флуоро-(1,4-дихидро-4,4-диметил-2-
оксо-2H-3,1-бенз-оксазин-6-ил)борна киселина
се получава от 6-бромо-8-флуоро-4,4-диметил-
дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он, използва-
вайки методиката на пример 4.

3-флуоро-5-(8-флуоро-4,4-диметил-2-
оксо-1,4-дихидро 2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-
ил)-бензонитрил се получава от 8-флуоро-(1,4-
дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензокса-
сазин-6-ил)-борна киселина и 5-бромо-3-
флуорбензонитрил, съгласно методиката на
пример 5, под формата на бял твърд продукт: т. т.
256 - 257°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,5 (s,
1H), 8,20 (bs, 1H), 8,06 (dt, 1H, J = 10,48, 2,16
Hz), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 11,89,
1,81 Hz), 7,63 (s, 1H), 1,7 (s, 6H). MS (EI) m/z
314 ([M]⁺, 60%),

Съединението съгласно заглавието се
получава съгласно методиката на пример 16,
използувайки 3-флуоро-5-(8-флуоро-4,4-ди-
метил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]-
оксазин-6-ил)-бензонитрил, под формата на жълт
твърд продукт: ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,91 (s, 1H),
7,61 (d, 1H), 7,47 (dt, 1H, J = 9,25, 2,0 Hz), 7,39 (m,
1 H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 1,8 (s, 6H).

Пример 58. 3-(1,2-дихидро-2-тиоксоспи-
ро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-
ил)бензонитрил

3-(1,2-дихидро-2-оксоспиро[4H-3,1-
бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)бензонитрил
се получава съгласно методика В, от спиро-(4,1'-
циклохексан-1,4-дихидро-2-оксо-2H-3,1-бенз-

оксазин-6-ил)борна киселина и 3-бромбензо-
нитрил, под формата на червеникаво-кафяв прах:
т. т. 245 - 247°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,31
(s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz),
7,78 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 6,97
(d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,98 - 1,96 (m, 4H), 1,75 -
1,64 (m, 5H), 1,40 - 1,32 (m, 1H); MS (EI) m/z
318 [M]⁺; Аналитично изчислено за C₂₀H₁₈N₂O₂ ·
л H₂O: C, 73,38, H, 5,85, N, 8,56. Получено: C,
73,86, H, 5,81, N, 8,22.

Съединението съгласно заглавието се
получава съгласно методиката на пример 16, като
се излиза от изходно съединение 3-(1,2-дихидро-
2-оксоспиро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-цикло-
хексан]-6-ил)бензонитрил, под формата на бял
твърд продукт: т. т. 222 - 224°C; ¹H-NMR (CDCl₃)
делта 9,08 (s, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,77 (dt,
1H, J = 7,79, 1,35 Hz), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,58
(d, 1H, J = 7,77 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,2, 1,93
Hz), 7,35 (d, 1H, J = 1,78 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,2
Hz), 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]⁻).

Пример 59. 5-(1,2-дихидро-2-тиоксоспи-
ро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-
4-метил-2-тиофенкарбонитрил

5-(1,2-дихидро-2-оксоспиро[4H-3,1-
бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-4-метил-2-
тиофенкарбонитрил се получава съгласно
методика В, от спиро-(4,1'-циклохексан-1,4-
дихидро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна
киселина и 2-бромо-3-метил-5-цианотиофен, под
формата на бял прах: т. т. 200 - 203°C; ¹H-NMR
(DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 -
7,40 (m, 2H), 7,0 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,27 (s,
3H), 2,00 - 1,62 (m, 9H), 1,42 - 1,23 (m, 1H); MS
(EI) m/z 338 (M⁺); Аналитично изчислено за
C₁₉H₁₈N₂O₂S: C, 67,43, H, 5,36, N, 8,28. По-
лучено: C, 67,12, H, 5,45, N, 8,05.

Съединението съгласно заглавието се
получава съгласно методиката на пример 16, като
се излиза от изходно съединение 5-(1,2-дихидро-
2-оксоспиро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-цикло-
хексан]-6-ил)-4-метил-2-тиофенкарбонитрил,
под формата на жълт твърд продукт: т. т. 199 -
201°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,92 (s, 1H), 7,5
(s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,17, 1,9 Hz), 7,23 (d,
1H, J = 1,7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,18 Hz), 2,3 (s,
3H), 2,05 - 1,70 (m, 7H), 1,36 - 1,25 (m, 3H); MS
(ES) m/z 353 ([M-H]⁻).

Пример 60. 5-(1,2-дихидро-2-тиоксопи-ро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-2-тиофенкарбонитрил

5-(1,2-дихидро-2-оксопи-ро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-цикло-хексан]-6-ил)-2-тиофен-карбонитрил се получава съгласно методика В, от спиро-(4,1'-циклохексан-1,4-дихидро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 2-бромо-5-цианотиофен, под формата на червеникаво-кафяв прах: т. т. 243 - 245°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,41 (s, 1H), 7,98 - 7,97 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 6,97 - 6,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 1,98 - 1,92 (m, 4H), 1,74 - 1,64 (m, 5H), 1,45 - 1,21 (m, 1H); MS (EI) m/z 324 (M⁺); Аналитично изчислено за C₁₈H₁₆N₂O₂S · H₂O: C, 65,08, H, 5,04, N, 8,18. Получено: C, 64,84, H, 5,09, N, 8,40.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходно съединение 5-(1,2-дихидро-2-оксопи-ро[4H-3,1-бензоксазин-4,1-цикло-хексан]-6-ил)-2-тиофенкарбонитрил, под формата на жълт твърд продукт: т. т. 232 - 233°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,90 (s, 1H), 7,6 (d, 1H, J = 3,93 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 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]⁻).

Пример 61. 6-(3-хлоро-4-флуорфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-хлоро-4-флуоро-фенил)-4,4-ди-метил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он се получава от 6-бромо-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он и 1-бромо-3-хлоро-4-флуорбензен съгласно методика А, под формата на бял твърд продукт: т. т. 211 - 212°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,4 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 7,13, 2,19 Hz), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - (t, 1H, J = 8,95 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,01 Hz), 1,67 (s, 6H), MS (EI) m/z 305 ([M+H]⁺, 20%); Аналитично изчислено за C₁₆H₁₃ClFNOS: C, 62,86, H, 4,29, N, 4,58. Получено: C, 62,52, H, 4,45, N, 4,42.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходно съединение 6-(3-хлоро-4-флуоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо[d][1,3]-оксазин-2-он, под формата на бял твърд продукт: т. т. 196 - 197°C; ¹H-NMR (CDCl₃)

делта 9,29 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 6,89, 2,28 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,21, 1,91 Hz), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J = 8,66 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,22 Hz), 1,81 (s, 6H); MS (ES) m/z 320 ([M-H]⁻).

Пример 62. 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-4-пропилтиофен-2-карбонитрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-4-п-пропилтиофен-2-карбонитрил се получава съгласно методика В, от спиро-(4,1'-циклохексан-1,4-дихидро-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил) борна киселина и 2-бромо-3-п-пропил-5-тиофенкарбонитрил. Бели кристали: т. т. 160 - 162°C; IR (KBr) 2220 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 2,59 - 2,48 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 0,85 (t, 3H, J = 7,3 Hz); MS (ESI) m/z [M-H]⁻ 325; Аналитично изчислено за C₁₈H₁₈N₂O₂S л H₂O: C, 63,60, H, 5,78, N, 8,24. Получено: C, 63,48, H, 5,59, N, 8,04.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходно съединение 5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-4-пропил-тиофен-2-карбонитрил. Жълт твърд продукт: т. т. 174 - 175°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,43 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,17, 1,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 1,62 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,18 Hz), 2,56 (t, 1H, J = 7,53 Hz), 1,79 (s, 6H), 1,60 (m, 2H, J = 7,56 Hz), 0,92 (t, 1H, J = 7,3 Hz); MS (ES) m/z 341 ([M-H]⁻).

Пример 63. 4-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)-2-фуронитрил

4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2H-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-фуран-2-карбонитрил се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-ил)борна киселина и 4-бромо-2-фуранкарбонитрил съгласно методика В. Мръснобели кристали: т. т. 255 - 256°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,32 (s, 1H, D₂ сменяемо), 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,65 (s, 6H); MS (ESI) m/z 269 (M+H, 72%); Аналитично изчислено за C₁₅H₁₂N₂O₃: C, 67,16, H, 4,51, N, 10,44. Получено: C, 67,14, H, 4,59, N, 10,07.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като

се излиза от изходно съединение 4-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]-оксазин-6-ил)-фуран-2-карбонитрил. Мръснобял твърд продукт: т. т. 214 - 216°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 8,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 8,2, 1,87 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,22 - 7,21 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,79 (s, 6H); MS (ES) m/z 283 ([M-H]).

Пример 64. 4-бутил-5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-тиофен-2-карбонитрил

5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-4-п-тиофен-2-карбонитрил се получава съгласно методика В, от спиро-(4,1'-циклохексан-1,4-дихидро-2-оксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил) борна киселина и 2-бromo-3-п-бутил-5-тиофенкарбонитрил. Бели кристали: т. т. 167 - 168°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 1,63 (s, 6H), 1,58 - 1,51 (m, 2H), 1,48 - 1,17 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz); MS (-ESI) m/z [M-H]⁻ 339; Аналитично изчислено за C₁₉H₂₀N₂O₂S м H₂O: С, 66,16, Н, 5,99, N, 8,12. Получено: С, 66,33, Н, 5,92, N, 7,85.

Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходно съединение 4-бутил-5-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d]-[1,3]-оксазин-6-ил)-4-пропил-тиофен-2-карбонитрил Жълт твърд продукт: т. т. 174 - 175°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,19, 1,84 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,18 Hz), 2,58 (t, 1H, J = 7,61 Hz), 1,80 (s, 6H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 2H), 0,88 (t, 1H, J = 7,29 Hz), MS (ES) m/z 355 ([M-H]).

Пример 65. 6-(3-бромфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион

6-(3-бромфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он се получава от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бензоксин-6-ил)борна киселина и 1,3-дибромбензен съгласно методика В, Бял твърд продукт: т. т. 174 - 175°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,35 (s, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,6 - 7,51 (m, 3H), 7,4 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,57 Hz), 1,64 (s, 6H); MS (EI) m/z 331 ([M]⁺, 60%), 333 ([M]⁺, 60%); Аналитично изчислено за C₁₆H₁₄BrNO₂: С, 57,85, Н, 4,25, N,

4,22. Получено: С, 57,7, Н, 4,36, N, 4,09.

Смес от 6-(3-бromo-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-бензо-[d][1,3]-оксазин-2-он (3 g, 9,04 mmol) и реактив на Lawesson (1,83 g, 4,51 mmol) в толуен (30 ml) се нагрива при 110°C в продължение на 24 h. Реакцията се охлажда, толуенът се отстранява във вакуум, а остатъкът се пречиства посредством флаш хроматография (силикагел, 20% етил ацетат/хексан), при което се получава 6-(3-бромфенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион (1,93 g, 61%), под формата на жълт твърд продукт: т. т. 191 - 193°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 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]). Аналитично изчислено за C₁₆H₁₄BrNO: С, 55,18, Н, 4,05, N, 4,02. Получено: С, 55,17, Н, 3,93, N, 3,97.

Пример 66. 2-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)тиофен-3-карбонитрил

2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-тиофен-3-карбонитрил се получава съгласно методика В, от (1,4-дихидро-4,4-диметил-2-оксо-2Н-3,1-бенз-оксин-6-ил)борна киселина и 2-бromo-3-тиофенкарбонитрил. Млъснобял твърд продукт: т. т. 200 - 202°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) делта 10,49 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,59 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,63 (s, 6H); MS (-ESI) m/z 283 (M-H);

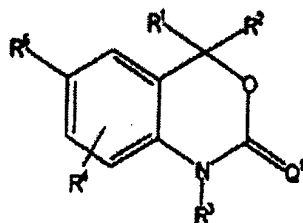
Съединението съгласно заглавието се получава съгласно методиката на пример 16, като се излиза от изходно съединение 2-(4,4-диметил-2-оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо-[d][1,3]-оксазин-6-ил)-тиофен-3-карбонитрил. Жълт твърд продукт: т. т. 194 - 195°C; ¹H-NMR (CDCl₃) делта 9,56 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 5,39 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 5,33 Hz), (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,18 Hz), 1,80 (s, 6H); MS (ES) m/z 299 ([M-H]).

Всички публикации, цитирани в тази заявка, са включени тук за справка. Тъй като изобретението е описано с препоръка към особено предпочитани варианти за изпълнението му, трябва да се подчертае, че могат да се правят модификации, без това да излиза от обхвата на изобретението. Такива модификации са част от обхвата на приложените претенции.

Патентни претенции

1. Циклотиокарбаматни производни избрани от групата съединения, състояща се от (I), (II), (III), (IV), (V) и (VI):

(I) съединения с формула:



в която:

R^1 и R^2 са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_2 до C_6 алкенил, заместен C_2 до C_6 алкенил, C_2 до C_6 алкинил, заместен C_2 до C_6 алкинил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероциклични, заместени хетероциклични, COR^A , и $NR^B COR^A$;

или R^1 и R^2 са кондензирани, като образуват пръстен, избран от групата, състояща се от а), б) и в), всеки пръстен може да бъде заместен по избор със заместители от 1 до 3, избрани от групата, състояща се от H и C_1 до C_3 алкил;

а) въглероден 3- до 8-членен наситен спироцикличен пръстен

б) въглероден 3- до 8-членен спироцикличен пръстен, който съдържа една или повече въглерод-въглерод двойни връзки; и

в) 3- до 8-членен спироцикличен пръстен, съдържащ един до три хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S и N;

R^A е избран от групата, състояща се от H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, amino, C_1 до C_3 aminoалкил, и заместен C_1 до C_3 aminoалкил;

R^B е H, C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил;

R^3 е H, OH, NH_2 , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_6 алкенил, заместен C_3 до C_6 алкенил, алкинил, заместен алкинил, или COR^C ;

R^C е избран от групата, състояща от H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoалкил, и заместен C_1 до C_3 aminoалкил;

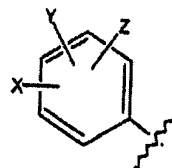
R^4 е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_1 до C_6 алкокси, заместен C_1 до C_6 алкокси, C_1 до C_6 aminoалкил, и заместен C_1 до C_6 aminoалкил;

5 C_6 aminoалкил;

R^5 е избран от групата, състояща се от (i) и (ii):

(i) заместен бензенов пръстен, съдържащ заместителите X, Y и Z, както е показано долу:

10



X е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 тiaoалкокси, заместен C_1 до C_3 тiaoалкокси, C_1 до C_3 aminoалкил, заместен C_1 до C_3 aminoалкил, NO_2 , C_1 до C_3 перфлуороалкил, 5- или 6-членен хетероцикличен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, COR^D , $OCOR^D$, и $NR^E COR^D$;

R^D е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoалкил, и заместен C_1 до C_3 aminoалкил;

R^E е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил;

Y и Z са независими заместители избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 алкил, и C_1 до C_3 тiaoалкокси; където не всички X, Y и Z са H; и

(ii) пет- или шестчленен хетероцикличен пръстен имащ 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S, S(O), S(O_2) и NR^6 и съдържащ един или два независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO_2 , C_1 до C_3 алкил, C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoалкил, COR^F , $NR^G COR^F$;

R^F е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoалкил, или заместен C_1 до C_3 aminoалкил;

R^G е H, C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил;

R^6 е H или C_1 до C_3 алкил;

Q^1 е S, NR^7 или $CR^8 R^9$;

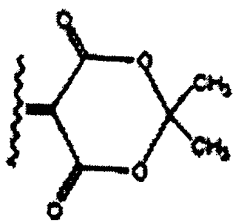
R^7 е избран от групата, състояща се от CN, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил,

заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, SO_2CF_3 , OR^{11} и $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^8 и R^9 са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероциклични, заместени хетероциклични, NO_2 , CN и CO_2R^{10} ;

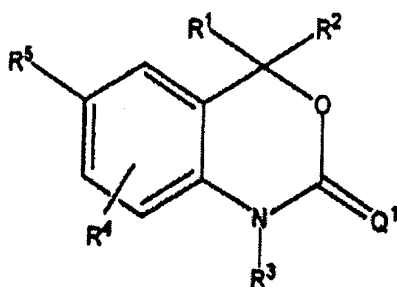
R^{10} е C_1 до C_3 алкил;

или CR^8R^9 е шест членен пръстен, както е показано със структурата долу:



R^{11} и R^{12} са независимо избрани от групата, състояща се от H , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, арил, заместен арил, хетероарил, заместен хетероарил, ацил и сулфонил;

(II) съединение с формула:



в която:

R^1 е H , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, COR^A , или NR^BCOR^A ;

R^2 е H , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_2 до C_6 алкенил, заместен C_2 до C_6 алкенил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, COR^A , или NR^BCOR^A ;

или R^1 и R^2 са кондензирани като образуват спироцикличен пръстен избран от групата а), б) и с), всеки пръстен по избор е заместен с 1 до 3 заместителя, избрани от групата, състояща се от H и C_1 до C_3 алкил;

а) въглероден 3- до 8-членен наситен спироцикличен пръстен;

б) въглероден 3- до 8-членен спироцикличен пръстен, имащ една или повече въглерод-въглерод двойни връзки;

с) 3- до 8-членен спироцикличен пръстен, съдържащ един или три хетероатома, избрани от групата, състояща се от O , S и N ;

R^A е H , C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoalkil, или заместен C_1 до C_3 aminoalkil;

R^B е C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил;

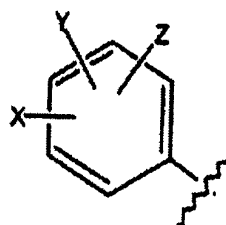
R^3 е H , OH , NH^2 , C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_6 алкенил, заместен C_3 до C_6 алкенил, алкинил, заместен алкинил или COR^C ;

R^C е H , C_1 до C_4 алкил, заместен C_1 до C_4 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_4 алкокси, заместен C_1 до C_4 алкокси, C_1 до C_4 aminoalkil, или заместен C_1 до C_4 aminoalkil;

R^4 е H , халоген, CN , NO_2 , C_1 до C_6 aminoalkil, или заместен C_1 до C_6 aminoalkil;

R^5 е (i) или (ii);

(i) заместен бензенов пръстен, съдържащ заместители X , Y и Z , както е показано долу:



X е избран от групата, състояща се от H , халоген, CN , C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 тиаалкокси, заместен C_1 до C_3 тиаалкокси, C_1 до C_3 aminoalkil, заместен C_1 до C_3 aminoalkil, NO_2 , C_1 до C_3 перфлуороалкил, 5-членен хетероцикличен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, COR^D , OCOR^D , и NR^ECOR^D ;

R^D е H , C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoalkil, или заместен C_1 до C_3 aminoalkil;

R^E е H , C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил;

Y и Z са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H , халоген, CN , NO_2 , C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 алкил, и C_1 до C_3 тиаалкокси, при което не всички X , Y и Z са H ; или

(ii) пет или шест членен пръстен, имащ 1, 2 или 3 хетероатоми, избрани от групата, състояща се от O, S, SO, SO₂ и NR⁶ и съдържащ един или два независими заместителя, избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO₂, C₁ до C₃ алкил и C₁ до C₃ алкокси,

R⁶ е H или C₁ до C₃ алкил;

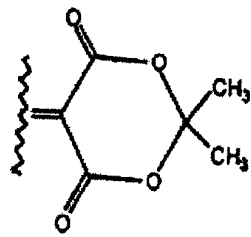
Q¹ е S, NR⁷ или CR⁸R⁹;

R⁷ е избран от групата, състояща се от CN, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, C₃ до C₈ циклоалкил, заместен C₃ до C₈ циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен и SO₂CF₃;

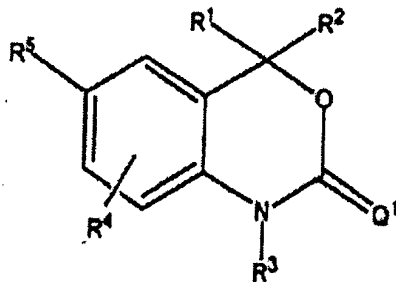
R⁸ и R⁹ са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, C₃ до C₈ циклоалкил, заместен C₃ до C₈ циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, NO₂, CN, CO₂R¹⁰;

R¹⁰ е C₁ до C₃ алкил;

или CR⁸R⁹ е шест членен пръстен, както е показано чрез структурата долу:



(III) съединение с формула:



в която:

R¹ и R² са независимо избрани от групата, състояща се от C₁ до C₃ алкил и заместен C₁ до C₃ алкил, или R¹ и R² са кондензирани, като образуват въглероден 3- до 6-членен наситен спироцикличен пръстен;

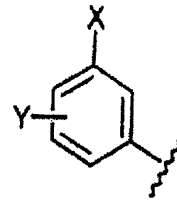
R³ е H, OH, NH₂, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, или COR^c;

R^c е H, C₁ до C₄ алкил, или C₁ до C₃ алкокси;

R⁴ е H, халоген, NO₂, C₁ до C₃ алкил, заместен C₁ до C₃ алкил;

R⁵ е (i) или (ii);

(i) заместен бензенов пръстен със структурата:



в която:

X е избран от групата, състояща се от халоген, CN, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₃ алкил, NO₂, C₁ до C₃ перфлуороалкил, 5-членен хетероцикличен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, и C₁ до C₃ тиаалкокси;

Y е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO₂, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₄ алкил, и C₁ до C₃ тиаалкокси, или

(ii) петчленен пръстен със структурата:



в която:

X' е избран от групата, състояща се от халоген, CN, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₃ алкил, и NO₂;

Y' е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO₂, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₄ алкил, и C₁ до C₃ тиаалкокси;

U е O, S, или NR⁶;

R⁶ е H, или C₁ до C₃ алкил, или C₁ до C₄ алкил;

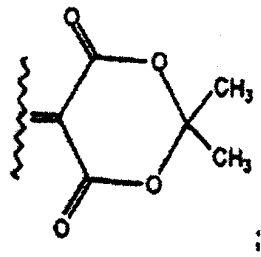
Q¹ е S, NR⁷ или CR⁸R⁹;

R⁷ е избран от групата, състояща се от CN, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, C₃ до C₈ циклоалкил, заместен C₃ до C₈ циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен и SO₂CF₃;

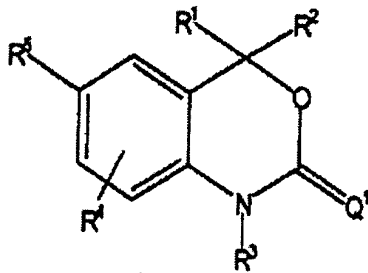
R⁸ и R⁹ са независими заместители, избрани от групата, състояща се от H, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, C₃ до C₈ циклоалкил, заместен C₃ до C₈ циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, NO₂, CN, CO₂R¹⁰;

R¹⁰ е C₁ до C₃ алкил;

или CR⁸R⁹ е шестчленен пръстен, както е показано чрез структурата долу:



(IV) съединение с формулата:

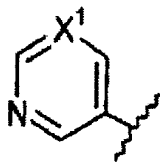


в която:

R^1 и R^2 са независимо избрани от групата, състояща се от C_1 до C_3 алкил и заместен C_1 до C_3 алкил, или R^1 и R^2 са кондензирани, като образуват въглероден 3- до 6-членен наситен спироциклически пръстен;

 R^3 е H;

R^4 е H, халоген, NO_2 , C_1 до C_3 алкил, или заместен C_1 до C_3 алкил;

 R^5 е 6-членен пръстен със структурата;

в която:

 X^1 е N; и Q^1 е S, NR^7 , или CR^8R^9 ; и

с условието за всяко съединение (I) до (IV), че когато Q^1 е S и R^3 е H; двата R^1 и R^2 не са H;

с условието за всяко съединение (I) до (IV), че когато Q^1 е S; R^3 е H; R^5 е бензенев пръстен (i), заместен с един или два заместителя или R^5 е 5- или 6-членен пръстен (ii), имащ 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S, и NR^6 , и един от R^1 или R^2 е C_2 до C_4 алкенил, заместен C_2 до C_4 алкенил; C_2 до C_4 алкинил, или заместен C_2 до C_4 алкинил, другият от R^2 или R^1 не е C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_5 циклоалкил, заместен C_3 до C_5 циклоалкил, C_2 до C_4 алкенил, заместен C_2

до C_4 алкенил, C_2 до C_4 алкинил, заместен C_2 до C_4 алкинил;

с условието за всяко съединение (I) до (IV), че когато Q^1 е S; R^3 е H; R^5 е бензенев пръстен (i), заместен с един или два заместителя или R^5 е 5- или 6-членен пръстен (ii), имащ 1, 2 или 3 хетероатома, избрани от групата, състояща се от O, S, и NR^6 , и един от R^1 или R^2 е C_1 до C_6 алкил или заместен C_1 до C_6 алкил, другият от R^2 или R^1 не е C_3 до C_8 циклоалкил или заместен C_3 до C_8 циклоалкил;

с условието, че за всяко съединение (I) до (IV) терминът „заместен алкил“ изключва перфлуориран алкил;

(V) 6-[3-флуоро-5-(трифлуорометил)фенил]-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион;

или техни фармацевтично-приемливи соли;

(VI) 6-(3-бромо-5-трифлуорометоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2H-3,1-бензоксазин-2-тион;

2. Съединения, съгласно претенция 1, където:

R^1 е H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероциклически, заместен хетероциклически, COR^A , или $NR^B COR^A$;

R^2 е H, C_1 до C_6 алкил, заместен C_1 до C_6 алкил, C_2 до C_6 алкенил, заместен C_2 до C_6 алкенил, C_3 до C_8 циклоалкил, заместен C_3 до C_8 циклоалкил, арил, заместен арил, хетероциклически, заместен хетероциклически, COR^A , или $NR^B COR^A$;

или R^1 и R^2 са кондензирани като образуват пръстен избран от групата, състояща се от а), б) и в):

а) въглероден 3- до 6-членен наситен спироциклически пръстен;

б) въглероден 3- до 6-членен спироциклически пръстен, имащ една или повече въглерод-въглерод двойни връзки;

в) 3- до 6-членен спироциклически пръстен; съдържащ един до три хетероатома;

R^A е H, C_1 до C_3 алкил, заместен C_1 до C_3 алкил, арил, заместен арил, C_1 до C_3 алкокси, заместен C_1 до C_3 алкокси, C_1 до C_3 aminoалкил, или заместен C_1 до C_3 aminoалкил;

R^5 е пет- или шестчленен пръстен, където посочените един или два независими заместители

ля са избрани от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO₂, C₁ до C₃ алкил, заместен C₁ до C₃ алкил;

R⁷ е избран от групата, състояща се от CN, NO₂, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, C₃ до C₈ циклоалкил, заместен C₃ до C₈ циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, и SO₂CF₃.

3. Съединения, съгласно претенция 1, където:

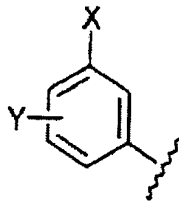
R¹ и R² са независимо избрани от групата, състояща се от C₁ до C₃ алкил, заместен C₁ до C₃ алкил, или R¹ и R² са кондензирани, като образуват въглероден 3- до 6-членен наситен спироцикличен пръстен;

R³ е H, OH, NH₂, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, COR^c;

R^c е H, C₁ до C₃ алкил, или C₁ до C₃ алкокси;

R⁴ е H, халоген, NO₂, C₁ до C₃ алкил, или заместен C₁ до C₃ алкил;

R⁵ е заместен бензенов пръстен със структурата:



в която:

X е избран от групата, състояща се от халоген, CN, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₃ алкил, NO₂, C₁ до C₃ перфлуороалкил, 5-членен хетероцикличен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, и C₁ до C₃ тиаалкокси;

Y е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO₂, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₃ алкил, и C₁ до C₃ тиаалкокси;

R⁷ е избран от групата, състояща се от CN, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, C₃ до C₈ циклоалкил, заместен C₃ до C₈ циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, и SO₂CF₃.

4. Съединения, съгласно претенция 1, където:

R¹ и R² са независимо избрани от групата, състояща се от C₁ до C₃ алкил и заместен C₁ до C₃ алкил, или R¹ и R² са кондензирани, като образуват въглероден 3- до 6-членен наситен спироцикличен пръстен;

R³ е H;

R^c е H, C₁ до C₃ алкил, или C₁ до C₃ алкокси;

R⁴ е H, халоген, NO₂, C₁ до C₃ алкил, или заместен C₁ до C₃ алкил;

R⁵ е петчленен пръстен със структурата:



в която:

X' е избран от групата, състояща се от халоген, CN, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₃ алкил, NO₂, C₁ до C₃ перфлуороалкил, 5-членен хетероцикличен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, и C₁ до C₃ тиаалкокси;

Y е избран от групата, състояща се от H, халоген, CN, NO₂, C₁ до C₃ алкокси, C₁ до C₃ алкил, и C₁ до C₃ тиаалкокси;

U е O, S, или NR⁶;

R⁷ е избран от групата, състояща се от CN, C₁ до C₆ алкил, заместен C₁ до C₆ алкил, C₃ до C₈ циклоалкил, заместен C₃ до C₈ циклоалкил, арил, заместен арил, хетероцикличен, заместен хетероцикличен, и SO₂CF₃.

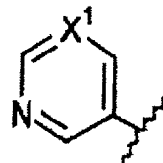
5. Съединения, съгласно претенция 1, където:

R¹ и R² са независимо избрани от групата, състояща се от C₁ до C₃ алкил и заместен C₁ до C₃ алкил, или R¹ и R² са кондензирани, като образуват въглероден 3- до 6-членен наситен спироцикличен пръстен;

R³ е H;

R⁴ е H, халоген, NO₂, C₁ до C₃ алкил, или заместен C₁ до C₃ алкил;

R⁵ е 6-членен пръстен със структурата:



в която:

X¹ е CX;

X² е халоген, CN, или NO₂.

6. Съединение, съгласно претенция 1, което е 6-(3-хлорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидробензо[d][1,3]оксазин-2-тион, 4-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-тиофен-2-карбонитрил, 3-(4,4-диметил-2-ти-

- оксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)-5-флуоробензонитрил, 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)бензонитрил, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1-метил-1Н-пирол-2-карбонитрил, 6-(3-флуорофенил)-4-метил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-4-метилтиофен-2-карбонитрил, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1Н-пирол-2-карбонитрил, [6-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)пиридин-2-ил]ацетонитрил, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1Н-пирол-2-карботиамид, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-6-ил)тиофен-3-карбонитрил, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-1,3-бензоксазин-6-ил)-1-етил-1Н-пирол-2-карбонитрил, 4-(1,2-дихидро-2-тиоксоспиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-2-тиофенкарбонитрил, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-2-флуоробензонитрил, 6-(5-бромопиридин-3-ил-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3-хлоро-5-флуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3-бромо-5-метилфенил)-4,4-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 3-(1,2-дихидро-2-тиоксоспиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-5-флуоробензонитрил, 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-метилбензонитрил, 6-(3,5-дихлорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 5-(4,4-диметил-1,2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)изофталонитрил, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-2-фуронитрил, 4,4-диетил-6-(3-нитрофенил)-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3-хлорофенил)-4-метил-4-фенил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 4-алил-6-(3-хлорофенил)-4-метил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 3-хлоро-5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)бензонитрил, 6-(3,5-дифлуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3-флуоро-5-метоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-метоксибензонитрил, 6-(3-флуоро-фенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(2-флуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3,4-дифлуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(4-флуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 3-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-4-флуоробензонитрил, 6-(2,3-дифлуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 3-(8-бромо-4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-5-флуоробензонитрил, 4,4-диметил-6-(3-нитрофенил)-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3-хлорофенил)-4,4-диетил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3-метоксифенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(2-хлорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 4-бензил-6-(3-хлорофенил)-4-метил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 6-(3-бромо-5-флуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)тиофен-2-карбонитрил, 3-флуоро-5-(8-флуоро-4,4-диметил-2-тиоксо-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)бензонитрил, 3-(1,2-дихидро-2-тиоксоспиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)бензонитрил, 5-(1,2-дихидро-2-тиоксоспиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-4-метил-2-тиофенкарбонитрил, 5-(1,2-дихидро-2-тиоксоспиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1-циклохексан]-6-ил)-2-тиофенкарбонитрил, 6-(3-хлоро-4-флуорофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, 5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-4-пропилтиофен-2-карбонитрил, 4-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-2-флуоронитрил, 6-(3-бромофенил)-4,4-диметил-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-2-тион, или 2-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)тиофен-3-карбонитрил, или техни фармацевтично приемливи соли.
7. Съединение съгласно претенция 1, което е 4-бутил-5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)тиофен-2-карбонитрил, терц.-бутил 2-циано-5-(4,4-диметил-2-тиоксо-1,4-дихидро-2Н-3,1-бензоксазин-6-ил)-1Н-пирол-1-карбоксилат, или негова фармацевтично приемлива сол.
8. Фармацевтичен състав, съдържащ фар-

мацевтично ефективно количество от съединение, съгласно която и да е претенция от 1 до 7 и фармацевтично приемлив носител или инертен пълнител.

9. Използване на съединение, съгласно която и да е претенция от 1 до 7, или посочена негова приемлива сол, за получаване на лекарствено средство.

10. Използване на съединение, съгласно която и да е претенция от 1 до 7, или посочена приемлива сол, за получаване на лекарствено средство, полезно при прилагане върху бозайник като контрацептив.

11. Използване на съединение, съгласно която и да е претенция от 1 до 7, или посочена приемлива сол, за получаване на лекарствено

средство, полезно при прилагане върху бозайник за лечение на карциноми или аденокарциноми на ендометриума, на яйчника, на гърдата, на правото черво, или на простатата.

12. Използване на съединение, съгласно която и да е претенция от 1 до 7, или посочена приемлива сол, за получаване на лекарствено средство, полезно при прилагане върху бозайник за лечение на дисфункционално кървотечение, маточна лейомиома, ендометриоза, синдром на полицистозни яйчници, или фиброиди.

13. Използване на съединение, съгласно която и да е претенция от 1 до 7, или посочена приемлива сол, за получаване на лекарствено средство, полезно при прилагане върху бозайник за хормонзаместваща терапия.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 63818

Тираж: 40 ВК