

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 282 A9

- (21) A kérelem ügyszáma: P/P 00620
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
290 727/89 1989. 11. 08. JP
315 926/89 1989. 12. 05. JP
342 937/89 1989. 12. 28. JP
208 548/90 1990. 08. 06. JP

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 265/36
C 07 D 413/04
C 07 D 413/06
A 61 K 31/535

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 641953 országkódja: AU
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1990. 11. 08.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.
A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Yanagisawa, Isao, Tokió (JP)
Yoden, Toru, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Matsumoto, Yuzo, Toride-shi, Ibaraki (JP)
Tsuzuki, Ryuji, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Matsuhisa, Akira, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Takayama, Kazuhisa, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Uchida, Wataru, Ushiku-shi, Ibaraki (JP)
Asano, Masaharu, Tokió (JP)

(73) Szabadalmas:

Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.,
Tokió (JP)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Benzoxazinszármazékok, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények
és eljárás előállításukra**

Az átmeneti oltalom az 1–6. és 10. igénypontokra vonatkozik.

A TALÁLTMÁNY TERÜLETE

A találmány tárgyát olyan új benzoxazinszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik képezik, amelyek hasznos gyógyszerek, különösen káliumcsatorna (K^+ csatorna) aktiváló szerek, valamint a találmány tárgyát képezik az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, és ezen származékok és sók előállításának közti-termékei.

A találmány szerinti benzoxazinszármazékok és sóik új típusú vegyületek, amelyek a K^+ csatornákat aktiválják, ezáltal görcsellenes hatást váltanak ki, nevezetesen simaizom relaxáns aktivitással bírnak.

A találmány háttere

Simaizom relaxánsként ismertek az összehúzó-dási folyamatban résztvevő és a relaxációs folyamatra ható anyagok. Az előbbi kategóriába tartozó gyógyszerek között különféle ingerlő kémiai transzmitter receptor gátló és kalcium antagonisták vannak, míg a gyógyszerek utóbbi típusának képviselői gátló kémiai transzmitter receptor stimulánsok és nitrátok.

A közelmúltban egy olyan gyógyszert írtak le új simaizom relaxánsként, amely a simaizmot a K^+ csatornák aktiválása révén relaxálja.

Általában az ingerelhető szövetektől eltérően a vastag artériákban (különösen a koszorúérben és az agyi artériákban) és a légcső simaizmaiban a K^+ csatornák olyan módon működnek, hogy ezek a szövetek ne ingerlődjének fölösleges mértékben korai és túlzott aktiválás hatására (a belvilág méret fenntartása), de ha a K^+ csatornák fiziológiás működése romlik, elektromos ingerlés lép fel olyan intenzíven, mint általában az ingerelhető szövetekben, és intenzív helyi összehúzó-dást, azaz görcsöt vált ki. Ismeretes, hogy a koszorúér, az agyi artériák és a légcső simaizmainak görcse különféle kórokat vált ki, például az angina pectoris, az agyi ér rendellenességeket és asztmát. Ezért feltételezik, hogy egy K^+ csatorna aktiváló szer hasznos lehet az ilyen kórok megelőzésében és kezelésében.

A K^+ csatorna aktiváló hatású ismert vegyületek körébe tartoznak többek között a 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-benzo[b]piran-3-ol-származékok, amelyeket például az EP 76 075 szakirodalmi helyen ismertetnek. A találmány szerinti vegyületek új 2H-1,4-benzoxazinszármazékok, amelyek szerkezetükben különböznek az ilyen ismert vegyületektől.

A találmány összefoglalása

Hatásos K^+ csatorna aktiváló vegyületek fellelérése irányuló intenzív kutatásaink eredményeként felismertük, hogy az (I) általános képletű új benzoxazinszármazékok és sóik hatásos K^+ csatorna aktivátorok, és hogy a (II) vagy (III) általános képletű vegyületek a fenti benzoxazinszármazékok és sóik előállításának hasznos közti-termékei. Ezeket a felismeréseken alapszik a találmány.

Így a találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű benzoxazinszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik – a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogén-

atom, vagy egy rövid szénláncú alkil-, halogénnel helyettesített rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, ciano-, nitro-, amino-, rövid szénláncú alkanoil-amino-, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-, rövid szénláncú alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport;

R^5 és R^6 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^7 jelentése egy hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, egy adott esetben helyettesített karbociklusos csoport, egy adott esetben helyettesített heterociklusos csoport, egy $-A^1-R^8$ általános képletű csoport (ahol A^1 jelentése rövid szénláncú alkilén- vagy hidroxil-(rövid szénláncú alkilén)-csoport és

R^8 jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport vagy rövid szénláncú alkenil-oxi-csoport, ha A^1 jelentése helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilén-csoport, R^8 jelentése fenilcsoporttól eltérő), egy (1) általános képletű csoport (ahol A^2 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport és R^9 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, amino-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-amino-, aralkil-amino- vagy aril-amino-csoport), (2) általános képletű csoport (amelyben A^3 jelentése vegyértékkötés, adott esetben helyettesített rövid szénláncú alkilén-csoport vagy rövid szénláncú alkenilcsoport és R^{10} jelentése adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport, karboxil-, rövid szénláncú alkoxi-karboxil-, karbamoil-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil-amino-csoport) vagy (3) általános képletű csoport (ahol A^4 jelentése adott esetben egy hidroxil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport és R^{11} és R^{12} amelyek azonosak vagy különbözőek, egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket kémiai szerkezetüket tekintve az jellemzi, hogy egy sajátos heterogyűrű, nevezetesen a 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-gyűrű egy sajátos helyzetben, nevezetesen a gyűrű 4-helyzetében egy sajátos, az R^7 szimbólummal jelölt helyettesítőt hordoz.

A szakterületen ismert hasonló 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinszármazékok például a 4-acil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinszármazékok [C. B. Chapleo és munkatársai, J. Med. Chem, 32, (7), 1627–30 (1989)] és a 4-benzil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinszármazékok [JP 1 034 982 (CA/11)(11):97 257k] és C. B. Chapleo és munkatársai, J. Med. Chem., 32(7), 1627–30 (1989)]. Soha nem közölték azonban, hogy ezek az ismert vegyületek K^+ csatorna aktiváló aktivitással bírnának.

A találmány szerinti értékes közti-termékek a (II) és (III) általános képletű vegyületek. A (II) általános képletben R^5 és R^6 jelentése az előzőekben megadott, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 – amelyek azonosak vagy különbözőek – egy-

mástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport jelentéssel bírnak; R^{7a} jelentése karbociklusos csoport, amely adott esetben egy oxocsoporttal helyettesített lehet, vagy egy (1a) általános képletű csoport (ahol A² jelentése az előzőekben megadott és R^{9a} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, helyettesítő nélküli vagy halogénnel vagy nitrocsoporttal helyettesített arilcsoport vagy egy nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport, amely adott esetben legalább egy oxocsoport és egy rövid szénláncú alkilcsoport valamelyikével helyettesített lehet, beleértve ebbe az N-oxid formát, egy hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, amino-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-amino-, aralkil-amino- vagy aril-amino-csoport). A (III) általános képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵ vagy R⁶ jelentése az előzőekben megadott, R¹³ jelentése nitrozo vagy aminocsoport.

A találmány szerinti (II) általános képletű köztitermékek új vegyületek, amelyeket a szakirodalomban még nem írtak le, ezek a vegyületek hasznosak az olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben R⁷ helyettesítőként az R^{7a} csoport áll. A (III) általános képletű köztitermékek azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállításában hasznosak, amelyekben egy nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport (R⁷ helyettesítőként) nitrogénatomján át kötődik a benzoxazin gyűrű 4-helyzetű nitrogénatomjához.

A találmány célját az előzőekben említett (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik nyújtása képezi, amelyek hasznos K⁺ csatorna aktiváló szerek.

A találmány célját képezi továbbá olyan gyógyászati készítmények biztosítása, amelyek az előzőekben említett (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik bármelyikét tartalmazza gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

A találmány célját képezi továbbá a (II) és (III) általános képletű vegyületek nyújtása, beleértve ezek sóit, amely vegyületek a fent említett (I) általános képletű vegyületek és sóik előállításának hasznos köztitermékei.

A találmány részletes leírása

A találmány szerinti vegyületeket részletesebben ismertetjük.

Az általános képletek vonatkozásában alkalmazott definíciókban az előzőekben és a következőkben is a „rövid szénláncú” megjelölésen – ha más megjelölés nem szerepel – azt értjük, hogy az adott csoport egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–6 szénatomot tartalmaz.

Fentieknek megfelelően a „rövid szénláncú alkilcsoport” megjelölés felöleli többek között a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, terc-pentil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, 1,2-dimetil-propil-, hexil-, izohexil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 1,1,2-trimetil-propil-, 1,2,2-trimetil-propil-, 1-etil-1-metil-propil- és 1-etil-2-metil-propil-csoportot.

A „rövid szénláncú alkoxics csoport” megjelölés magában foglalja többek között a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi (amil-oxi)-, izopentil-oxi-, terc-pentil-oxi-, neopentil-oxi-, 2-metil-butoxi-, 1,2-dimetil-propoxi-, 1-etil-propoxi- és hexil-oxi-csoportot.

A „rövid szénláncú alkenil-oxi-csoport” 2–6 szénatomot tartalmaz, lehet egyenes vagy elágazó láncú, közelebből többek között lehet vinil-oxi-, allil-oxi-, 1-propenil-oxi-, izopropenil-oxi-, 1-butenil-oxi-, 2-butenil-oxi-, 3-butenil-oxi-, 2-metil-1-propenil-oxi-, 2-metil-allil-oxi-, 1-metil-1-propenil-oxi-, 1-metil-allil-oxi-, 1,1-dimetil-vinil-oxi-, 1-pentenil-oxi-, 2-pentenil-oxi-, 3-pentenil-oxi-, 4-pentenil-oxi-, 3-metil-1-butenil-oxi-, 1-hexenil-oxi-, 2-hexenil-oxi-, 3-hexenil-oxi-, 4-hexenil-oxi- és 5-hexenil-oxi-csoport.

A „(rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport” megjelölés, amely egy karboxilcsoport és egy egyenes vagy elágazó láncú rövid szénláncú alkohol közötti észterképződés eredményeül kapott csoport, lehet többek között metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, pentil-oxi-karbonil-, izopentil-oxi-karbonil-, neopentil-oxi-karbonil-, terc-pentil-oxi-karbonil- és hexil-oxi-karbonil-csoport.

A „rövid szénláncú alkanoilcsoport” megjelölés magában foglalja többek között a formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil- és hexanoilcsoportot.

A „mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport” megjelölés olyan csoportot jelöl, amely egy aminocsoportból származik egy vagy két hidrogénatomjának az előzőekben említett „rövid szénláncú alkil” csoporttal vagy csoportokkal való helyettesítése révén, közelebből magában foglal monoalkil-amino-csoportokat, amelyekben az alkil egység egy egyenes vagy elágazó rövid szénláncú alkilcsoport, ilyen például a metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, izobutil-amino-, pentil-amino-, izopentil-amino- és hexil-amino-csoport; szimmetrikus dialkil-amino-csoportokat, amelyekben a két alkil egység azonos, mindkettő egyenes vagy elágazó rövid szénláncú alkilcsoport, ilyen például a dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, diizopropil-amino-, dibutil-amino-, dipentil-amino- és dihexil-amino-csoport; továbbá aszimmetrikus dialkil-amino-csoportokat, amelyekben az alkil egységek egymástól eltérőek, és mindkettő egyenes vagy elágazó rövid szénláncú alkilcsoport, ilyen például az etil-metil-amino-, metil-propil-amino-, etil-propil-amino-, butil-metil-amino-, butil-etil-amino- és butil-propil-amino-csoport.

A „mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport” karbonilcsoportnak az előzőekben említett „mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport”-hoz való kötődéséből származik, közelebből ebbe a körbe tartozik többek között a metil-amino-karbonil-, etil-amino-karbonil-, propil-amino-karbonil-, izopropil-amino-karbonil-, butil-amino-karbonil-, izobutil-amino-karbonil-, szek-butil-amino-karbonil-, terc-butil-amino-karbonil-, pentil-amino-karbonil-

izopentil-amino-karbonil-, hexil-amino-karbonil-, izohexil-amino-karbonil-, dimetil-amino-karbonil-, dietil-amino-karbonil-, dipropil-amino-karbonil-, diizopropil-amino-karbonil-, dibutil-amino-karbonil-, dipentil-amino-karbonil-, dihexil-amino-karbonil-, metil-etil-amino-karbonil-, metil-propil-amino-karbonil-, etil-propil-amino-karbonil-, metil-butyl-amino-karbonil-, etil-butyl-amino-karbonil- és propil-butyl-amino-karbonil-csoport.

A „rövid szénláncú alkanoil)-amino-csoportok” egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek, ezek közé tartoznak többek között a formil-amino-, acetyl-amino-, propionil-amino-, butiril-amino-, izobutiril-amino-, valeril-amino-, izovaleril-amino-, pivaloil-amino- és hexanoil-amino-csoport.

A „rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport” megjelölés többek között magában foglalja a metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, butil-szulfonil-, izobutil-szulfonil-, szek-butyl-szulfonil-, terc-butyl-szulfonil-, pentil-szulfonil-, izopentil-szulfonil-, szek-butyl-szulfonil-, neopentil-szulfonil-, terc-pentil-szulfonil-, hexil-szulfonil- és izohexil-szulfonil-csoportot.

A „rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport” egy aminosoporból egy hidrogénatomjának az előzőekben említett „rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport”-tal való helyettesítéséből származó csoport, ebbe a körbe tartoznak közelebből többek között egyenes vagy elágazó rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoportok, például a metil-szulfonil-amino-, etil-szulfonil-amino-, propil-szulfonil-amino-, izopropil-szulfonil-amino-, butyl-szulfonil-amino-, izobutil-szulfonil-amino-, szek-butyl-szulfonil-amino-, terc-butyl-szulfonil-amino-, pentil-szulfonil-amino- és hexil-szulfonil-amino-csoport.

A „rövid szénláncú alkilencsoport” megjelölés, amely előnyösen 1–6 szénatomos csoportokra vonatkozik, magában foglalja többek között a metilén-, etilén-, metil-metilén-, trimetilén-, 2-metil-etilén-, 1-metil-etilén-, dimetil-metilén-, tetrametilén-, 1-metil-trimetilén-, 2-metil-trimetilén-, 3-metil-trimetilén-, 1-etil-etilén-, 2-etil-etilén-, 2,2-dimetil-etilén-, 1,1-dimetil-etilén-, etil-metil-metilén-, pentametilén-, 1-metil-tetrametilén-, 2-metil-tetrametilén-, 3-metil-tetrametilén-, 4-metil-tetrametilén-, 1,1-dimetil-trimetilén-, hexametilén-, 1-metil-pentametilén-, 4-metil-pentametilén- és 1,1-dimetil-tetrametilén-csoport.

A „rövid szénláncú alkenilencsoportok”, amelyek előnyösen 2–6 szénatomosak, magukban foglalják többek között a vinilén-, propenilén-, 2-propenilén-, 1-metil-vinilén-, 2-metil-vinilén-, butenilén-, 2-butenilén-, 3-butenilén-, 1-metil-propenilén-, 1-metil-2-propenilén-, pentenilén- és 1-metil-1-butenilén-csoportot.

A „halogénatom” megjelölés nem korlátozódik egy adott fajra, hanem magában foglalja a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot.

A „halogénnel helyettesített rövid szénláncú alkil-csoport” olyan csoportot jelöl, amely az előzőekben említett „rövid szénláncú alkilcsoport”-ból származik egy vagy több hidrogénatomjának az előzőekben említ-

tett „halogénatommal” vagy halogénatomokkal való helyettesítéssel. Ha a halogénatom fluoratom, a csoport jellemző példái fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, 2-fluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 3-fluor-propil-, 3,3,3-trifluor-propil- és 2-fluor-1-metil-etil-csoport.

A „hidroxi-(rövid szénláncú alkil)-csoport” megjelölés az előzőekben említett „rövid szénláncú alkilcsoport” egy hidrogénatomjának hidroxilcsoporttal való helyettesítéséből származó csoport, közelebből többek között magában foglalja a hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil-, 3-hidroxil-propil-, 2-hidroxil-propil-, 2-hidroxil-1-metil-etil-, 4-hidroxil-butyl-, 3-hidroxil-butyl-, 2-hidroxil-butyl-, 3-hidroxil-2-metil-propil-, 5-hidroxil-pentil- és 6-hidroxil-hexil-csoportot.

A „hidroxi-(rövid szénláncú alkilén)-csoport” megjelölés magában foglalja többek között a hidroxil-metilén-, 1-hidroxil-etilén-, 2-hidroxil-etilén-, hidroxil-metil-metilén-, 1-hidroxil-trimetilén-, 2-hidroxil-trimetilén-, 3-hidroxil-trimetilén-, 2-hidroxil-tetrametilén-, 2-hidroxil-pentametilén- és 2-hidroxil-hexametilén-csoportot.

Az „adott esetben hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilencsoport” magában foglal rövid szénláncú alkilencsoportokat, például az előzőekben említetteket, hidroxil-(rövid szénláncú alkilén)-csoportokat, például az előzőekben említetteket, és (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkilén)-csoportokat, például az előzőekben említetteket, és (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkilén)-csoportokat, amelyek ha a rövid szénláncú alkoxicsoport helyettesítő példájaként a metoxicsoportot tekintjük, felölelik többek között a metoxil-metilén-, 1-metoxil-etilén-, 2-metoxil-etilén-, metoxil-metil-metilén-, 1-metoxil-trimetilén-, 2-metoxil-trimetilén-, 3-metoxil-trimetilén-, 1-metoxil-tetrametilén-, 4-metoxil-tetrametilén-, 1-metoxil-pentametilén-, 5-metoxil-pentaetilén-, 1-metoxil-hexametilén- és 6-metoxil-hexametilén-csoportot.

A „hidroxil-rövid szénláncú alkil-amino-csoport” aminosoporból egy hidrogénatomjának az előzőekben említett „hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoport”-tal való helyettesítéséből származó csoportot jelöl, amely közelebből lehet többek között hidroxil-metil-amino-, 2-hidroxil-etil-amino-, 3-hidroxil-propil-amino-, 2-hidroxil-1-metil-etil-amino-, 4-hidroxil-butyl-amino-, 5-hidroxil-pentil-amino- és 6-hidroxil-hexil-amino-csoport.

Az „adott esetben helyettesített rövid szénláncú alkilencsoport”, ha helyettesített, előnyösen egy amino- vagy mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport helyettesítőt hordoz. A mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoportok jellemző példáit az előzőekben már említettük.

A „karbociklusos csoport” megjelölésen egy nemaromás karbociklusos csoportot, cikloalkil- vagy cikloalkenil-csoportot értünk, amely maga nem aromás karbociklusos csoport, de előnyösen egy benzolgyűrűvel kondenzált, ez a megjelölés közelebből többek között magában foglalja a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklopentenil-, ciklohexenil- és indenilcsoportot.

A karbociklusos csoport egy vagy több helyettesítőt

hordozhat, amelyek előnyösen lehetnek rövid szénláncú alkilcsoportok, például az előzőekben említettek, hidroxilcsoport, oxocsoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoportok, például az előzőekben említettek, hidroximi-no-csoport és (rövid szénláncú alkoxi)-imino-csoportok, például metoxi-imino-, etoxi-imino-, propoxi-imino-, izopropoxi-imino-, butoxi-imino-, pentil-oxi-imino- és hexil-oxi-imino-csoport.

Az „arilcsoport” megjelölés aromás szénhidrogén-csoportot jelöl, és magában foglalja előnyös képviselőként a fenil- és naftilcsoportot. Az arilcsoport hordozhat egy vagy több helyettesítőt, amelyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, például az előzőekben említettek, nitrocsoport, stb.

Az „aralkilcsoport” megjelölés az előzőekben említett „rövid szénláncú alkilcsoportokból” azok legalább egyik hidrogénatomjának az előzőekben említett „arilcsoport”-okkal való helyettesítéséből származó csoport. Közelebről, ha az arilcsoport példaként a fenilcsoportot tekintjük, a fenti aralkilcsoportok körébe tartoznak többek között a benzil-, fenetil-, 3-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 2-fenil-1-metil-propil-, 4-fenil-butil-, 3-fenil-butil-, 3-fenil-2-metil-propil-, 5-fenil-pentil-, 6-fenil-pentil-, benzhidril- és tritilcsoport.

Az aralkilcsoportok egy vagy több helyettesítőt hordozhatnak, ezek lehetnek például az arilgyűrűn lévő halogénatom vagy -atomok, például az előzőekben említettek, és/vagy nitrocsoport vagy -csoportok és/vagy az alkiláncon lévő hidroxilcsoport.

Az „aril-amino-csoport” és az „aril-szulfonil-csoport” aril egységének előnyös példaként említjük a fenil- és a naftilcsoportot, hasonlóan az előzőekben említett „arilcsoport” megjelöléshez. Az aril-amino-csoportok és az aril-szulfonil-csoportok előnyös példái így a fenil-amino-, 1-naftil-amino-, 2-naftil-amino-, fenil-szulfonil-, 1-naftil-szulfonil- és 2-naftil-szulfonil-csoport.

Az „aralkil-amino-csoport” egy aminocsoport egy hidrogénatomjának az előzőekben említett „aralkilcsoport”-tal való helyettesítéséből származik. Ha az aralkil-csoportok példaként a benzilcsoportot vesszük, egy jellemző példaként említhetjük a benzil-amino-csoportot.

A „heterogyűrűs csoport” megjelölés magában foglal többek között 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoportokat, amelyek adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzáltak lehetnek, például a furil-, tienil-, pirrolil-, pirrolidinil-, piranil-, piridil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, tiazolinil-, imidazolil-, imidazolinil-, pirazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, triazolil-, tetrazolil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil-, tiazinil-, benzofuranil-, izobenzofuranil-, benzotienil-, indolil-, izoindolil-, kromenil-, kinolil-, izokinolil-, ftalazinil- és kinoxalilcsoportot.

Ezek közül előnyösek azok a nitrogéntartalmú monociklusos és biciklusos heteroaromás csoportok, amelyek N-oxid formára alakíthatók, például a piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, piridazinil-, kinolil-, izokinolil-, ftalazinil- és kinoxalilcsoport, valamint azok a nitrogéntartalmú nem-aromás monociklusos vagy biciklusos heterogyűrűs csoportok, amelyek nitrogénatomjukon át kapcsolódnak a vegyületbe, és ame-

lyek egy oxocsoporttal helyettesítve laktámgyűrűt képeznek, például a pirrolidinil-, piperidinil-, indolil- és izoindolilcsoport, és az olyan nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoportok, mint a benzimidazol, valamint az olyan oxigéntartalmú heterogyűrűs csoportok, mint a furil-, oxolanil- és piranilcsoport.

Ezek a heterogyűrűs csoportok egy vagy több helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése egymástól függetlenül például halogénatomok, rövid szénláncú alkilcsoportok, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxilcsoportok, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoportok, stb. A nitrogéntartalmú heteroaromás csoportok helyettesítőként tartalmazhatnak továbbá egy N-oxid képező oxigénatomot. Ezeknek a helyettesítőknak a jellemző példáit az előzőekben említettük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek körén belül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben az R² és R³ helyettesítők egyike nitro- vagy cianocsoport vagy halogénatom, míg a másik egy hidrogénatom vagy egy nitrocsoport, azok a vegyületek, amelyekben R⁷ jelentése nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport, amely adott esetben N-oxid formájú, és/vagy egy rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy -csoportokkal helyettesített, például az 1-oxo-2-piridil-csoport vagy a 6-metil-1-oxo-2-piridil-csoport, egy oxocsoporttal helyettesített nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport, például a 2-oxo-1-pirrolidinil-csoport, egy oxocsoporttal helyettesített karbociklusos csoport, például a 2-oxo-ciklopentil- vagy 5-oxo-1-ciklopentenil-1-il-csoport, egy -A¹-R⁸ általános képletű csoport (ahol A¹ és R⁸ jelentése az előzőekben megadott), például egy (1-oxo-2-piridil)-metil-csoport vagy egy (1) általános képletű csoport (ahol A² és R⁹ jelentése az előzőekben megadott), például egy acetonil-, fenacil-, karbamoil-metil-, N-metil-amino-karbonil-metil- vagy N,N-dimetil-amino-karbonil-metil-csoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek savakkal sókat képezhetnek. Helyettesítőiktől függően sókat képezhetnek bázisokkal. Ezen sók körébe tartoznak a szerves savakkal, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, hidrogén-joddal, kénsavval, salétromsavval és foszforsavval, és a szerves savakkal, például hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, oxálsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, fumársavval, maleinsavval, almasavval, borkőssavval, metánszulfonsavval és etánszulfonsavval alkotott addíciós sóik, savas aminosavakkal, például aszparaginsavval és glutaminsavval alkotott addíciós sók, szerves bázisokkal alkotott sók, például nátrium-, kálium-, magnézium-, kalcium- és alumíniumsóok, szerves bázisokkal, például metil-aminnal, etil-aminnal vagy etanolaminnal alkotott sók, és bázikus aminosavakkal, például lizinnel vagy ornitinnel alkotott sók, továbbá ammóniumsóok.

A találmány szerinti vegyületek helyettesítőjüktől vagy helyettesítőiktől függően tartalmazhatnak egy kettőskötést és/vagy egy aszimmetriás szénatomot vagy aszimmetriás szénatomokat. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek körébe tartoznak ezen

vegyületek különböző izomerjei, például geometriai izomerek, tautomerek és optikai izomerek, mind az egyes egyedi izolált izomerek, mind elegeik formájában.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek különféle szintetikus eljárások alkalmazásával állíthatók elő, kihasználva a vázszerkezet és/vagy különböző helyettesítők jellemzőinek előnyeit. Az alkalmazható előállítási eljárások jellemző példái az 1–6 reakcióvázlatokban mutatjuk be. A következő leírás, amelyben bizonyos reagensekre és reakciókörülményekre hivatkozunk, csak a találmány bemutatását szolgálja, nem szándéka a korlátozás. A reakcióvázlatokban szereplő képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A^1 , R^8 , A^2 , R^9 , A^3 , R^{10} , A^4 , R^{11} és R^{12} jelentése az előzőekben megadott, a többi szimbólum jelentése a következőkben megadott.

R^{7c} jelentése egy olyan heterociklusos csoport, amely egy gyűrűképző szénatomján át kapcsolódik (nem heteroatomon át), és adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordoz, egy $-A^{1c}-R^{8c}$ általános képletű csoport (ahol A^{1c} jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport és R^{8c} jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport vagy rövid szénláncú alkenil-oxi-csoport, és ha A^{1c} jelentése egy helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilén-csoport, R^8 jelentése fenil-csoporttól eltérő), egy (1) általános képletű csoport (ahol A^2 és R^9 jelentése az előzőekben megadott), egy (2a) általános képletű csoport (ahol R^{10} jelentése az előzőekben megadott, A^{3c} jelentése vegyértékkötés vagy rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilén-csoport), vagy egy (4) általános képletű csoport (ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, R^{15} és R^{16} , amelyek azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport vagy együttesen egy rövid szénláncú alkilén-, o-fenilén- vagy karbonilcsoportot alkotva gyűrűt képeznek, és Z^1 jelentése karbonil-, metilén- vagy karbinolcsoport; Y^1 jelentése halogénatom vagy alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport vagy egy észter maradék; R^{7a-1} jelentése egy (1) általános képletű csoport (A^2 és R^9 jelentése az előzőekben megadott), vagy egy (5) általános képletű csoport (R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése az előzőekben megadott); A^5 jelentése az A^2 jelentésére megadott, vagy egy (6) általános képletű csoport (R^{14} jelentése az előzőekben megadott); R^{17} jelentése az R^9 vagy R^{16} helyettesítőre megadott (mindkettő jelentése az előzőekben megadott); R^{18} jelentése halogénatommal helyettesített propilcsoport vagy halogénatommal helyettesített butilcsoport; A^6 jelentése trimetilén- vagy tetrametilén-csoport; A^7 jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport vagy (7) általános képletű csoport (A^3 jelentése az előzőekben megadott); R^{19} és R^{20} azonos vagy különböző, jelentésük egymás-

tól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, vagy a két helyettesítő a közrezárt nitrogénatommal együtt egy heterogyűrűs csoportot alkot, amely helyettesítőt vagy helyettesítőket hordozhat;

5 A^8 jelentése vegyértékkötés. Egy A^1 vagy A^2 jelentésű csoport vagy egy (7) általános képletű csoport (A^3 jelentése az előzőekben megadott);
a (8) általános képletű csoport egy nitrogéntartalmú monociklusos vagy biciklusos heteroaromás csoportot jelöl, amely adott esetben helyettesített lehet;
10 Y^2 jelentése halogénatom, vagy Y^2 és Y^3 együtt egy karbonilcsoport oxigénatomját képviselik;
 Y^3 jelentése halogénatom, vagy Y^3 Y^2 -vel együtt egy karbonilcsoport oxigénatomját képviseli, vagy Y^4
15 Y^4 jelentése hidrogénatom, ha Y^2 és Y^3 mindegyike halogénatom, vagy együtt egy karbonilcsoport oxigénatomját képviselik, vagy Y^4 jelentése halogénatom, ha Y^2 jelentése halogénatom és Y^3 jelentése hidrogénatom.

Az Y^1 , Y^2 , Y^3 vagy Y^4 helyettesítőkként előforduló vagy R^{18} helyén álló halogénatom előnyösen jód-, bróm- vagy klóratom, míg az Y^1 helyettesítőként álló alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport előnyösen metánszulfonil-oxi-, benzolszulfonil-oxi- vagy toluolszulfonil-oxi-csoport (különösen p-toluolszulfonil-oxi-csoport). Az Y^1 helyettesítőként szereplő észtermaradék lehet például rövid szénláncú alkoxics csoport, például metoxi- vagy etoxics csoport, vagy egy N-hidroxi-benzotriazolal. N-hidroxi-szukcinimiddel vagy hasonló vegyületekkel alkotott aktív észter maradéka.

A következőkben a fenti eljárásokat ismertetjük részletesebben.

1. Eljárás (1. reakcióvázlat)

A találmány szerinti vegyületek körébe tartozó (Ic) általános képletű vegyületek az úgynevezett N-alkilálással vagy N-acilálással szintetizálhatók, amely eljárás egy szabad nitrogénatommal bíró (IV) általános képletű benzoxazinszármazéknak egy (V) általános képletű halogéniddel, szulfonáttal vagy észterrel való reagáltatásában áll.

Ezt a reakciót általában a reakcióra nézve inert szerves oldószerben hajtjuk végre, alkalmazhatunk például N,N-dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, hexametil-foszforamidot, étert, dioxánt, tetrahydrofuránt, metilén-kloridot, diklór-etánt, kloroformot, benzolt, toluolt vagy xilolt, bár a reakció végrehajtható oldószer távollétében is.

A reakció végrehajtása során előnyös egy bázis, például trimetil-amin, trietil-amin, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, alkálifém-alkoholát (például kálium-terc-butoxid) vagy kálium-karbonát vagy egy rézkatalizátor, például réz, réz-jodid vagy réz-szulfát alkalmazása.

A reakció hőmérséklete nem kritikus, de célszerűen megválasztható a reagensektől függően. Így a reagáltatást végrehajthatjuk hűtéssel, szobahőmérsékleten vagy melegítéssel.

2. Eljárás (2. reakcióvázlat)

A hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó (Id) általános képletű benzoxazinszármazékokat előállíthatjuk az úgynevezett N-alkilálással vagy N-acilálással, amely abban áll, hogy egy (VI) általános képletű 3-oxo-benzoxazin-származékot egy (Va) általános képletű halogéniddel, szulfonáttal vagy észterrel reagáltatunk, majd a kapott (II_{a-1}) általános képletű 3-oxo-4-helyettesített-karbonil-alkil-benzoxazin-származékot redukáljuk.

A karbonilcsoportot tartalmazó (Ie) általános képletű vegyületek az előző módon előállított (Id) általános képletű vegyületek oxidálásával előállíthatók.

Az első lépésben szereplő N-alkilálás vagy N-acilálás az 1. eljárásnál megadott módon hajtható végre.

A második, a redukciós lépés előnyösen úgy hajtható végre, hogy a (II_{a-1}) általános képletű vegyületet vagy az első lépésben kapott reakcióelegyet redukálószerhez, például boránhoz, előnyösen borán-tetrahydrofurán-komplexhez (amely kereskedelmi forgalomban beszerezhető) adjuk, majd a kapott elegyet melegítjük vagy visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A harmadik lépést előnyösen Swern oxidációs vagy Jones oxidációs eljárás körülményei mellett hajthatjuk végre, bár bármely más, a karbinolcsoportnak karbonilcsoporttá való oxidálására szolgáló módszer alkalmazható. A Swern oxidálásnál például a reagáltatást a reakcióra nézve inert szerves oldószerben, például metilén-kloridban hajtjuk végre, előnyösen inert gáz atmoszférában hűtés mellett (mintegy -60 °C-on). Ilyen körülmények mellett az (Id) általános képletű köztiterméket aktivált DMSO-val (amelyet oxalil-kloridból és dimetil-szulfoxidból készítünk) és ezután trietil-ammóniummal reagáltatjuk.

3. Eljárás (3. reakcióvázlat)

A találmány szerinti vegyületek körébe tartozó (If) általános képletű vegyületek közül azokat, amelyekben a laktámgűrű a nitrogénatomon át kapcsolódik a benzoxazingűrű 4-helyzetébe, előállíthatjuk a megfelelő (X) általános képletű halogén-butiril-amino- vagy halogén-valeril-amino-származékok ciklizálásával.

A ciklizálási (gyűrűképzési) reakciót lényegében olyan körülmények mellett hajtjuk végre, mint amelyeket az 1. eljárásban az N-alkilálásnál sav-halogenid alkalmazása mellett végeztünk. Bázisként előnyösen egy alkálifém-alkoholátot, például kálium-terc-butoxidot alkalmazunk.

A (X) általános képletű köztitermékek előállíthatók a (IV) általános képletű vegyület nitrozálásával, a kapott (VII) általános képletű nitrozószármazék redukálásával, majd az így nyert (VIII) általános képletű aminoszármazéknak egy (IX) általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes származékával való reagáltatásával.

A nitrozálást úgy végezzük, hogy a (IV) általános képletű vegyületet egy nitrozálószerrel, például nátrium-nitrilrel, salétromossavval vagy nitril-észterrel reagáltatjuk inert oldószerben, például egy alkoholban (például metanolban, etanolban vagy izopropanolban) vagy ecetsav – víz elegyben savas körülmények mel-

lett, a hőmérsékletet hűtéssel legfeljebb 20 °C értéken tartva, előnyösen legfeljebb 10 °C értéken tartva, majd a hőfejlődés lecsillapodása után szobahőmérsékleten.

A redukálást általában egy a reakcióra nézve inert szerves oldószerben, például alkoholban, például metanolban, etanolban vagy izopropanolban hajtjuk végre egy bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében, hűtéssel vagy szobahőmérsékleten, a megfelelő redukálószer, például formamidin-szulfinssav vagy bór-hidrid-származék, például diborán vagy nátrium-bór-hidrid alkalmazásával. Egyes esetekben a redukálást végrehajthatjuk katalitikus hidrogénezéssel, Raney-nikkel, szénhordozós palládiumkatalizátor, platinakorom vagy palládiumkatalizátor alkalmazásával, vagy kémiai redukálást végeztünk vas, ón vagy cink savval, például hidrogén-kloriddal, kénsavval vagy ecetsavval kombinált alkalmazásával.

Az amidálást szokásos módon hajtjuk végre. A (IX) általános képletű vegyület reakcióképes származékai között említhetünk például egy észtert, például a metil- vagy etil-észtert, egy sav-kloridot, például sav-kloridot vagy sav-bromidot, egy sav-azidot, egy aktív észtert, például N-hidroxi-benzotriazol-észtert vagy N-hidroxi-szukcinimid-észtert, egy alkil-karbonsav, p-toluolszulfonssav, difenil-foszfóril-klorid vagy hasonló vegyületek által alkotott szimmetrikus savanhidridet és vegyes savanhidridet. Ha a (IX) általános képletű vegyületet szabad formájában tesszük ki amidálásnak, kondenzálószerként, például diciklohexil-karbohidimidet, 1,1'-karbonil-diimidazolt, difenil-foszfóril-azidot vagy dietil-foszfóril-cianidot alkalmazunk. A reagáltatást a reakcióra nézve inert szerves oldószerben, például egy alkoholban, például metanolban, etanolban vagy izopropanolban, N,N-dimetil-formamidban, piridinben, tetrahydrofuránban, dioxánban, éterben, benzolban, toluolban, xilolban, metilén-kloridban, diklór-etánban, kloroformban, etil-acetátban vagy acetónitrilben hajtjuk végre, általában szobahőmérsékleten vagy melegítéssel vagy, bizonyos reakcióképes származékok esetén, hűtéssel, egy bázis jelenlétében, amely lehet például egy szerves bázis, például piridin, pikolin, lutidin, dimetil-anilin vagy N-metil-morfolin vagy egy szerves bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, a (IX) általános képletű vegyületet vagy reakcióképes származékát a (VIII) általános képletű vegyülettel ekvimoláris mennyiségben vagy azt meghaladó mennyiségben alkalmazzuk.

4. Eljárás (4. reakcióvázlat)

A találmány szerinti vegyületek körébe eső (Ih) általános képletű vegyületek előállíthatók az (Ig) általános képletű karbonsavak vagy reakcióképes származékaik (IX) általános képletű ammónium vagy sójával való reagáltatásával (amidálással).

Az amidálási reakciót a 3. eljárásnál a (X) általános képletű köztitermékek előállítására szolgáló előzőekben ismertetett amidálásnál leírt módon, és az ott megadott reakciókörülmények mellett hajthatjuk végre.

Ha egy az (Ig) általános képletű vegyületnek meg-

felelő észterszármazék hozzáférhető, ezt az észterszármazékokat hidrolízisnek tehetjük ki, és a kapott (I_g) általános képletű vegyületet tesszük ki a fenti amidálásnak. A hidrolízist előnyösen szokásos módon egy sav jelenlétében, például trifluor-ecetsavval, vagy egy bázis, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében végezzük.

5. Eljárás (5. reakcióvázlat)

Az (I_j) általános képletű N-oxid-származékok előállíthatók a megfelelő (I_i) általános képletű nitrogéntartalmú heterogyrús vegyületekből oxidálással.

Az oxidálást a reakcióra nézve inert szerves oldószerben, például metilén-kloridban, diklór-etánban, kloroformban, szén-tetrakloridban, egy alkoholban, például metanolban vagy éterben végezhetjük szobahőmérsékleten vagy melegítéssel, oxidálószer, például hidrogén-peroxid, egy szerves persav, például perfoszforsav, krómsavanhidrid, perkénsav vagy káliumpersulfát vagy egy szerves persav, például perbenzoesav, m-klór-perbenzoesav, perhangyasav, trifluor-perecetsav, perftálsav, permaleinsav vagy perecetsav alkalmazásával.

6. Eljárás (6. reakcióvázlat)

A találmány szerinti vegyületek körébe tartozó (I_k) általános képletű vegyületek előállíthatók egy (IV) általános képletű vegyületnek egy (VIII) általános képletű dihalogéniddel vagy diketonnal való reagáltatásával.

A dihalogénid-származék előállítható egy olyan megfelelő karbonil vegyületnek halogénezőszerezrel való reagáltatásával, amely a karbonilcsoporthoz képest alfa-helyzetben aktív hidrogénatomot tartalmaz, halogénezőszerként alkalmazhatunk például halogéngázt. N-bróm-szukcinimidet, szulfuril-kloridot vagy réz-kloridot, a reagáltatást inert szerves oldószerben, például diklórmetánban, diklór-etánban, kloroformban, szén-tetrakloridban, N,N-dimetil-formamidban, éterben, dioxánban, benzolban vagy ecetsavban hajtjuk végre egy sav katalizátor vagy gyökös iniciátor, például benzoil-peroxid, azobiszizobutironitril vagy hidrogén-halogenid jelenlétében szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett. A reakciót a 7. reakcióvázlatban mutatjuk be. (A reakcióvázlat képleteiben R¹⁴, R¹⁵ és R¹⁶ jelentése az előzőekben megadott, Y⁵ jelentése halogénatom).

A (IV) általános képletű vegyület dihalogéniddel vagy diketonnal való reagáltatását előnyösen a reakcióra nézve inert szerves oldószerben, például metilén-kloridban, diklór-etánban, kloroformban, szén-tetrakloridban, éterben, dioxánban, tetrahidrofuránban, benzolban, toluolban vagy xilolban hajtjuk végre egy sav katalizátor, például egy szerves sav, például p-toluolszulfonsav vagy metánszulfonsav vagy egy Lewis-sav, például titán-tetraklorid jelenlétében, ha a (IV) általános képletű vegyületet diketonnal reagáltatjuk, vagy egy bázis, például trimetil-amin, trietil-amin, piridin, pikolin, lutidin, N,N-dimetil-anilin vagy N-metil-morfolin jelenlétében, ha a (IV) általános képletű vegyületet dihalogéniddel reagáltatjuk, a reagáltatást melegítéssel, előnyösen visszafolyató hűtő alatt végzett forra-

lással végezzük a (XII) általános képletű vegyületnek a (IV) általános képletű vegyületre vonatkoztatott ekvivaláris vagy azt meghaladó mennyiségével.

A (II) általános képletű köztitermékek – amelyek a találmány szerinti vegyületektől abban térnek el, hogy a benzoxazin váz 3-helyzetében egy oxocsoportot tartalmaznak – lényegében azokkal az eljárásokkal állíthatók elő, amelyeket a találmány szerinti vegyületek előállítására leírtunk, csak a 2. eljárásnál a karbonilcsoport redukálását elhagyjuk.

Így például azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R^{7a} jelentése adott esetben egy oxocsoport és egy rövid szénláncú alkilcsoport helyettesítő legalább egyikével helyettesített nitrogéntartalmú heterogyrús csoport, amely N-oxidja formájában kis lehet, előállítható az előzőekben említett 1., 3. vagy 5. eljárás alkalmazásával. Azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R^{7a} egy adott esetben egy oxocsoporttal helyettesített karbociklusos csoport, előállíthatók a 6. eljárás alkalmazásával. Azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek egy –A¹–R^{8a} csoporttal bírnak, előállíthatók az 1. vagy 5. eljárással, és azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek egy (1a) csoportot tartalmaznak, előállíthatók az 1. vagy 4. eljárással.

A végtermék, nevezetesen a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására a (II) általános képletű köztitermékeket a 2. eljárásnak tesszük ki, ha 4-helyzetű helyettesítőjük olyan redukálószerrel, mint a borán, könnyen redukálható karbonilcsoportot tartalmaz. Ha a 4-helyzetű helyettesítő nem redukálható, a (II) általános képletű köztiterméket közvetlen redukálhatjuk boránnal, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet nyerjük.

A (III) általános képletű köztitermékek előállíthatók a 3. eljárásban szereplő módszerekkel (1. és 2. lépés), és a találmány szerinti vegyületek ezekből a 3. eljárás további lépéseinek alkalmazásával nyerhetők.

Az előzőekben említett eljárások egyes reakciólépéseiben alkalmazott reakcióidőt a különböző reakció-körülményektől függően meghatározni.

Bármely reakcióval előállított termék könnyen izolálható és tisztítható.

Például a reagáltatás befejezése után a reakcióelegyet feleslegben lévő vízbe vagy jeges vízbe öntjük, a szerves anyagot megfelelő szerves oldószerrel, például metilén-kloriddal, kloroformmal, benzollal, dietil-éterrel vagy etil-acetáttal extraháljuk, az extrahált fázist szárítjuk, az oldószert lepároljuk róla, majd a visszamaradó anyagot átkristályosítással vagy szilikagél oszlopon kromatográfálással tisztítjuk, hogy a kívánt tisztított köztiterméket vagy terméket nyerjük. Az átkristályosításra szolgáló és/vagy oszlopkromatográfias célra alkalmazott oldószert megfelelően választjuk meg például hexán, benzol, metilén-klorid, kloroform, etil-acetát, aceton, etanol, metanol, stb. oldószerek és ezek elegyei közül.

Egyes esetekben a reakciótermék kristályos formában csapódhat ki a reakció előrehaladtával. Ilyen esetekben a terméket még könnyebben elkülöníthetjük és tisztíthatjuk a kristályos csapadék szűréssel való ki-

gyűjtésével és megfelelő szerves oldószerből való átkristályosításával.

Amint azt az előzőekben említettük, a találmány szerinti vegyületek körébe különféle típusú sztereoizomerek tartozhatnak. A geometriai izomerek és tautomerek az egyedi izomerekké különíthetők el, és minden izomer tisztítható például az izomerek fizikai tulajdonságai közötti különbség vagy különbségek előnyeit kihasználva.

Az optikai izomerek a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával állíthatók elő, vagy racém elegyek optikai rezolválására általánosan használt eljárásokkal tisztítva nyerhetők, például alkalmazhatjuk az optikai rezolválásnak azt a technikáját, amely abban áll, hogy egy ilyen célra általánosan alkalmazott optikailag aktív savval (különösen borkósavval) diasztereomer sókat képezünk.

A találmány szerinti vegyületek K^+ csatorna aktiváló hatással bírnak, hasznosak ischémiás szívmebetegedések, például angina pectoris és miokardiális infarktus, valamint kardiovaszkuláris megbetegedések, például magas vérnyomás és ezzel kapcsolatos kóros állapotok (arterioszklerózis, obezitás, hiperlipémia, stb.), pangásos szívelégtelenség, aritmia és perifériás érrendellenességek (alopécia, stb.) és más megbetegedések megelőzésére és kezelésére.

Továbbá, a találmány szerinti vegyületek hasznos terápiás szerek különféle, a simaizom összehúzódásával kapcsolatos rendellenességek esetén, például cerebrovaszkuláris rendellenességek (cerebrovaszkuláris görcsök, migrén, szédülés, stb.), légzési rendellenességek (reverzibilis légúti elzáródás, túlérzékenységi légúti elzáródás, asztma, stb.), gasztrointesztinális rendellenességek (fekély, ideges gasztrointesztinális kór, vastagbélhurut, divertikulózis, epeelzáródás, stb.), látási és hallási rendellenességek (a belső fül rendellenességei, a hallószervek rendellenességei, glaukóma, látászavar, szem-túlnyomás, stb.), a vizeletvezető rendszer rendellenességei (veseelégtelenség, vesekövek haladásával kapcsolatos rendellenességek, pollakisuria, vizelési zavar, inkontinencia, stb.), a nemi szervek rendellenességei (koraszülés, dysmenorrhoea, stb.) és egyéb kóros állapotok esetén. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek értékes terápiás szerek a rendellenes vércukorszint (hipoglikémia, diabetes, stb.), és a szív vezetési rendszer rendellenessége (aritmia, stb.) okozta rendellenességek esetén.

A találmány szerinti vegyületek ezen farmakológiai hatásai az alábbiakban ismertetett vizsgálati módszerekkel mutathatók ki. Így a találmány szerinti vegyületek K^+ csatorna aktiváló hatása kimutatható izolált szövetben 10^{-9} és 10^{-4} mól/l közötti koncentrációtartományban. A vegyületek intravénásan beadva csökkentik a vérnyomást, növelik a koszorúér véráramát 1–1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dózisban, és ha a szívkoszorúérbe adjuk, azt 0,3–100 μg dózistartományban tágítják. Továbbá, néhány találmány szerinti vegyület vérnyomáscsökkentő és koszorúértágító hatásait hosszú időtartamon át tartónak találtuk.

Néhány jellemző vegyület, köztük a találmány sze-

rinti vegyületek farmakológiai hatását igazoló vizsgálati módszerek leírása az alábbiakban található.

Vizsgáló módszerek

5 (1) Hatás 3,4-diamino-piridin által kiváltott ritmikus összehúzódásokra

10 Uchida és Sugimoto eljárását [Myakkangaku, 24, 133–134 (1984)] alkalmazzuk. Mindkét nembe tartozó korcs kutyákat 30 mg/kg intravénás pentobarbitállal anesztetizálunk, és elpusztulásig kivézetjük, majd az állatok szívét kimetsszük. Krebs-Henseleit oldatban izoláljuk a bal koszorúér körív alakú ágát, vagy elülső leszálló ágát, és mintegy 2 mm szélességű gyűrűkre vágjuk. A gyűrű-szegmentumokat rozsdamentes acél

15 horogra rögzítjük, és 37 °C hőmérsékletű Krebs-Henseleit fürdőbe függesztjük 1,0 g húzó terheléssel, a fürdőt 95% oxigént és 5% szén-dioxidot tartalmazó gázeleggyel levegőztetjük, feljegyezzük a koszorúér gyűrűk izometriás összehúzódásait.

20 A minta 30 perces stabilizálását követően ritmikus összehúzódásokat váltunk ki 10 mmól/l 3,4-diaminopiridin adagolásával. Amikor a ritmikus összehúzódások amplitúdója és frekvenciája lényegében állandóvá válik, megkezdjük a vizsgálandó vegyületnek a szerv-

25 fürdőhöz való kumulatív adagolását. Az összehúzódások amplitúdója és frekvenciája alapján megszerkesztjük a koncentráció – hatás görbékét, és kiértékeljük a hatékonyságot.

30 Az összehúzódások gyakoriságára való gátló hatást az 1. táblázat 1. oszlopában mutatjuk be.

(2) A kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatás

35 Mindkét nembe tartozó korcs kutyákat 30 mg/kg intravénásan beadott pentobarbitállal anesztetizálunk, és a légsőbe csövet vezetünk be, majd a vizsgálatot mesterséges lélegeztetés mellett végezzük. Mellkasfelmetszést követően mérjük a szívfrekvenciát, a vérnyomást, a bal-kamrai nyomást, a max dLPV/dt értéket, a tüdő-arteria nyomást, a centrális vénás nyomást, a szívpercvolument, valamint a koszorúér véráramot. A vizsgálandó vegyületet a femorális vénába épített kanülön keresztül beadjuk, és hatékonyságát értékeljük.

40 Az 1. táblázat 2. oszlopában tüntetjük fel az átlagos vérnyomás (ÁV)-csökkentő hatást a csökkenés százalékában ($\Delta\%$) kifejezve.

(3) Koszorúér tágító hatás

45 Mindkét nembe tartozó korcs kutyákat 30 mg/kg intravénásan beadott pentobarbitállal anesztetizálunk, és a légsőbe csövet vezetünk be, majd a vizsgálatot mesterséges lélegeztetés mellett végezzük. Mellkasfelmetszést követően a bal koszorúér körív alakú ágát a közös karotid artériából származó autológ vérrel áramoltatjuk át konstans nyomás mellett egy testen kívüli véráramkörön át. A koszorúér áramát a testen kívüli véráramkörbe helyezett elektromágneses áramláshozondával mérjük. A vizsgálandó vegyületet közvetlenül a koszorúér artériába adjuk a testen kívüli véráramkörön át, és meghatározzuk a koszorúér tágító hatást.

60 A vizsgálandó vegyület koszorúér tágító hatásának

indikátoraként a válasz százalékos értékét határozzuk meg, 100%-osnak tekintjük a koszorúér által 300 µg papaveninre adott választ, és kiszámítjuk azt a dózist, amely a véráram 100%-os növelésének (ED_{100 pap}) kiváltásához elégséges.

Vizsgálati eredmények:

1. táblázat

A példa száma	(1)	(2)
	IC ₅₀ (µmol/l)	ÁV [µg/kg i.v. (Δ%)]
1.	0,01	3 (-16)
2.	0,24	10 (-20)
38.	0,07	10 (-23)
41 (4)	0,05	3 (-20)
56	0,02	3 (-11)
70.	0,01	10 (-9)
Kromakalim	0,39	10 (-28)

Ezután az 1. és 2. példával összefüggésben, meghatározzuk éber, spontán magas vérnyomásos patkányoknak (SHR) orálisan beadott vizsgálandó vegyületek vérnyomáscsökkentő hatását, valamint a vegyületek intravénás akut toxicitását égerben.

Vizsgálati módszerek:

(1) Vérnyomáscsökkentő hatás

Okamoto-Aoki törzshez tartozó spontán magas vérnyomásos patkányokat (SHR) 60 mg/kg i.p. pentobarbitállal anesztetizálunk, majd a vérnyomás mérésére kanült ültetünk a baloldali nyaki artériába, a kanül másik végét a nyak hátulso oldalán vezetjük ki testen kívülre. A műtétet követő 4–5 napos stabilizációs időszakot követően az állat megkötésére és anesztézia nélkül mérjük a vérnyomást és a szív-frekvenciát. A vizsgálandó vegyületet 0,5%-os metil-cellulóz-oldatban szuszpendáljuk, és a szuszpenziót orálisan 5 ml/kg mennyiségben beadjuk, majd hatását értékeljük.

A 2. táblázatban bemutatjuk az átlagos vérnyomás (ÁV) csökkentő hatást a változás százalékában (Δ%).

(2) Akut toxikus hatás

Hím egerekben meghatározzuk a farki vénába beadott vizsgálandó vegyületek akut toxikus dózisát (LD₅₀) „fel- és le” módszer (up and down method) alkalmazásával.

A 3. táblázatban az akut toxikus dózisokat (LD₅₀) mutatjuk be.

Vizsgálati eredmények:

2. táblázat

A példa száma	Dózis (µg/kg p.o.)	ÁV (Δ%)
1.	30	-25
2.	300	-40
Kromakalim	300	-35

3. táblázat

A példa száma	LD ₅₀ (mg/kg i.v.)
1.	50,4
2.	>60
Kromakalim	49,7

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy sóik káliumcsatorna aktivátorokként használhatóak olyan szokásos gyógyászati készítményekben, amelyek a fenti vegyületek vagy sóik közül egyet vagy többet tartalmaznak hatóanyagként, és emellett szokásos hordozóanyagot, segédanyagot és/vagy egyéb adalékanyagot tartalmaznak, és orális vagy nem-orális adagolásra alkalmasak, lehetnek például tabletták, szájjüregi alkalmazásra szolgáló tabletták, porok, finom granulátumok, granulátumok, kapszulák, pirulák, orális adagolásra szolgáló folyékony készítmények (köztük szirupok), injekciók, inhalálásra szolgáló készítmények, kúpok, perkután adagolásra szolgáló folyékony készítmények, kenőcsök, transzdermális vagy nyálkahártyán át ható terápiás rendszerek (utóbbiak például szájon belüli alkalmazásra), nyálkahártyán át történő adagolásra szolgáló folyékony készítmények (például folyékony, orrba adagolható készítmények), stb.

A fenti különféle készítmények hordozó- vagy segédanyagai gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus szilárd vagy folyékony anyagok, például laktóz, magnézium-sztearát, keményítő, talkum, zselatin, agar, pektin, gumiarábikum, olívaolaj, szezámolaj, kakaóvaj, etilén-glikol és más, a gyógyszerészeti felhasználásban szokásos anyagok.

A találmány szerinti vegyületek klinikai dózisát célszerűen a kezelendő betegségtől, a tünetektől, a beteg testtömegétől, korától és nemétől, az adagolás útjától és más tényezőktől függően kell meghatározni. Általában azonban felnőtt ember számára a napi dózis 0,1–300 mg orális adagolás esetén, és 0,06–100 mg intravénás adagolás esetén. Ezt a dózist beadhatjuk egy dózisban vagy kettő-négy al dózissal osztva.

A következő példák és formálási példák a találmány bemutatását szolgálják. A kiindulási vegyületek némelyike új vegyület. Az ilyen új vegyületek ismert vegyületekből való előállítására szolgáló jellemző eljárások a következő referencia példákban szerepelnek. Ha más megjelölés nem szerepel, arány megjelölésen térfogatarányt értünk.

1. Referencia példa (8. reakcióvázat)

480 mg 6-bróm-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin, 206 mg réz(I)-cianid és 5 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 130 °C hőmérsékleten 4 órán át, majd 150 °C hőmérsékleten további 5 órán át keverjük. Az elegyet ezután 0,5 ml etilén-diaminnal és 10 ml vízzel hígítjuk, majd benzollal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, az eluálást etil-acetát és hexán 10:1 arányú elegyével hajtjuk végre. Az eluátumból nyert kristályokat hexán-

nal mossuk, majd szárítjuk. Így 160 mg 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk. Ez a vegyület az alábbi fizikokémiai jellemzőkkel bír:

- i) Olvadáspont: 102–103,5 °C
 ii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 1,5–2,5 (1H, s), 3,12 (2H, s), 6,77 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,97 (1H, dd).

2. Referencia példa (9. reakcióvázlat)

11,05 g 2-nitro-4-fenil-szulfonil-fenolt 120 ml dehidratált etanolban szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz katalitikus mennyiségű Raney-nikkelt adunk és légköri nyomáson és hőmérsékleten hidrogéngázzal redukálást végzünk. A redukciós reakció befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, és az elegyről az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot vákuumban szárítva 9,73 g nyers 2-amino-4-fenil-szulfonil-fenolt nyerünk. Ezt a terméket 19 ml N,N-dimetil-formamidban oldjuk, és az oldatot cseppenként hozzáadjuk 5,89 g kálium-fluorid, 7,61 g etil-2-bróm-izobutirát és 11 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez. Az elegyet 60 °C hőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, az eluálást hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével végezzük. Az eluátumból nyert kristályokat 15 ml etanolból átkristályosítva 4,706 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-3-oxo-6-fenil-szulfonil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

Ez a vegyület az alábbi fizikokémiai jellemzőkkel bír:

- i) Olvadáspont: 153–157 °C.
 ii) Elemzési eredmények a C₁₆H₁₅NO₄ képlet alapján számított:
 C% = 60,55, H% = 4,76, N% = 4,41, S% = 10,10; talált:
 C% = 60,62, H% = 4,79, N% = 4,25, S% = 10,13.
 iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,52 (6H, s), 6,99 (1H, d), 7,3–7,6 (5H, m), 7,8–8,0 (2H, m), 9,27 (1H, s).

3. Referencia példa

Az alábbi vegyületet általában a 2. referencia példában megadott módon szintetizáljuk.

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-metil-szulfonil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők

- i) Olvadáspont: 241–243 °C.
 ii) Elemzési eredmények a C₁₁H₁₃NO₄S képlet alapján számított:
 C% = 51,75, H% = 5,13, N% = 5,49, S% = 12,65; talált:
 C% = 51,74, H% = 5,13, N% = 5,43, S% = 12,56.
 iii) NMR spektrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,43 (6H, s), 3,15 (3H, s), 7,15 (1H, d), 7,3–7,6 (2H, m), 10,54 (1H, s).

4. Referencia példa (10. reakcióvázlat)

40 g kálium-fluorid, 40 ml etil-2-bróm-izobutirát és 200 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez hozzáadunk

49,1 g 2-amino-4-klór-5-nitro-fenolt, és az elegyet 60 °C hőmérsékleten 4 napon át keverjük. Ezután az elegyet jeges vízbe öntjük, és a kapott szilárd anyagot 800 ml izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. Így 37,03 g 6-klór-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazint nyerünk. Ebből a termékből 0,51 mennyiséget 14 ml etanolból átkristályosítva 0,31 g mintát nyerünk, amelyből elemanalízist végzünk. A vegyület az alábbi fizikokémiai jellemzőkkel bír:

- i) Olvadáspont: 243–245 °C.
 ii) Elemzési eredmények a C₁₀H₉ClN₂O₄ képlet alapján számított:
 C% = 46,80, H% = 3,53, N% = 10,92, Cl% = 13,81; talált:
 C% = 46,84, H% = 3,46, N% = 10,90, Cl% = 13,91.
 iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (6H, s), 7,04 (1H, s), 7,68 (1H, s), 11,23 (1H, s).

5. Referencia példa (11. reakcióvázlat)

35 ml 1 móll-es tetrahydrofurános borán-tetrahydrofurán komplex oldathoz 4,625 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-3-oxo-6-fenil-szulfonil-2H-1,4-benzoxazint adunk jég-hűtés mellett, majd az elegyet állandó keverés mellett visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk. Az elegyet ezután 4,3 ml metanollal hígítjuk és további 45 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután 3,6 ml tömény hidrogén-kloridot adunk az elegyhez, és további 45 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután besűrítjük, a kapott szilárd anyagot éterben porítjuk és szűrjük. A porított anyagot híg vizes nátrium-hidroxid-oldatban szuszpendáljuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot 15 ml etanolból átkristályosítva 3,76 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fenil-szulfonil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk. Ez a vegyület az alábbi fizikokémiai tulajdonságokkal bír:

- i) Olvadáspont: 138–140,5 °C
 ii) Elemzési eredmények a C₁₆H₁₇NO₃S képlet alapján számított:
 C% = 63,34, H% = 5,65, N% = 4,62, S% = 10,57; talált:
 C% = 63,36, H% = 5,65, N% = 4,54, S% = 10,65.
 iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (6H, s), 3,04 (3H, s), 3,2–4,2 (1H), 6,76 (1H, dd), 7,1–7,3 (2H, m), 7,3–7,6 (3H, m), 7,8–8,0 (2H, m).

6–8. Referencia példák

Az alábbi vegyületeket az 5. referencia példában megadott módon állítjuk elő.

6. Referencia példa

3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-metil-szulfonil-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

- i) Olvadáspont: 137–142 °C.
 ii) Elemzési eredmények a C₁₁H₁₅NO₃S képlet alapján:

számított:

C% = 54,75, H% = 6,27, N% = 5,80, S% = 13,29;
talált:

C% = 54,86, H% = 6,29, N% = 5,78, S% = 13,30.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 3,50 (3H, s), 3,09 (2H, d), 4,33 (1H, s), 6,80 (1H, dd), 7,1–7,3 (2H, m).

7. Referencia példa

6-klór-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 139–140,5 °C.

ii) Elemzési eredmények a C₁₀H₁₁ClN₂O₃ képlet alapján:

számított:

C% = 49,50, H% = 4,57, N% = 11,54, S% = 14,61;
talált:

C% = 49,45, H% = 4,53, N% = 11,52, S% = 14,57.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 3,18 (2H, d), 4,72 (1H, s), 6,57 (1H, s), 7,54 (1H, s).

8. Referencia példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 151–153 °C.

ii) Elemzési eredmények a C₁₀H₁₂N₂O₃ képlet alapján:

számított: C% = 57,69, H% = 5,81, N% = 13,45;

talált: C% = 57,59, H% = 5,88, N% = 13,48.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 3,15 (2H, d), 6,78 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,59 (1H, dd).

9. Referencia példa (12. reakcióvázlat)

(1) 10 g 2-nitro-4-trifluor-metil-fenol, 8,0 g vízmentes kalcium-karbonát és 30 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez cseppenként hozzáadjuk 8,8 g 2-bróm-izobutilaldehyd 23 ml N,N-dimetil-formamidban készült oldatát, és az elegyet szobahőmérsékleten 4 napon át keverjük. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük, és toluollal extraháljuk. A szerves fázist 0,5 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel, ebben a sorrendben, mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, az eluálást hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével hajtjuk végre. Az eluátumból származó kristályokat 15 ml hexánból kétszer átkristályosítva 4,428 g 2-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenoxi)-izobutilaldehydét nyerünk.

(2) 4,408 g fenti aldehidet 40 ml etanolban oldunk, az oldathoz katalitikus mennyiségű Raney-nikkelt adunk, majd légköri hőmérsékleten és nyomáson hidrogéngáz árammal redukálást végzünk. A katalizátort kiszűrjük az elegyből, majd az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, az eluálást hexán és benzol 3:2 arányú elegyével végezzük. Így 2,294 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-trifluor-metil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk. Ebből a termékből 1 g-nyi mennyiséget 2 ml hexánból átkristályosítva 908 mg mintát nyerünk, amelyet elemanalízishez használunk.

A vegyület az alábbi fizikokémiai jellemzőkkel bír:

i) Olvadáspont: 81–82 °C.

ii) Elemzési eredmények a C₁₁H₁₂F₃NO képlet alapján:

számított:

C% = 57,14, H% = 5,23, N% = 6,06, F% = 24,65;
talált:

C% = 57,10, H% = 5,31, N% = 6,00, F% = 24,62.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 3,10 (2H, s), 3,3–4,4 (1H, széles s), 6,7–7,1 (3H, m).

1. Példa (13. reakcióvázlat)

2,66 g 3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint 10 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk, majd 1,02 g 60%-os olajos nátrium-hidridet adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután jégűtés mellett 2,77 g 2-bróm-piridin-N-oxid-hidrokloridot adunk az elegyhez, és a hőfejlődés lecsökkenése után az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az elegyet ezután vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként kloroformot alkalmazunk. Így nyers 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk.

Kloroform és etanol elegyéből végzett átkristályosítás után 2,0 g kívánt vegyületet nyerünk.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 224–226 °C.

ii) Elemzési eredmények a C₁₅H₁₅N₃O₄ képlet alapján:

számított: C% = 59,80, H% = 5,02, N% = 13,95;

talált: C% = 59,73, H% = 5,20, N% = 13,80.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (6H, s), 3,69 (2H, s), 6,94 (1H, d), 7,05–7,41 (3H, m), 7,49 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 8,31 (1H, ddd).

2. Példa (14. reakcióvázlat)

1,5 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazint 10 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk, majd az oldathoz fokozatosan hozzáadunk 0,96 g 60%-os olajos nátrium-hidridet. 10 perc elteltével néhány részletben hozzáadunk az elegyhez 3,36 g 2-bróm-piridin-N-oxid-hidrogén-kloridot, majd az hőfejlődés lecsökkentése után az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az elegyet ezután vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az így kapott nyers 2-(6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot etil-acetáttal kristályosítva 0,78 g nyers kristályt nyerünk. Végül ezeket a kristályokat etanolból átkristályosítva 0,6 g kívánt vegyületet kapunk.

Ennek a vegyületnek a fizikokémiai jellemzői az alábbiak:

i) Olvadáspont: 175–177 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{15}N_3O_2$ képlet alapján:
számított: C% = 68,31, H% = 5,37, N% = 14,94;
talált: C% = 68,20, H% = 5,38, N% = 14,88.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (6H, s), 3,67 (2H, s), 6,87–7,33 (6H, m), 8,26–8,33 (1H, m).

3–32. Példa

Az alábbi táblázatban felsorolt vegyületeket az 1. és 2. példában bemutatottakhoz hasonlóan az 1. eljárás sze-

rint állítjuk elő. Megjegyezzük, hogy ha a reakció nem játszódik le kielégítően szobahőmérsékleten, a reakciót emelt hőmérsékleten vezetjük. Bázisként nem csak nátrium-hidriddel, hanem trietil-amint vagy kálium-karbonátot is alkalmaztunk. Azaz, a 13–27. példákban és a 32. példában a reagáltatást 100 és 120 °C közötti hőmérsékleten vagy visszafolyató hűtő alatt végzett forralással végezzük. Bázisként trietil-amint alkalmazunk a 13., 14., 17–21. és 28–31. példáknál, vízmentes kálium-karbonátot a 15., 16. és 22. példáknál.

(Ia) általános képletű vegyületek

A példa száma	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Só	Kiindulási vegyület (V)
3.	-PhSO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(9) képletű csoport	szabad	(10) képletű vegyület
4.	-NO ₂	H	H	H	(9) képletű csoport	szabad	(10) képletű vegyület
5.	Br	H	-CH ₃	-CH ₃	(9) képletű csoport	szabad	(10) képletű vegyület
6.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(11) képletű csoport	szabad	(12) képletű vegyület
7.	-MeSO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(9) képletű csoport	szabad	(10) képletű vegyület
8.	Cl	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	(9) képletű csoport	szabad	(10) képletű vegyület
9.	-CF ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	(9) képletű csoport	HCl só	(10) képletű vegyület
10.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(13) képletű csoport	szabad	(14) képletű vegyület
11.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(15) képletű csoport	szabad	(16) képletű vegyület
12.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(17) képletű csoport	szabad	(18) képletű vegyület
13.	-CN	H	-CH ₃	-CH ₃	(19) képletű csoport	szabad	(20) képletű vegyület
14.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(21) képletű csoport	HCl só	(22) képletű vegyület
15.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(23) képletű csoport	szabad	(24) képletű vegyület
16.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(25) képletű csoport	szabad	(26) képletű vegyület
17.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(27) képletű csoport	szabad	(28) képletű vegyület
18.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(29) képletű csoport	szabad	(30) képletű vegyület
19.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(19) képletű csoport	HCl só	(20) képletű vegyület
20.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(31) képletű csoport	szabad	(32) képletű vegyület
21.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(33) képletű csoport	szabad	(34) képletű vegyület
22.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(35) képletű csoport	szabad	(36) képletű vegyület
23.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(37) képletű csoport	szabad	(38) képletű vegyület
24.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	szabad	BrCH ₂ COOC ₂ H ₅
25.	-CN	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	szabad	BrCH ₂ COOC ₂ H ₅
26.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃ -CHCOOC ₂ H ₅ -C	szabad	Br CH ₃ -CHCOOC ₂ H ₅ C
27.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH=CH ₂	szabad	BrCH ₂ CH ₂ OCH=CH ₂
28.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(39) képletű csoport	HCl só	(40) képletű vegyület
29.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	(41) képletű csoport	szabad	(42) képletű vegyület
30.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	-COCH=CHCOOC ₂ H ₅	szabad *transz	CICOCH=CHCOOC ₂ H ₅
31.	-NO ₂	H	-CH ₃	-CH ₃	-COCOOC ₂ H ₅	szabad	CICOCOOC ₂ H ₅
32.	-CN	H	-CH ₃	-CH ₃	(43) képletű csoport	szabad	(44) képletű vegyület

A fenti vegyületek fizikokémiai jellemzői a következők:

3. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fenil-szulfonil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 123–124 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{21}H_{20}N_2O_4S$ képlet alapján:

számított:

C% = 63,62, H% = 5,08, N% = 7,07, S% = 8,09;

talált:

C% = 63,42, H% = 5,09, N% = 7,05, S% = 8,09.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 3,69 (2H, t), 6,9–7,6 (9H, m), 7,8–7,9 (2H, m), 8,2–8,4 (1H, m).

4. példa

2-(3,4-Dihidro-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 139–141 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{13}H_{11}N_3O_4 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 56,77, H% = 4,10, N% = 15,28;

talált: C% = 56,74, H% = 4,10, N% = 15,17.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,96 (2H, t), 4,44 (2H, t), 7,02 (1H, d), 7,2–7,4 (3H, m), 7,52 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,36 (1H, d).

5. Példa

2-(6-Bróm-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 149–151 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{15}N_2O_2Br$ képlet alapján:

számított:

C% = 53,75, H% = 4,51, N% = 8,36, Br% = 23,84; 40

talált:

C% = 53,74, H% = 4,49, N% = 8,39, Br% = 23,83.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 3,65 (2H, s), 6,68–7,40 (6H, m), 8,19–8,28 (1H, m).

6. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-6-metil-piridin-N-oxid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 161–163 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{17}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 60,94, H% = 5,43, N% = 13,33;

talált: C% = 60,97, H% = 5,48, N% = 13,21.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,43 (6H, s), 2,57 (3H, s), 3,65 (2H, s), 6,89 (1H, d), 7,13–7,28 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,70 (1H, dd).

7. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-metil-szulfonil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 220–222 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{18}N_2O_4S$ képlet alapján:

számított:

C% = 57,47, H% = 5,43, N% = 8,38, S% = 9,59;

talált:

C% = 57,51, H% = 5,49, N% = 8,30, S% = 9,59.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (6H, s), 2,86 (3H, s), 3,65 (2H, s), 6,9–7,5 (6H, m), 8,2–8,3 (1H, m). 10

8. Példa

2-(6-klór-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 179–180,5 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{14}N_3O_4Cl$ képlet alapján:

számított:

C% = 53,66, H% = 4,20, N% = 12,52, Cl% = 10,56;

talált:

C% = 53,58, H% = 4,25, N% = 12,39, Cl% = 10,61.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (6H, s), 3,60 (2H, széles s), 6,46 (1H, s), 7,1–7,5 (3H, m), 7,60 (1H, s), 8,2–8,4 (1H, m). 25

9. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-trifluor-metil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid-hidrogén-klorid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 144–166 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{15}N_2O_2F_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 53,27, H% = 4,47, N% = 7,77,

Cl% = 9,83, F% = 15,80;

talált: C% = 53,08, H% = 4,38, N% = 7,68,

Cl% = 9,86, F% = 15,67.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 3,97 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,2–7,5 (3H, m), 7,64 (1H, dd), 7,8–8,1 (1H, m), 8,76 (1H, dd), 11,85 (1H, széles s). 30

10. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-kinolin-1-oxid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 183–184 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{19}H_{17}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 64,95, H% = 4,88, N% = 11,96;

talált: C% = 64,92, H% = 4,90, N% = 11,92.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,43 (6H, s), 3,84 (2H, s), 6,94 (1H, d), 7,24–7,90 (7H, m), 8,71 (1H, t d-je). 55

11. Példa

3-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N,N-dimetil-pirazin-2-karboxamid.

Fizikokémiai jellemzők:

- i) Olvadáspont: 134–135 °C (etanol)
 ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{19}N_5O_4$ képlet alapján:
 számított: C% = 57,14, H% = 5,36, N% = 19,60;
 talált: C% = 57,19, H% = 5,47, N% = 19,52.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,48 (6H, s), 2,82 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,80 (2H, s), 6,95 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,26 (1H, d), 8,37 (1H, d).

12. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(3,4,5,6-tetra-
 klór-2-piridil)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 117–119 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{11}N_3O_3Cl_4$ képlet alapján:

számított:

C% = 42,58, H% = 2,62, N% = 9,93, Cl% = 33,52;

talált:

C% = 42,14, H% = 2,56, N% = 9,76, Cl% = 33,40.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,51 (6H, s), 3,49 (2H, s), 6,92–7,04 (2H, m), 7,77 (1H, dd).

13. Példa

3-(6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benz-
 oxazin-4-il)-metil-piridin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 107–108 °C (etanol-hexán)

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{17}N_3O$ képlet alapján:

számított: C% = 73,10, H% = 6,13, N% = 15,04;

talált: C% = 73,01, H% = 6,19, N% = 15,02.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 3,07 (2H, s), 4,46 (2H, s), 6,74–7,04 (3H, m), 7,20–7,33 (1H, m), 7,51–7,65 (1H, m), 8,50–8,58 (2H, m).

14. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(piridil-metil)-
 2H-1,4-benzoxazin-hidroklorid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 174–178 °C (etanol)

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított:

C% = 57,23, H% = 5,40, N% = 12,51, Cl% = 10,56;

talált:

C% = 57,36, H% = 5,39, N% = 12,59, Cl% = 10,77.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 3,37 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,84–6,96 (1H, m), 7,48–7,61 (2H, m), 7,72–7,91 (2H, m), 8,37 (1H, t, d-je), 8,80–8,90 (1H, m).

15. Példa

4-(3-Fluor-benzil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-
 2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 68–69 °C (etanol)

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{17}N_3O_3F$ képlet alapján:

számított:

C% = 64,55, H% = 5,42, N% = 8,86, F% = 6,01;

talált:

C% = 64,68, H% = 5,43, N% = 8,78, F% = 6,08.

5 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (6H, s), 3,11 (2H, s), 4,52 (2H, s), 6,7–7,7 (7H, m).

16. Példa

4-(2-Benzimidazolil-metil)-3,4-dihidro-2,2-dime-
 10 til-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 213–214 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{18}H_{18}N_4O_3$ képlet alapján:

15 számított: C% = 63,89, H% = 5,36, N% = 16,56;

talált: C% = 63,87, H% = 5,39, N% = 16,55.

iii) MS (EI: m/z 338 (M^+))

17. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(2-nitro-benzil)-
 2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 116–118 °C.

25 ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{17}N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 59,47, H% = 4,99, N% = 12,24;

talált: C% = 59,31, H% = 4,98, N% = 12,26.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,39 (6H, s), 3,18 (2H, s), 4,93 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,4–7,7 (5H, m), 8,1–8,2 (1H, m).

18. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(3-nitro-benzil)-
 2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 125–127 °C.

35 ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{17}N_3O_5 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 59,16, H% = 5,02, N% = 12,17;

40 talált: C% = 59,04, H% = 4,93, N% = 12,10.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,20 (6H, s), 3,12 (2H, s), 4,60 (2H, s), 6,81 (1H, d), 7,4–7,7 (4H, m), 8,0–8,2 (2H, m).

19. Példa

3-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benz-
 oxazin-4-il)-metil-piridin-hidrogén-klorid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 186–189 °C.

50 ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{18}N_3O_3Cl$ képlet alapján:

számított:

C% = 57,23, H% = 5,40, N% = 12,51, Cl% = 10,56;

talált:

C% = 57,21, H% = 5,26, N% = 12,70, Cl% = 10,78.

60 iii) NMR spektrum ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,33 (6H, s), 3,29 (2H, s), 4,84 (2H, s), 6,84–6,93 (1H, m), 7,48–7,59 (2H, m), 7,91–8,06 (1H, m), 8,36–8,50 (1H, m), 8,77–8,89 (2H, m).

20. Példa
 4-Benzil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 92–93 °C.
 ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{18}N_2O_3$ képlet alapján:
 számított: C% = 68,44, H% = 6,08, N% = 9,39;
 talált: C% = 68,57, H% = 6,13, N% = 9,30.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 3,06 (2H, s), 4,28 (2H, s), 6,78 (1H, d), 7,2–7,4 (5H, m), 7,5–7,7 (2H, m).

21. Példa
 3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(4-nitro-benzil)-2H-1,4-benzoxazin
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 118–119 °C.
 ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{17}N_3O_3$ képlet alapján:
 számított: C% = 59,47, H% = 4,99, N% = 12,24;
 talált: C% = 59,47, H% = 4,90, N% = 12,32.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,39 (6H, s), 3,13 (2H, s), 4,61 (2H, s), 6,82 (1H, d), 7,40–7,67 (4H, m), 8,13–8,28 (2H, m).

22. Példa
 4-(2-Fluor-benzil)-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: olaj
 ii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 3,11 (2H, s), 4,54 (2H, s), 6,77 (1H, dd), 6,9–7,4 (4H, m), 7,5–7,7 (2H, m).
 iii) Tömegspektrum (FAB): m/z 316 (M^+)

23. Példa
 6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(ftálimidometil)-2H-1,4-benzoxazin
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 147–148 °C.
 ii) Elemzési eredmények a $C_{20}H_{17}N_3O_3$ képlet alapján:
 számított: C% = 69,15, H% = 4,93, N% = 12,10;
 talált: C% = 69,21, H% = 4,96, N% = 12,06.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 3,44 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,76 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 7,67–7,96 (5H, m).

24. Példa
 Etil-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetát
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 95–96 °C (etil-acetát – n-hexán)
 ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{18}N_2O_5$ képlet alapján:
 számított: C% = 57,14, H% = 6,16, N% = 9,52;
 talált: C% = 57,16, H% = 6,15, N% = 9,43.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,27 (3H, t), 1,36 (6H, s), 3,21 (2H, s), 4,10 (2H, s), 4,20 (2H, q), 6,77 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,59 (1H, dd).

25. Példa
 Etil-(6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetát
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 52–53 °C.
 ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{18}N_2O_3$ képlet alapján:
 számított: C% = 65,68, H% = 6,61, N% = 10,21;
 talált: C% = 65,81, H% = 6,65, N% = 10,20.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (3H, t), 1,36 (6H, s), 3,20 (2H, s), 4,01 (2H, s), 4,20 (2H, q), 6,67 (1H, d), 6,75 (1H, d), 6,95 (1H, dd).

26. Példa
 Etil-2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-propionát
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 77–78 °C.
 ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{20}N_2O_3$ képlet alapján:
 számított: C% = 58,43, H% = 6,54, N% = 9,09;
 talált: C% = 58,41, H% = 6,47, N% = 9,13.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,15–1,75 (12H, m), 3,15 (2H, s), 4,20 (2H, q), 4,57 (1H, q), 6,80 (1H, dd), 7,50–7,75 (2H, m).

27. Példa
 3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(2-vinil-oxi-etil)-2H-1,4-benzoxazin
 i) Olvadáspont: 56–56,5 °C.
 ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{18}N_2O_4$ képlet alapján:
 számított: C% = 60,42, H% = 6,52, N% = 10,07;
 talált: C% = 60,37, H% = 6,44, N% = 10,00.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 3,23 (2H, s), 3,68 (2H, t), 3,93 (2H, s), 4,05 (1H, dd), 4,21 (1H, dd), 6,47 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 7,47–7,84 (2H, m).

28. Példa
 3,4-Dihidro-2,2-dimetil-4-nikotinoil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-hidrogén-bromid
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 158–199 °C (etanol)
 ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{15}N_3O_4 \cdot HCl$ képlet alapján:
 számított: C% = 54,94, H% = 4,61, N% = 12,01, Cl% = 10,14;
 talált: C% = 55,01, H% = 4,64, N% = 12,04, Cl% = 10,16.
 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (6H, s), 3,75 (2H, s), 7,13 (1H, d), 7,8–8,1 (2H, m), 8,4–8,8 (2H, m), 8,9–9,2 (2H, m), 11,1 (1H, széles s).

29. Példa
 4-(2-Furoil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin
 Fizikokémiai jellemzők:
 i) Olvadáspont: 112–116,5 °C (etanol)
 ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{14}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 59,60, H% = 4,67, N% = 9,27;
talált: C% = 59,56, H% = 4,62, N% = 9,31.
iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 2,42 (6H, s), 3,84 (2H, s), 6,53 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 7,45 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 8,13 (1H, d).

30. Példa

Etil-transz-4-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxo-2-butenóat

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 93–95 °C.

ii) Elemzési eredmények a C₁₆H₁₈N₂O₆ képlet alapján:
számított: C% = 57,48, H% = 5,43, N% = 8,38;
talált: C% = 57,30, H% = 5,41, N% = 8,19.

iii) NMR spektrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,24 (3H, t), 1,32 (6H, s), 3,86 (2H, s), 4,21 (2H, q), 6,74 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,5–8,9 (1H, széles s).

31. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-etil-oxalil-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 80–81 °C.

ii) Elemzési eredmények a C₁₄H₁₆N₂O₆ képlet alapján:
számított: C% = 54,54, H% = 5,23, N% = 9,09;
talált: C% = 54,51, H% = 5,19, N% = 9,05.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,37–1,41 (3H, m), 1,42 (3H, s), 1,45 (3H, s), 3,57 (2H, × 2/5, s), 3,83 (2H, × 3/5, s), 4,36–4,46 (2H, m), 6,99 (1H, d), 8,02 (1H, m), 9,11 (1H, széles s).

32. Példa

6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-3-oxolanil)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 144–146 °C (etanol)

ii) Elemzési eredmények a C₁₅H₁₆N₂O₃ képlet alapján:

számított: C% = 66,16, H% = 5,92, N% = 10,29;
talált: C% = 66,03, H% = 5,93, N% = 10,21.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,41 (3H, s), 2,2–2,7 (2H, m), 2,99 (2H, d), 4,2–4,8 (3H, m), 6,82 (1H, d), 6,89 (1H, d), 7,05 (1H, dd).

33. Példa (15. reakcióvázlat)

30 ml 1,0 mól/l-es tetrahidrofurános borán oldathoz 0–10 °C hőmérsékleten argongáz áramban hozzáadunk

1,5 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-4-fenacil-2H-1,4-benzoxazint.

A fenti oldatot 70 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd ez idő lejártával fokozatosan hozzáadunk 5,6 ml metanolt. Az elegyet 70 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük, 5,6 ml tömény hidrogén-kloridot adunk hozzá, majd az elegyet további 1 órán át 70 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk róla, a visszamaradó anyagot 30 ml vízzel hígítjuk, kálium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként etil-acetát és n-hexán elegyét alkalmazzuk. Így 1,67 g 3,4-dihidro-4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint nyerünk olaj formájában.

MS (EI): m/z 328 (M⁺)

20 34. Példa (16. reakcióvázlat)

10 ml előre –50 és –60 °C közötti hőmérsékletre hűtött száraz metilén-kloridban 0,41 ml oxalil-kloridot oldunk, majd az oldathoz argongáz áramban fokozatosan hozzáadunk 0,7 ml száraz dimetil-szulfoxidot, és az elegyet –50–60 °C hőmérsékleten 2 percig keverjük.

Ezután 5 perc alatt hozzáadjuk az elegyhez 1,5 g 3,4-dihidro-4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin 20 ml száraz metilén-kloridban készült oldatát, és az elegyet a fenti hőmérsékleten 15 percig keverjük.

Ehhez az elegyhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,3 ml trietil-amint, 30 ml vízzel hígítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot éterből átkristályosítva 1,31 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-fenacil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk, amelynek olvadáspontja 125–128 °C.

Fizikokémiai jellemzők:

ii) Elemzési eredmények a C₁₈H₁₈N₂O₄ képlet alapján:
számított: C% = 66,25, H% = 5,56, N% = 8,58;
talált: C% = 66,16, H% = 5,62, N% = 8,47.

MS (EI): m/z 326 (M⁺)

45 35–40. Példák

Az alábbi táblázatban felsorolt vegyületeket a 2. eljárással állítjuk elő, mint a 33. és 34. példákban.

(Ib) általános képletű vegyületek

A példa száma	R ²	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Kiindulási vegyület
35.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	(45) képletű csoport	(46) képletű vegyület
36.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	OH –CH ₂ –CH–CH ₃	(47) képletű vegyület
37.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	(48) képletű csoport	A 35. példa szerinti vegyület
38.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	OH –CH ₂ –C–CH ₃	A 36. példa szerinti vegyület

A példa száma	R ²	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Kiindulási vegyület
39.	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	(49) képletű csoport	(50) képletű vegyület
40.	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	(51) képletű csoport	A 39. példa szerinti vegyület

A fenti vegyületek fizikokémiai jellemzői:

35. Példa

3,4-Dihidro-4-[2-hidroxi-2-(2-piridil)-etil]-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin

MS (EI): m/z 329 (M⁺)

36. Példa

3,4-Dihidro-4-(2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin

MS (EI): m/z 266 (M⁺)

37. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-[(2-piridil-karbonil)-metil]-2H-1,4-benzoxazin

Olvadáspont: 106–107 °C.

Elemzési eredmények a C₁₇H₁₇N₃O₄ képlet alapján:

számított: C% = 62,38, H% = 5,23, N% = 12,84;

talált: C% = 62,38, H% = 5,23, N% = 12,76.

MS (GC-MS): m/z 327 (M⁺)

38. Példa

4-Acetonil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin

Olvadáspont: 98–99 °C

Elemzési eredmények a C₁₃H₁₆N₂O₄ képlet alapján:

számított: C% = 59,08, H% = 6,10, N% = 10,60;

talált: C% = 58,92, H% = 6,21, N% = 10,52.

MS (GC-MS): m/z 264 (M⁺)

39. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-4-(2-hidroxi-ciklopentil)-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Elemzési eredmények a C₁₅H₂₀N₂O₄ képlet alapján:

számított: C% = 61,63, H% = 6,90, N% = 9,58;

talált: C% = 61,60, H% = 7,00, N% = 9,53.

ii) Olvadáspont: 87–88 °C (n-hexán)

iii) Tömegspektrum m/z: 292 (M⁺) (EI)

iv) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,58–2,22 (6H, m), 3,26 (2H, s), 3,80 (1H, m), 4,50–4,68 (1H, m), 6,79 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,60 (1H, dd).

40. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(2-oxo-ciklopentil)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Elemzési eredmények a C₁₅H₁₈N₂O₄ képlet alapján:

számított: C% = 62,06, H% = 6,25, N% = 9,65;

talált: C% = 61,84, H% = 6,38, N% = 9,52.

ii) Olvadáspont: 118–119 °C (éter-n-hexán)

iii) MS m/z: 290 (M⁺) (EI)

iv) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,41 (3H, s), 1,75–2,60 (6H, m), 2,83 (1H, d), 2,99 (1H, d), 4,22–4,44 (1H, m), 6,79 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,61 (1H, dd).

41. Példa (17. reakcióvázlat)

(1) 34 ml metanol és 2,07 ml ecetsav elegyében feloldunk 3 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint. Az oldathoz cseppenként hozzáadjuk 2,0 g nátrium-nitrit 6,6 ml vízben készült oldatát, majd az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Az elegyet ezután vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, vákuumban besűrítjük, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva 3,2 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-nitrózo-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A termék fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 104–105 °C.

ii) Elemzési eredmények a C₁₀H₁₁N₃O₄ képlet alapján:

számított: C% = 50,63, H% = 4,67, N% = 17,71;

talált: C% = 50,36, H% = 4,63, N% = 17,71.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 3,87 (2H, s), 7,06 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 8,90 (1H, d).

(2) 18. reakcióvázlat

69 ml metanolban feloldunk 2,29 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-nitrózo-2H-1,4-benzoxazint, és az oldatot jégfürdőbe hűtjük. Az oldathoz 1,16 g nátrium-hidroxid 8,1 ml vízben készült oldatát adjuk, majd fokozatosan hozzáadjuk 3,13 g formamidino-szulfinsavat. Az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd besűrítjük. A visszamaradó anyagot oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,4 g 4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A termék éter és hexán elegyből való átkristályosításával 0,28 g kívánt vegyületet nyerünk.

A kapott vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 83–85 °C

ii) Elemzési eredmények a C₁₀H₁₃N₃O₃ képlet alapján:

számított: C% = 53,81, H% = 5,87, N% = 18,82;

talált: C% = 53,75, H% = 5,80, N% = 18,93.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (6H, s), 3,18 (2H, s), 6,77 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 8,06 (1H, d).

(3) (A 19. reakcióvázlat 1. lépése)

4 ml metilén-kloridban feloldunk 0,35 g 4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint, és

az oldatot jégfürdőbe hűtjük. Az oldathoz hozzáadunk 0,16 g trietil-amint, majd hozzácepegetünk 0,18 ml 4-klór-butiril-klorid 1,4 ml metilén-kloridban készült oldatát. 30 perc elteltével a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot éterből kristályosítva 0,43 g nyers 4-klór-N-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-butiril-amid kristályt nyerünk. A nyers kristályokat további tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő reakciólépésben.

(4) (A 19. reakcióvázlat 2. lépése)

8 ml N,N-dimetil-formamidban 0,41 g fenti amidot oldunk, és az oldatot jégfürdőbe hűtjük. Ezután fokozatosan hozzáadunk 0,14 g kálium-terc-butoxidot, majd az elegyet jégfürdőben hűtve 1 órán át keverjük, ezután vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mosuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és éterből kristályosítjuk. A nyers kristályokat etanolból átkristályosítva 0,16 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A termék fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 141–143 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{17}N_3O_4$ képlet alapján:
számított: C% = 57,72, H% = 5,88, N% = 14,42;
talált: C% = 57,61, H% = 5,89, N% = 14,40
iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,41 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,1–2,7 (4H, m), 3,15 (1H, d), 3,4–3,8 (3H, m), 6,84 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,70 (1H, dd).

42–44. Példák

A következő vegyületeket a 3. eljárás szerint állítjuk elő, amint azt a 41. példában bemutattuk.

(Ib) általános képletű vegyületek

A példa száma	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	Kiindulási vegyület
42.	-CN	-CH ₃	-CH ₃	(52) képletű csoport	(53) képletű csoport
43.	Br	-CH ₃	-CH ₃	-NHCOCH ₃	(54) képletű csoport
44.	H	-CH ₃	-CH ₃	(52) képletű csoport	(55) képletű csoport

A fenti vegyületek fizikokémiai jellemzői:

42. Példa

6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1,4-benzoxazin

i) Olvadáspont: 149–150 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{17}N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 66,40, H% = 6,32, N% = 15,49;
talált: C% = 66,29, H% = 6,08, N% = 15,51.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,1–2,6 (4H, m), 3,11 (1H, d), 3,4–3,7 (3H, m), 6,74–6,84 (2H, m), 7,04 (1H, dd).

43. Példa

N-(6-Bróm-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetamid

i) Olvadáspont: 167–168 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{12}H_{15}N_2O_2Br$ képlet alapján:

számított: C% = 48,18, H% = 5,05, N% = 9,36, Br% = 26,71;

talált: C% = 48,14, H% = 5,01, N% = 9,29, Br% = 26,51.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,36–1,45 (6H, m), 2,06, 2,12 (3H, s × 2), 3,16, 3,30 (2H, s × 2), 6,56–6,97 (3H, m).

44. Példa

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1,4-benzoxazin

i) Olvadáspont: 139–141 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 68,27, H% = 7,37, N% = 11,37;
talált: C% = 67,75, H% = 7,44, N% = 11,26.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 1,46 (3H, s), 2,04–2,58 (4H, m), 3,0–3,6 (4H, m), 6,51–6,84 (4H, m).

45. Példa (20. reakcióvázlat)

3,01 g 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid 50 ml metanolban készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadjuk 10,9 g ammónium-klorid 50 ml vizes oldatát. Ezután az elegyhez jégűtés mellett 13,1 g cinkport adunk, és 3 °C hőmérsékleten 15 órán át keverjük. Az oldhatatlan anyagot

kiszűrjük az elegyből, a szűrletet bepároljuk, vízzel hígítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és az oldószert lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként kloroform és metanol 50:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumból 1,86 g 2-(6-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk. A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 200–202 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{17}N_3O_2 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 65,97, H% = 6,35, N% = 15,39;
talált: C% = 65,94, H% = 6,35, N% = 15,39.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,30 (6H, s), 3,28 (2H, széles s), 3,69 (2H, s), 6,19–7,49 (6H, m), 8,23 (1H, m).

46. Példa (21. reakcióvázlat)

0,474 g 2-(6-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid 5 ml ecetsavanhidridben készült oldatához 3 csepp piridint adunk, és

az elegyet szobahőmérsékleten 63 órán át keverjük. Ezután az elegyet besűrítjük, a visszamaradó anyagot kloroformban oldjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, majd besűrítjük. A visszamaradó anyagot kloroform és éter elegyéből átkristályosítva 0,285 g 2-(6-acetamido-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 290–295 °C (bomlik)

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{19}N_3O_3 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 64,79, H% = 6,14, N% = 13,33;

talált: C% = 64,74, H% = 6,18, N% = 13,20.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,30 (6H, s), 2,04 (3H, s), 3,65 (2H, s), 6,68–7,64 (6H, m), 8,18 (1H, m).

47. Példa [(56) képletű vegyület]

Az alábbi vegyületet lényegében a 46. példában leírt módon állítjuk elő.

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-metánszulfonamido-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid

i) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{19}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított:

C% = 53,62, H% = 5,62, N% = 11,72, S% = 8,95;

talált:

C% = 53,74, H% = 5,33, N% = 11,68, S% = 9,21.

ii) NMR spektrum ($CDCl_3$ + DMSO- d_6) δ (ppm): 2,84 (3H, s), 3,51 (2H, s), 6,24–8,40 (7H, m), 9,12 (1H, széles s).

iii) Tömegspektrum (m/z): 349 (M^+)

48. Példa (22. reakcióvázlat)

0,5 g etil-transz-4-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxo-2-butenóatot 2 ml etanolban oldunk, majd hozzáadjuk 0,06 g nátrium-hidroxid 1,5 ml vizes oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd az etanolt vákuumban ledesztilláljuk róla, és a visszamaradó anyagot 1 n hidrogén-kloriddal pH = 4-re állítjuk be. A kapott csapadékot kiszűrjük, vízzel és etanollal mossuk, így 0,31 g transz-4-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxo-2-butenóat savat nyerünk.

A termék fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 222–226 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{14}N_2O_6$ képlet alapján:

számított: C% = 54,90, H% = 4,61, N% = 9,15;

talált: C% = 54,90, H% = 4,70, N% = 9,08.

iii) NMR spektrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 3,86 (2H, s), 6,70 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,4–8,8 (1H, széles s).

49. Példa

[(57) képletű vegyület]

A következő vegyületet lényegében a 48. példában leírt módon állítjuk elő.

(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-ecetsav.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 162–164 °C (bomlik) (hexán – etil-acetát)

ii) Elemzési eredmények a $C_{12}H_{14}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 54,13, H% = 5,30, N% = 10,52;

talált: C% = 53,95, H% = 5,22, N% = 10,58.

iii) NMR spektrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,29 (6H, s), 3,24 (2H, s), 4,22 (2H, s), 6,83 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 12,84 (1H, széles s).

iii) MS (m/z): 267 ($M^+ + 1$), Fab (poz.)

50. Példa (23. reakcióvázlat)

1,00 etil-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetáthoz 5 ml 40%-os metanolos metil-amint adunk, és az elegyet 100 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, így nyers 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metil-acetamidot nyerünk. Ezt a terméket n-hexán és etil-acetát elegyével mosva 950 mg nyers kristályt nyerünk. A nyers kristályt etil-acetát és n-hexán elegyéből átkristályosítva 866 mg kívánt vegyületet nyerünk.

A termék fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 127–128 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{13}H_{17}N_3O_4$ képlet alapján:

iii) Számított: C% = 55,91, H% = 6,14, N% = 15,05;

talált: C% = 55,93, H% = 6,11, N% = 15,16.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (6H, s), 2,86 (3H, d), 3,18 (2H, s), 3,93 (2H, s), 6,18 (1H, széles s), 6,82 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,66 (1H, dd).

51–55. Példák

A 4. eljárás szerint előállított észterszármazékok alkalmazásával állítjuk elő a következő vegyületeket az 50. példában leírt módon.

(1b) általános képletű vegyületek

A példa száma	R ²	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Kiindulási vegyület
51.	–CN	–CH ₃	–CH ₃	–CH ₂ CONHCH ₃	(58) képletű vegyület
52.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	–CH ₂ CONHC ₂ H ₅	(59) képletű vegyület
53.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	–CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ OH	(60) képletű vegyület
54.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH-CO- \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	(61) képletű vegyület
55.	–NO ₂	–CH ₃	–CH ₃	$\begin{array}{c} O \\ \\ CONHCH_3 \end{array}$	(62) képletű vegyület

51. Példa

2-(6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metil-acetamid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 150–151 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{17}N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 64,85, H% = 6,61, N% = 16,20; 10

talált: C% = 64,85, H% = 6,59, N% = 16,29.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,39 (6H, s), 2,87 (3H, d), 3,17 (2H, s), 3,85 (2H, s), 6,75–6,86 (2H, m), 7,05 (1H, dd).

52. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-etil-acetamid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 115–116 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{19}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 57,33, H% = 6,53, N% = 14,33;

talált: C% = 57,24, H% = 6,57, N% = 14,34.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,12 (3H, t), 1,40 (6H, s), 3,19 (2H, s), 3,34 (2H, m), 3,91 (2H, s), 6,17 (1H, széles s), 6,82 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,66 (1H, dd).

53. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 146–147 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{19}N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 54,36, H% = 6,19, N% = 13,58;

talált: C% = 54,29, H% = 6,21, N% = 13,49.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (6H, s), 1,64 (1H, széles s), 3,19 (2H, s), 3,34–3,82 (4H, m), 3,93 (2H, s), 6,72 (1H, széles s), 6,81 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,64 (1H, dd).

54. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metil-propionamid.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 181–182 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{19}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 57,33, H% = 6,53, N% = 14,33;

talált: C% = 57,27, H% = 6,54, N% = 14,34.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (6H, s), 1,45 (3H, d), 2,86 (3H, d), 3,05 (2H, s), 4,43 (1H, q), 6,14 (1H, széles s), 6,83 (1H, dd), 7,50–7,75 (2H, m).

55. Példa

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metil-2-oxo-acetamid.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 129–130 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{13}H_{15}N_3O_5$ képlet alapján:

5 számított: C% = 53,24, H% = 5,16, N% = 14,33;

talált: C% = 53,04, H% = 5,05, N% = 14,25.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,39 (6H, s), 2,95 (3H, d), 4,28 (1H, széles s), 6,93 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 9,87 (1H, széles s).

56. Példa (24. reakcióvázlat)

6 ml kloroformban feloldunk 1,0 g (3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-ecetsavat és 1,34 g tionil-kloridot, majd az oldathoz két csepp piridint adunk. Az elegyet 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, ezt követően vákuumban bepároljuk, így a sav-klorid nyersterméket kapjuk.

15 A fenti nyers sav-kloridot 5 ml kloroformban oldjuk, és az oldatot jég-hűtés és keverés mellett cseppenként hozzáadjuk 0,93 g dimetil-amin-hidrogén-klorid és 1,15 g trietil-amin 20 ml kloroformban készült oldathoz. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 3:1 és 1:3 közötti arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,46 g 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N,N-dimetil-acetamidot nyerünk, ezt etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. A kapott vegyület fizikokémiai jellemzői:

20 i) Olvadáspont: 179–180 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{19}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 57,33, H% = 6,53, N% = 14,33;

talált: C% = 57,26, H% = 6,48, N% = 14,28.

25 iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (6H, s), 2,99 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,23 (2H, s), 4,18 (2H, s), 6,79 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, dd).

30 iv) MS (m/z): 293 (M^+).

35

40

45

50

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 185–187 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{18}H_{19}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 63,33, H% = 5,61, N% = 12,31;

talált: C% = 63,15, H% = 5,70, N% = 12,15.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,46 (6H, s), 3,24 (2H, s), 4,03 (2H, s), 6,81–7,80 (8H, m), 9,10 (1H, széles s).

59. Példa (25. reakcióvázlat)

0,4 g 4-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxo-2-buténsavat, 0,3 g diciklohexil-karbodiimidet és 0,26 g 1-hidroxi-benzotriazol 10 ml tetrahidrofuranban oldunk. Az oldathoz jégűtés mellett hozzáadunk 2 ml kevert oldatot, amely 0,1 g dimetil-amin-hidrogén-klorid és 0,13 g trietil-amin 2 ml tetrahidrofuranban való oldásával készült. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 napig keverjük, majd a csapadékot kiszűrjük, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vizes kálium-karbonát-oldattal, és vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A kapott nyers kristályokat etil-acetát és hexán elegyével mossuk, így 0,26 g 4-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N,N-dimetil-4-oxo-2-buténamidot nyerünk.

A kapott termék fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 179–182 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{19}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 57,65, H% = 5,75, N% = 12,61;

talált: C% = 57,55, H% = 5,96, N% = 12,21.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 3,04 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,80 (2H, s), 6,94 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,98 (1H, dd).

60–62. Példák

A következő vegyületeket lényegében az 59. példában leírt módon állítjuk elő.

60. Példa

[(65) képletű vegyület]

2-(3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-izopropil-acetamid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 156–156,5 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{17}N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 58,62, H% = 6,89, N% = 13,67;

talált: C% = 58,58, H% = 6,96, N% = 13,63.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,13 (6H, d), 1,40 (6H, s), 3,17 (2H, s), 3,86 (2H, s), 4,09 (1H, m), 6,81 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,65 (1H, dd).MS (m/z): 293 (M^+).

61. Példa

[(66) képletű vegyület]

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-[(1-pirrolidinil-karbonil)-metil]-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 165–166 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{21}N_3O_4$ képlet alapján:

5 számított: C% = 60,18, H% = 6,63, N% = 13,16;

talált: C% = 60,17, H% = 6,68, N% = 13,10.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (6H, s), 1,70–2,24 (4H, m), 3,27 (2H, s), 3,34–3,66 (4H, m), 4,08 (2H, s), 6,79 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,59 (1H, dd).

62. Példa

[(67) képletű vegyület]

15 N-Benzil-2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetamid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 133–135 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{19}H_{21}N_3O_4$ képlet alapján:

20 számított: C% = 64,21, H% = 5,96, N% = 11,82;

talált: C% = 64,17, H% = 6,08, N% = 11,88.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 3,19 (2H, s), 3,98 (2H, s), 4,50 (2H, d), 6,55 (1H, széles t), 6,81 (1H, d), 7,26 (5H, s), 7,48 (1H, d), 7,66 (1H, dd).

63. Példa (26. reakcióvázlat)

30 4 ml metilén-kloridban feloldunk 0,33 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(2-piridil-metil)-2H-1,4-benzoxazin, majd az oldathoz 0,26 g m-klor-perbenzoésavat adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így nyers 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-metil-piridin-N-oxid kristályokat nyerünk. Ezt etanol és kloroform elegyéből átkristályosítva 0,2 g kívánt vegyületet nyerünk. A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 139–140 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{17}N_3O_4$ képlet alapján:

45 számított: C% = 60,94, H% = 5,43, N% = 13,33;

talált: C% = 60,69, H% = 5,47, N% = 13,18.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,41 (6H, s), 3,27 (2H, s), 4,78 (2H, s), 6,83 (1H, d), 7,12–7,34 (4H, m), 7,61 (1H, dd), 8,24–8,42 (1H, m).

64. Példa

A következő vegyületet lényegében a 63. példában leírt eljárással állítjuk elő [(68) képletű vegyület].

3-(6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-metil-piridin-N-oxid.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 144–147 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{17}N_3O_2$ képlet alapján:

60 számított: C% = 69,14, H% = 5,80, N% = 14,23;

talált: C% = 69,33, H% = 5,82, N% = 14,23.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 3,11 (2H, s), 4,42 (2H, s), 6,70–7,36 (5H, m), 8,08–8,18 (2H, m).

65. Példa (27. reakcióvázlat)

40 ml N,N-dimetil-formamidban 3,33 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint oldunk, és az oldathoz 0,77 g nátrium-hidridet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd jégbe hűtjük. Ezután az elegyhez 5 °C értéket meg nem haladó hőmérsékleten hozzácepegetjük 2,76 g metil-2-klór-pirazin-3-karboxilát 6 ml N,N-dimetil-formamidos oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert, és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk. A kapott nyers kristályokat etanolból átkristályosítva 1,27 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxi-3-pirazinil)-karbonil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint nyerünk. A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 183–186 °C

ii) Elemzési eredmények a C₁₆H₁₆N₄O₅ képlet alapján:

számított: C% = 55,81, H% = 4,68, N% = 16,27;
talált: C% = 55,96, H% = 4,55, N% = 16,09.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,4–1,6 (9H, széles s), 3,90 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,8–8,0 (1H, széles s), 8,1–8,2 (2H, m).

66. Példa (28. reakcióvázlat)

(1) A 65. példában leírt eljárást követve állítjuk elő a 3,4-dihidro-4-[(2-metoxi-piridin-3-il)-karbonil]-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 179–182 °C

ii) Elemzési eredmények a C₁₇H₁₇N₃O₅ képlet alapján:

számított: C% = 59,47, H% = 4,99, N% = 12,24;
talált: C% = 59,50, H% = 5,08, N% = 12,01.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (6H, s), 3,1–4,0 (5H, m), 6,90–7,26 (3H, m), 7,85–7,98 (2H, m), 8,29 (1H, dd).

(2) 0,4 g 3,4-dihidro-4-[(2-metoxi-piridin-3-il)-karbonil]-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint 6 ml szén-tetrakloridban oldunk, majd az oldathoz cseppenként hozzáadunk 0,26 g trimetil-szilil-jodidot. Az elegyet 2 órán át 50 °C hőmérsékleten tartjuk, majd lehűtjük. Az elegyet ezután vízzel hígítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz metanol adunk, hogy kristályosítsuk. A terméket etil-acetáttal átkristályosítva 0,31 g 3,4-dihidro-4-[(2-hidroxi-piridin-3-il)-karbonil]-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A termék fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 183–184 °C

ii) Elemzési eredmények a C₁₆H₁₅N₃O₅·0,8 CH₃COOC₂H₅ képlet alapján:

számított: C% = 57,68, H% = 5,40, N% = 10,51;
talált: C% = 57,66, H% = 5,40, N% = 10,56.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (6H, s), 3,70 (2H, széles s), 6,34 (1H, m), 6,94 (1H, d), 7,40–7,96 (3H, m), 8,61 (1H, m).

67. Példa (29. reakcióvázlat)

2,53 g ciklopentanonhoz hozzáadunk 20 ml szén-tetrakloridot, 5,34 g N-bróm-szukcinimidet és katalitikus mennyiségű dibenzoil-peroxidot, majd az elegyet visszafolyatósító hűtő alatt 3 órán át forraljuk. Az elegyet lehűtjük, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot és 2,43 g trietil-amint hozzáadjuk 0,38 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin 5 ml tetrahydrofuranban készült oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, vízzel hígítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 10:1 és 4:1 között változó arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,3 g nyers 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazint nyerünk. Ezt az anyagot etanol és hexán elegyből átkristályosítva 0,16 g tiszta terméket nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 124–126 °C

ii) Elemzési eredmények a C₁₆H₁₆N₂O₂ képlet alapján:

számított: C% = 71,62, H% = 6,01, N% = 10,44;
talált: C% = 71,52, H% = 5,99, N% = 10,30.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (6H, s), 2,50–2,77 (4H, m), 3,42 (2H, s), 6,84 (1H, d), 7,01–7,14 (2H, m), 7,21 (1H, t).

68–72. Példák

Az alábbi vegyületeket lényegében a 67. példában leírt módon állítjuk elő.

68. Példa

[(69) képletű vegyület]

6-Bróm-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazin.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 110–115 °C

ii) Elemzési eredmények a C₁₅H₁₆BrNO₂ képlet alapján:

számított: C% = 55,92, H% = 5,01, Br% = 24,80, N% = 4,35;
talált:

C% = 55,61, H% = 5,06, Br% = 24,49, N% = 4,28.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (6H, s), 2,4–2,8 (4H, m), 3,36 (2H, s), 6,59 (1H, d), 6,74 (1H, d), 6,87 (1H, dd), 7,11 (1H, t).

69. Példa

[(70) képletű vegyület]

3,4-Dihidro-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazin.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 95–97 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{19}NO_3$ képlet alapján:

számított: C% = 70,31, H% = 7,01, N% = 5,12;

talált: C% = 70,17, H% = 6,90, N% = 4,92.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (6H, s), 2,44–2,70 (4H, m), 3,43 (2H, s), 3,69 (3H, s), 6,36 (1H, dd), 6,47 (1H, d), 6,72 (1H, d), 7,17 (1H, t).

70. Példa

[(71) képletű vegyület]

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 96–98 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{16}N_2O_4 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 62,10, H% = 5,63, N% = 9,66;

talált: C% = 62,11, H% = 5,64, N% = 9,43.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,33 (6H, s), 2,51–2,59 (2H, m), 2,64–2,75 (2H, m), 3,44 (2H, s), 6,83 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,61–7,22 (2H, m).

71. példa

[(72) képletű vegyület]

6-Etil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 68–70 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{21}NO_2$ képlet alapján:

számított: C% = 75,25, H% = 7,80, N% = 5,16;

talált: C% = 75,30, H% = 7,95, N% = 5,17.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,11 (3H, t), 1,27 (6H, s), 2,54–2,72 (6H, m), 3,44 (2H, s), 6,55–6,82 (3H, m), 7,06–7,17 (1H, t).

72. Példa

[(73) képletű vegyület]

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-4-(5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 88–89 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{16}N_2O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 62,49, H% = 5,59, N% = 9,72;

talált: C% = 62,21, H% = 5,61, N% = 9,60.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 2,50–2,64 (2H, m), 2,68–2,79 (2H, m), 3,41 (2H, s), 6,68 (1H, s), 7,35 (1H, t), 7,60–7,74 (2H, m).

73. Példa (30. reakcióvázlat)

15 ml toluolban feloldunk 0,5 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazint, 0,33 g ciklohexán-1,2-diont és katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsavat, és az oldatot Dean-Stark csapda alkalmazásával visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal

mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, és a kapott nyers kristályokat etanollal mossuk.

5 Így 0,5 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(6-oxo-1-ciklohexen-1-il)-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 166–170 °C.

10 ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 72,32, H% = 6,43, N% = 9,92;

talált: C% = 72,36, H% = 6,38, N% = 9,83.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 2,0–2,2 (2H, m), 2,5–2,7 (4H, m), 2,20 (2H, s), 6,60 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,8–7,0 (2H, m).

74–76. Példák

A következő vegyületeket lényegében a 73. példában leírt módon szintetizáljuk.

74. Példa

[(74) képletű vegyület]

6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metil-5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazin.

25 Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 106–108 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 72,32, H% = 6,43, N% = 9,92;

talált: C% = 72,49, H% = 6,50, N% = 9,88.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,26 (3H, d), 1,34 (6H, s), 2,1–3,1 (3H, m), 3,43 (2H, s), 6,84 (1H, d), 7,0–7,2 (3H, m).

75. Példa

[(75) képletű vegyület]

6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazin.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 180–184 °C

40 ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 71,15, H% = 6,05, N% = 10,37;

talált: C% = 71,23, H% = 6,10, N% = 10,10.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,39 (6H, s), 2,4–2,6 (2H, m), 2,7–2,9 (2H, m), 3,55 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,68 (1H, d).

76. Példa

[(76) képletű vegyület]

6-Ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-oxo-1-ciklohexen-1-il)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 147–150 °C

55 ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 72,32, H% = 6,43, N% = 9,92;

talált: C% = 72,40, H% = 6,48, N% = 9,91.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 2,12 (2H, m), 2,44 (2H, t), 2,64 (2H, t), 3,48 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,36 (1H, dd).

77. Példa (31. reakcióvázlat)

2 ml toluolban feloldunk 0,5 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazint, 1,2 ml 2,3-butándiont és katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsavat, és az elegyet 100 °C hőmérsékleten 2 napig keverjük. Ezután az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot toluolban újra oldjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfálással tisztítjuk. Így 0,15 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2,5-dimetil-3-furil)-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 130–132 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 72,32, H% = 6,43, N% = 9,92;

talált: C% = 72,35, H% = 6,49, N% = 9,93.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,20 (2H, s), 5,80 (1H, s), 6,70 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,94 (1H, dd).

78–79. Példa

Az alábbi vegyületeket lényegében a 73. példában leírt módon állítjuk elő.

78. Példa

[(77) képletű vegyület]

3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(1-oxinden-2-il)-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 161–165 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{19}H_{16}N_2O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 67,85, H% = 4,79, N% = 8,33;

talált: C% = 67,89, H% = 4,90, N% = 8,22.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 3,66 (2H, s), 6,8–7,4 (6H, m), 7,76 (1H, dd), 8,04 (1H, d).

79. Példa

[(78) képletű vegyület]

4-(2-Etoxi-karbonil-ciklopenten-1-il)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 157–158 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 60,83, H% = 6,52, N% = 7,88;

talált: C% = 61,03, H% = 6,26, N% = 7,71.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,20 (3H, t), 1,35 (6H, s), 1,76–2,09 (2H, m), 2,64–2,84 (4H, m), 3,41 (2H, s), 4,11 (2H, q), 6,83 (1H, d), 7,59–7,77 (2H, m).

80. Példa (32. reakcióvázlat)

3 ml piridinben feloldunk 0,3 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(5-oxo-1-ciklopenten-1-il)-2H-1,4-benzoxazint, majd az oldathoz 0,26 g metoxi-amin-hid-

rogén-kloridot adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd vákuumban lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot etanol és éter elegyével mossuk, így 0,26 g 6-ciano-3,4-dihidro-4-(5-metoxi-imino-1-ciklopenten-1-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 138–141 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{19}N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 68,67, H% = 6,44, N% = 14,13;

talált: C% = 68,40, H% = 6,60, N% = 13,95.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 2,4–2,8 (4H, m), 3,38 (2H, s), 3,84 (3H, s), 6,26 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,14 (1H, d).

81. Példa (33. reakcióvázlat)

1,0 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazint 20 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk, és az oldathoz hozzáadunk 0,24 g nátrium-hidridet. Az elegyet 70 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 0,5 ml ciklopentén-oxidot adunk hozzá. Az elegyet 70 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd hagyjuk lehűlni, vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfias eljárással tisztítjuk, a kapott nyers kristályokat etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 0,53 g 6-ciano-3,4-dihidro-4-(2-hidroxi-ciklopentán-1-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A termék fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 95–97 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{20}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 70,56, H% = 7,40, N% = 10,29;

talált: C% = 70,40, H% = 7,46, N% = 10,23.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,30 (6H, s), 1,4–2,2 (6H, m), 2,94 (2H, s), 3,8–4,3 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz).

82. Példa (34. reakcióvázlat)

0,2 ml oxalil-kloridot 5 ml metilén-kloridban oldunk, és az oldathoz állandó, –50 °C és –60 °C közötti hőmérsékleten hozzácepegetünk 1 ml metilén-kloridban oldott 0,34 ml dimetil-szulfoxidot. Az elegyet 2 percig keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 0,54 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-hidroxi-ciklopentán-1-il)-2H-1,4-benzoxazin 2 ml metilén-kloridban készült oldatát. Az elegyet további 15 percig keverjük, majd 0,7 ml trietil-amint adunk hozzá. További 5 perces keverés után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet ezután 10 ml vízzel hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézi-

um-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szűrőssel kinyerjük, etanollal mossuk, és etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 0,28 g 6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-ciklopentil)-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 172–175 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{16}H_{18}N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C% = 71,09, H% = 6,71, N% = 10,36;

talált: C% = 71,01, H% = 6,82, N% = 10,29.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,7–2,6 (6H, m), 2,86 (2H, dd, $J = 3,5, 11,5$ Hz), 4,0–4,3 (1H, széles s), 6,74 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz).

83. Példa (35. reakcióvázlat)

9 ml 1 móll-es tetrahydrofurános borán-tetrahydrofurán-komplex-oldathoz 1,30 g 4-(2-furoil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint adunk jég-hűtés mellett. Ezután az elegyet keverés mellett 2,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az elegyhez 1,1 ml metanolt adunk, és további 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. eluensként hexán és toluol 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumból kapott nyers kristályokat 3 ml etanolban átkristályosítva 546 g 4-furfuril-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 94–97 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{16}N_2O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 62,49, H% = 5,59, N% = 9,72;

talált: C% = 62,44, H% = 5,51, N% = 9,76.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 3,13 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,3–6,4 (2H, m), 6,77 (1H, d), 3,36 (1H, t), 7,58 (1H, dd), 7,71 (1H, d).

84. Példa (36. reakcióvázlat)

2,08 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin, 2,96 g etil-ortoformiát és 2,40 g dietil-malonát elegyét leforrasztott csőben keverjük 140 °C hőmérsékleten 12 órán át. Az elegyet ezután lehűtjük, az oldószert ledesztilláljuk róla, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. Így 0,33 g dietil-2-[1-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-etoxi-metil]-malonátot (A vegyület) és 0,31 g dietil-2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-metilén-malonátot (B vegyület) nyerünk.

A vegyület

i) Olvadáspont: 71–74 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{20}H_{28}N_2O_8$ képlet alapján:

számított: C% = 56,60, H% = 6,65, N% = 6,60;

talált: C% = 56,46, H% = 6,61, N% = 6,46.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,1–1,5 (15H, m), 3,29 (2H, s), 3,72 (2H, q), 4,28 (4H, q), 6,95 (1H, d), 7,9–8,1 (3H, m).

B vegyület

i) Olvadáspont: 89–91 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{18}H_{22}N_2O_7$ képlet alapján:

számított: C% = 57,14, H% = 5,86, N% = 7,40;

talált: C% = 56,93, H% = 5,80, N% = 7,27.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,2–1,6 (12H, m), 3,36 (2H, s), 4,28 (4H, q), 6,95 (1H, d), 7,9–8,0 (3H, m).

85. Példa (37. reakcióvázlat)

0,5 g etil-4-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxo-2-butenóátot 3 ml metilénkloridban oldunk, majd 0,116 g 40%-os metanolos metil-amint adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 napon át keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfias eljárással tisztítjuk, a kapott nyers kristályokat etanol és hexán elegyével mossuk. Így 0,2 g etil-3-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-3-metil-amino-4-oxo-butanoátot nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 75–77 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{23}N_3O_6$ képlet alapján:

számított: C% = 55,88, H% = 6,34, N% = 11,50;

talált: C% = 55,68, H% = 6,30, N% = 11,47.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (3H, t), 1,36 (6H, s), 2,42 (3H, s), 3,02 (2H, d), 3,6–3,8 (3H, m), 4,20 (2H, q), 6,90 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,3–8,5 (1H, széles s).

86. Példa (38. reakcióvázlat)

0,35 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1,4-benzoxazint 5,2 ml acetonitrilben oldunk, majd fokozatosan hozzáadunk 0,22 g nitronium-tetrafluoroborátot. Az elegyet 30 percig keverjük, majd jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Az eluátumból nyert kristályokat kloroform és éter elegyből átkristályosítva 0,07 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-5,7-dinitro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 189–191 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{16}N_4O_6$ képlet alapján:

számított: C% = 50,00, H% = 4,80, N% = 16,66;

talált: C% = 49,40, H% = 4,76, N% = 16,07.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,44 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,92–2,44 (4H, m), 3,18–3,61 (4H, m), 7,76 (1H, d), 7,90 (1H, d).

87. Példa

[(79) képletű vegyület]

A vegyületet lényegében a 41. példában leírt módon állítjuk elő.

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1-piperidinil)-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 166–168 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{19}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 59,01, H% = 6,27, N% = 13,76;

talált: C% = 58,89, H% = 6,32, N% = 13,73.

iii) NMR spektrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,33 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,7–2,1 (2H, m), 2,4–2,6 (4H, m), 3,3–3,7 (4H, m), 6,92 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,59 (1H, dd).

88. Példa (39. reakcióvázlat)

0,38 g 60%-os olajos nátrium-hidridet 14 ml N,N-dimetil-formamidban szuszpendálunk, majd hozzáadunk 1,00 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazint. Ezután az elegyhez jégűtés mellett 1,01 g 2-bróm-piridin-N-oxid-hidrogén-kloridot adunk, majd 70 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként kloroform és acetone 3:1 arányú elegyével alkalmazzuk. Így 0,34 g 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk olaj formájában. Az elegyhez ezután 1 ml tömény hidrogén-kloridból és 5 ml etanolból készített etanos hidrogén-klorid-oldatot adunk, majd az oldószert ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot acetoneból átkristályosítva 182 mg 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid-hidrogén-kloridot nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 146–191 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{15}N_3O_4 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított:

C% = 53,34, H% = 4,77, N% = 12,44, Cl% = 10,50;

talált:

C% = 52,63, H% = 4,68, N% = 12,25, Cl% = 10,42.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 3,70 (2H, s), 6,45 (1H, m), 7,3–7,8 (5H, m), 8,46 (1H, dd), 9,49 (1H, széles s).

89. Példa (40. reakcióvázlat)

(1) 8,05 g 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid, 28,50 g ammónium-klorid, 140 ml metanol és 140 ml víz elegyéhez jégűtés mellett 34,94 g cinkport adunk, majd az elegyet 5 °C hőmérsékleten 14 órán át keverjük. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk róla. Így 7,32 g nyers 2-(7-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk.

(2) 6,72 g, az (1) lépés szerint előállított 2-(7-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-pi-

ridin-N-oxidot 30 ml metilén-kloridban oldunk, majd jégűtés mellett hozzáadunk 2,6 ml ecetsavhidridet, és az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Az elegyhez ezután a felesleges ecetsavhidrid megbontására 20 ml metanolt adunk, majd az oldószert lepároljuk róla. Így 8,40 g nyers 2-(7-acetamido-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk.

(3) 8,76 g, a (2) lépés szerint előállított 2-(7-acetamido-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot 35 ml ecetsavban oldunk, majd jégűtés mellett cseppenként hozzáadunk 1,49 ml füstölő salétromsavból és 16 ml ecetsavból készült ecetsavas salétromsavoldatot, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az elegyet jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként kloroform és acetone 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az így kapott kristályokat 40 ml etanolból átkristályosítva 5,10 g 2-(7-acetamido-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 140–144 °C.

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{18}N_4O_5 \cdot 0,5 C_2H_5OH$ képlet alapján:

számított: C% = 56,98, H% = 5,06, N% = 15,63;

talált: C% = 56,69, H% = 5,51, N% = 14,70.

iii) NMR spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (6H, s), 2,26 (3H, s), 3,68 (2H, s), 7,0–7,4 (3H, m), 7,48 (1H, s), 8,2–8,4 (1H, m), 8,32 (1H, s), 10,41 (1H, széles s).

90. Példa (41. reakcióvázlat)

0,50 g 2-(7-acetamido-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot 6 ml etanolban szuszpendálunk, majd 6 ml 5 n hidrogén-kloridot adunk hozzá, és az elegyet 100 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük, feleslegben lévő nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot etanolból átkristályosítva 359 mg 2-(7-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxidot nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 285–289 °C (bomlik)

ii) Elemzési eredmények a $C_{15}H_{16}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: C% = 56,96, H% = 5,10, N% = 17,71;

talált: C% = 56,80, H% = 5,15, N% = 17,50.

iii) NMR spektrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 3,63 (2H, s), 6,42 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,1–7,3 (3H, m), 7,39 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 8,33 (1H, d).

A példa (42. reakcióvázlat)

6,66 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin, 5,51 g etil-bróm-acetát, 4,56 g kálium-karbonát és 20 ml acetonitril elegyét 2,5 órán át visszafolya-

tó hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyhez 10 ml N,N-dimetil-formamidot adunk, és 2 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyhez ezután 2,80 g etil-bróm-acetátot adunk, 1 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük, 2,28 g kálium-karbonátot adunk hozzá, majd további 1 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Az eluátumból kapott kristályokat etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva 7,4 g etil-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetátot nyerünk. A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 67–68 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{14}H_{16}N_2O_6$ képlet alapján:

számított: C% = 54,54, H% = 5,23, N% = 9,09;

talált: C% = 54,49, H% = 5,24, N% = 9,06.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (3H, t), 1,59 (6H, s), 4,28 (2H, q), 4,69 (2H, s), 7,08 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,97 (1H, dd).

B példa

Az A példában leírt eljárást követve nyerjük a (80) képletű vegyületet.

Etil-(3,4-dihidro-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetát

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 102–103 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{12}H_{12}N_2O_6$ képlet alapján:

számított: C% = 51,43, H% = 4,32, N% = 10,00;

talált: C% = 51,52, H% = 4,28, N% = 10,07.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (3H, t), 4,28 (2H, q), 4,68 (2H, s), 4,78 (2H, s), 7,08 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,94 (1H, dd).

C Példa (43. reakcióvázlat)

0,4 g 60%-os olajos nátrium-hidrid és 40 ml száraz N,N-dimetil-formamid elegyéhez argongáz atmoszférában fokozatosan hozzáadunk 2,0 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazint. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 2,68 g fenacil-bromidot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot 50 ml vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként metilén-klorid és etil-acetát elegyét alkalmazzuk. Az így kapott anyagot etil-acetát és éter elegyből átkristályosítva 2,04 g 3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-4-fenacil-2H-1,4-benzoxazint nyerünk.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Elemzési eredmények a $C_{18}H_{16}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 63,53, H% = 4,74, N% = 8,23;

talált: C% = 63,61, H% = 4,72, N% = 8,05.

ii) MS (EI): m/z 340 (M^+)

D–F. Példák

A C példában leírt eljárást követve az alábbi vegyületeket nyerjük.

5

D. Példa

[(81) képletű vegyület]

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-4-[(2-piridil-karbonil)-metil]-2H-1,4-benzoxazin

Fizikokémiai jellemzők:

10

i) Olvadáspont: 177–178 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{17}H_{15}N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 59,82, H% = 4,43, N% = 12,31;

talált: C% = 59,87, H% = 4,45, N% = 12,21.

15

iii) MS (EI): m/z 341 (M^+)

E. Példa

[(82) képletű vegyület]

20

4-Acetonil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin.

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 136–137 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{13}H_{14}N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 56,11, H% = 5,07, N% = 10,07;

25

talált: C% = 56,11, H% = 5,03, N% = 10,04.

iii) MS spektrum (EI): m/z 278 (M^+)

F Példa

[(83) képletű vegyület]

30

3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-(2-oxociklopentil)-2H-1,4-benzoxazin-3-on

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 141–142 °C

ii) MS spektrum (EI): m/z 304 (M^+)

35

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,47 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,80–2,96 (6H, m), 4,26 (1H, t), 7,08 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,96 (1H, dd).

G Példa (44. reakcióvázlat)

40

1,5 ml metilén-kloridban feloldunk 0,5 g etil-(3,4-dihidro-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-acetátot és 0,16 g 40%-os metanolos metil-amint, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 napon át állni hagyjuk. Az elegyről ezután ledesztilláljuk az oldószert, és a visszamaradó anyagot metilén-klorid és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 0,2 g 2-(3,4-dihidro-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metil-acetamidot nyerünk.

A vegyület fizikokémiai jellemzői:

i) Olvadáspont: 180–185 °C

50

ii) Elemzési eredmények a $C_{11}H_{11}N_3O_5 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 49,48, H% = 4,23, N% = 15,74;

talált: C% = 49,32, H% = 4,25, N% = 15,73.

55

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,82 (3H, d), 4,56 (2H, s), 4,78 (2H, s), 5,9–6,1 (1H, széles s), 7,06 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,98 (1H, d).

H Példa

60

A G példa szerinti eljárást követve állítjuk elő a (84) képletű vegyületet.

2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metil-acetamid

Fizikokémiai jellemzők:

i) Olvadáspont: 212–214 °C

ii) Elemzési eredmények a $C_{13}H_{15}N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C% = 53,24, H% = 5,16, N% = 14,33;

talált: C% = 53,06, H% = 5,10, N% = 14,35.

iii) NMR spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,56 (6H, s), 2,86 (3H, d), 4,54 (2H, s), 5,86 (1H, széles s), 7,06 (1H, d), 7,86–7,98 (2H, m).

1. Formálási példa

Az 1. példa szerinti vegyület	0,1 mg	
Laktóz	63 mg	15
Kukoricakeményítő	16 mg	
Magnézium-sztearát	0,9 mg	
	80 mg	

Az 1. példa szerinti vegyületet, a laktózt és a kukoricakeményítőt egyenletesen elegyítjük, majd a kukoricakeményítő kötőanyag alkalmazásával nedvesen granuláljuk. Ezután a készítményhez magnézium-sztearátot adunk, és formába való préseléssel tablettákká alakítjuk.

2. Formálási példa

Az alábbi összetevőket ampullákba töltjük, majd az ampullákat leforrasztjuk, és 30 percig 115 °C hőmérsékleten sterilizzük.

Összetétel (milliliterenként)

Az 1. példa szerinti vegyület	50 μ g	
NaCl	9 mg	
Injekciós minőségű desztillált víz	1 ml-re	

Bár a találmányt részleteiben és sajátos megvalósítási módjaira való hivatkozással írtuk le, szakember számára nyilvánvaló, hogy ennek különböző változatai és módosításai létezhetnek a találmány szellemétől és terjedelmétől való eltérés nélkül.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű benzoxazinszármazék, a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;

R^5 és R^6 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^7 jelentése hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport, amely egy vagy több helyettesítőt hordoz, a helyettesítők jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcso-

port, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, hidroxil-imino-csoport (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport és rövid szénláncú alkoxi-imino-csoport, és adott esetben egy benzolgyűrűvel, egy 5- vagy 6-tagú heterogyűrűvel kondenzált lehet, amelyek adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoil-csoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formájú lehet, továbbá egy $-A^1-R^8$ általános képletű csoport, egy (1), (2) vagy (3) általános képletű csoport;

A^1 jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport vagy hidroxil-(rövid szénláncú alkilén)-csoport;

R^8 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó arilcsoport, ahol a helyettesítők halogénatom vagy nitrocsoport, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, ahol a helyettesítők halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoil-csoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és ez a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formájú lehet, vagy egy rövid szénláncú alkenil-oxi-csoport;

A^2 jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport,

R^9 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó arilcsoport, ahol a helyettesítők halogénatom vagy nitrocsoport, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó heterogyűrűs csoport, ahol a helyettesítők halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formában lehet, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, aminocsoport, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, aralkil-amino-csoport vagy aril-amino-csoport;

A^3 jelentése vegyértékkötés, adott esetben helyettesítőt hordozó rövid szénláncú alkilén-csoport, ahol a helyettesítők aminocsoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, vagy egy rövid szénláncú alkenilén-csoport;

R^{10} jelentése 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordoz, a helyettesítők jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoil-

- csoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid-formájú lehet, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport, karbamoil-csoport vagy mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport;
- A⁴ jelentése adott esetben egy hidroxil- vagy rövid szénláncú alkoxicsoporthal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport; és
- R¹¹ és R¹² azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; azzal a megkötéssel, hogy
- (a) ha R⁷ jelentése hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, akkor R⁵ és R⁶, amelyek azonosak vagy különbözőek, egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport jelentéssel bírnak,
- (b) ha R⁷ jelentése egy -A¹-R⁸ általános képletű csoport, és A¹ jelentése helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilcsoport, akkor R⁸ jelentése helyettesítő nélküli fenilcsoporttól eltérő,
- (c) ha R⁷ jelentése -A¹-R⁸ általános képletű csoport, és A¹ jelentése helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilcsoport és R⁸ jelentése heterogyűrűs csoport, akkor az R¹, R², R³ és R⁴ helyettesítők közül legalább az egyiknek a jelentése hidrogénatomtól, halogénatomtól vagy rövid szénláncú alkilcsoporttól eltérő;
- (d) ha A³ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, akkor R¹⁰ jelentése 1-piperidil-, 1-pirrolidil-, 4-morfolil- és N'-metil-N-piperazinil-csoporttól eltérő; valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R⁷ jelentése N-oxid forma és/vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal helyettesített nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport, oxigénnel helyettesített nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport, oxigénnel helyettesített karbociklusos csoport, egy -A¹-R⁸ általános képletű csoport, ahol A¹ és R⁸ jelentése az előzőekben megadott, vagy egy (1) általános képletű csoport, ahol A² és R⁹ jelentése az előzőekben megadott.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R² és R³ egyikének jelentése nitrocsoport, cianocsoport vagy halogénatom, a másiké hidrogénatom vagy nitrocsoport, és ahol R⁷ jelentése 1-oxo-2-piridil-csoport, 6-metil-1-oxo-2-piridil-csoport, 2-oxo-1-pirrolidinil-csoport, (1-oxo-2-piridil)-metil-csoport, 2-oxo-ciklopentil-csoport, 5-oxo-1-ciklopentén-1-il-csoport, acetonilcsoport, fenacilcsoport, karbamoil-metil-csoport, N-metil-amino-karbonil-metil-csoport vagy N,N-dimetil-amino-karbonil-metil-csoport.
4. A 3. igénypont szerinti vegyület, amely 2-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid.
5. A 3. igénypont szerinti vegyület, amely 2-(6-ciano-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-piridin-N-oxid.
6. A 3. igénypont szerinti vegyület, amely 2-(3,4-di-

hidro-2,2-dimetil-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-6-metil-piridin-N-oxid.

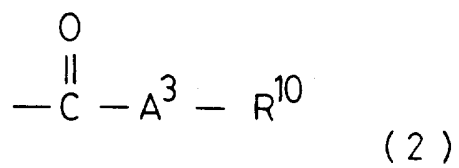
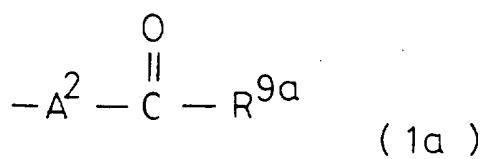
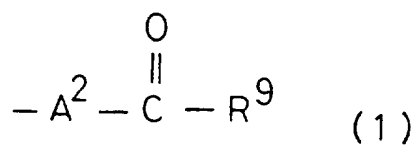
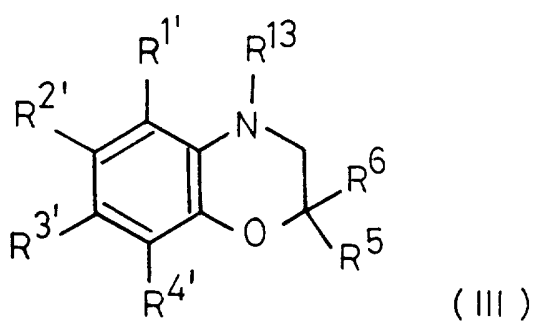
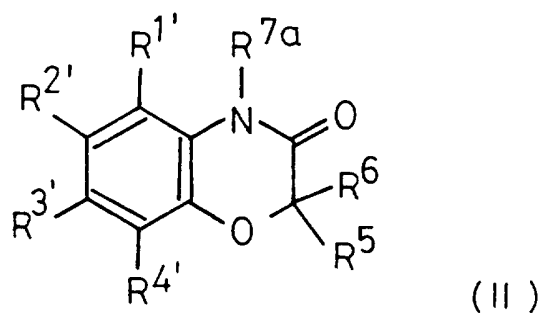
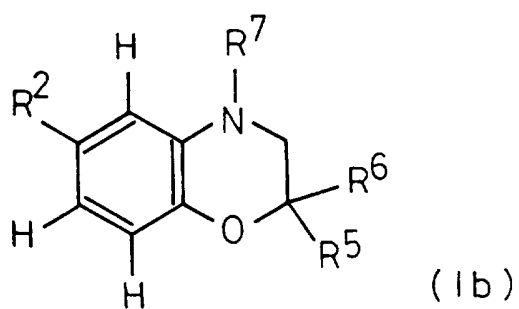
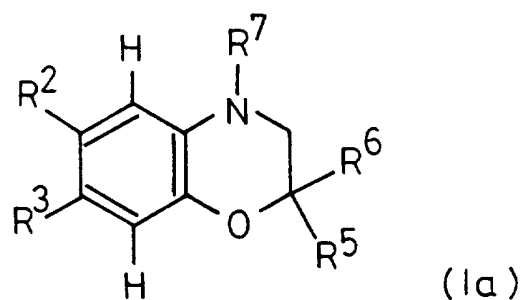
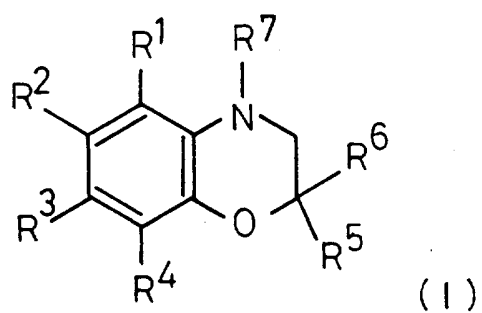
7. Egy (II) általános képletű vegyület, ahol R¹, R², R³ és R⁴ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport; R⁵ és R⁶ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- 10 R^{7a} jelentése cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport, amelyek egy oxocsoporttal helyettesítettek, és adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzáltak, vagy egy (1a) általános képletű csoport;
- A² jelentése rövid szénláncú alkilcsoport; és
- 15 R^{9a} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy nitrocsoporttal helyettesített arilcsoport, adott esetben egy oxocsoport és egy rövid szénláncú alkilcsoport helyettesítő közül legalább eggyel helyettesített nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport, beleértve ennek N-oxid-formiát is, aminocsoport, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, aralkil-amino-csoport vagy aril-amino-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R^{7a} jelentése (1a) általános képletű csoport és R^{9a} jelentése aminocsoport vagy mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, R⁵ és R⁶, amelyek azonosak vagy különbözőek, egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport jelentésűek;
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 30
- valamint a fenti vegyületek sói.
8. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol R^{7a} jelentése 2-oxo-ciklopentil-csoport, 5-oxo-1-ciklopentén-1-il-csoport, acetonilcsoport, fenacilcsoport, karbamoil-metil-csoport, N-metil-amino-karbonil-metil-csoport vagy N,N-dimetil-amino-karbonil-metil-csoport; valamint a fenti vegyületek sói.
9. Egy (III) általános képletű vegyület, ahol R¹, R², R³ és R⁴ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport; R⁵ és R⁶ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és
- 45 R¹³ jelentése nitrozocsoport vagy aminocsoport; azzal a megkötéssel, hogy ha R¹³ jelentése aminocsoport, akkor R⁵ és R⁶, amelyek azonosak vagy különbözőek, egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport jelentéssel bírnak;
- 50
- 55
- 60
- 30
- valamint a fenti vegyületek sói.
10. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű benzoxazinszármazékot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját és gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagot tartalmaz – az (I) általános képletben R¹, R², R³ és R⁴ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoporthal, cianocsoport, nitrocsoport,

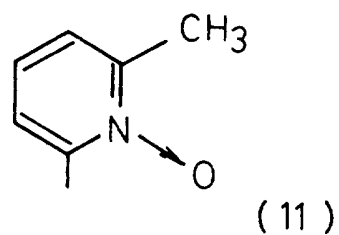
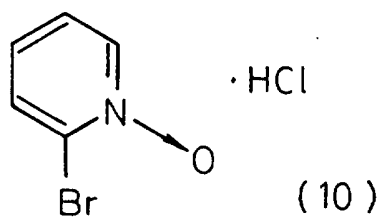
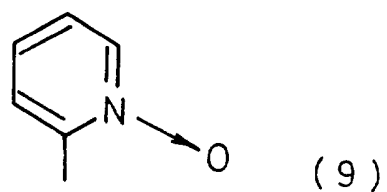
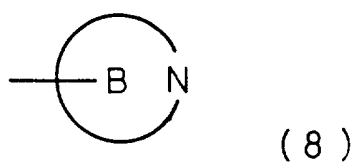
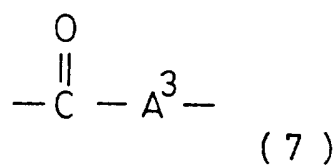
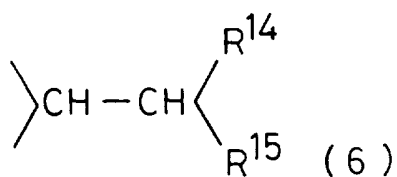
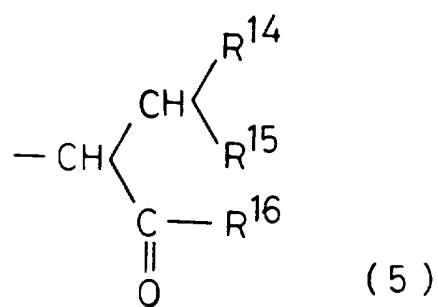
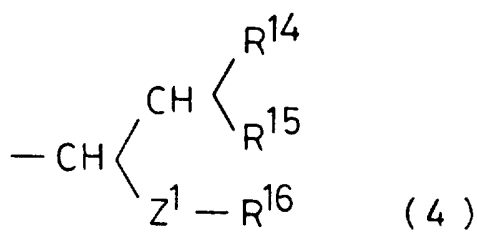
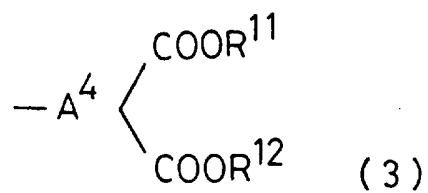
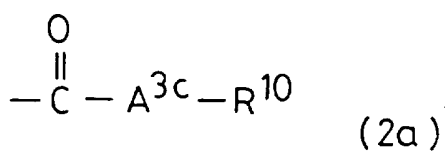
- aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R⁵ és R⁶ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- R⁷ jelentése hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport, amely egy vagy több helyettesítőt hordoz, a helyettesítők jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, oxocsoport, hidroxil-aminocsoport (rövid szénláncú alkoxil)-karbonil-csoport és rövid szénláncú alkoxil-aminocsoport, és adott esetben egy benzolgyűrűvel, egy 5- vagy 6-tagú heterogyűrűvel kondenzált lehet, amelyek adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, oxocsoport, karbamoil-csoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formájú lehet, továbbá egy -A¹-R⁸ általános képletű csoport, egy (1), (2) vagy (3) általános képletű csoport;
- A¹ jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport vagy hidroxil-(rövid szénláncú alkilén)-csoport;
- R⁸ jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó arilcsoport, ahol a helyettesítők halogénatom vagy nitrocsoport, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, ahol a helyettesítők halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, oxocsoport, karbamoil-csoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és ez a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formájú lehet, vagy egy rövid szénláncú alkenil-oxi-csoport;
- A² jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport,
- R⁹ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó arilcsoport, ahol a helyettesítők halogénatom vagy nitrocsoport, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó heterogyűrűs csoport, ahol a helyettesítők halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formában lehet, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, aminocsoport, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, aralkil-amino-csoport vagy aril-amino-csoport;
- A³ jelentése vegyértékkötés, adott esetben helyettesítőt hordozó rövid szénláncú alkilén-csoport, ahol a helyettesítők aminocsoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, vagy egy rövid szénláncú alkenilén-csoport;
- R¹⁰ jelentése 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordoz, a helyettesítők jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, oxocsoport, karbamoil-csoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid-formájú lehet, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkoxil)-karbonil-csoport, karbamoil-csoport vagy mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport;
- A⁴ jelentése adott esetben egy hidroxil- vagy rövid szénláncú alkoxicssoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilén-csoport; és
- R¹¹ és R¹² azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; azzal a megkötéssel, hogy
- (a) ha R⁷ jelentése hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, akkor R⁵ és R⁶, amelyek azonosak vagy különbözőek, egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport jelentéssel bírnak,
- (b) ha R⁷ jelentése egy -A¹-R⁸ általános képletű csoport, és A¹ jelentése helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilén-csoport, akkor R⁸ jelentése helyettesítő nélküli fenilcsoporttól eltérő,
- (c) ha R⁷ jelentése -A¹-R⁸ általános képletű csoport, és A¹ jelentése helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilén-csoport és R⁸ jelentése heterogyűrűs csoport, akkor az R¹, R², R³ és R⁴ helyettesítők közül legalább az egyiknek a jelentése hidrogénatomtól, halogénatomtól vagy rövid szénláncú alkilcsoporttól eltérő;
- (d) ha A³ jelentése 1-3 szénatomos alkilén-csoport, akkor R¹⁰ jelentése 1-piperidil-, 1-pirrolidil-, 4-morfolil- és N'-metil-N-piperazinil-csoporttól eltérő.
11. Eljárás az (Ic) általános képletű benzoxazinszármazékok vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (IV) általános képletű benzoxazinszármazékot egy (V) általános képletű halogéniddel, szulfonáttal vagy észterével reagáltatunk – az (Ic), (IV) és (V) általános képletekben
- R¹, R², R³ és R⁴ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-oxi-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R⁵ és R⁶ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egy-

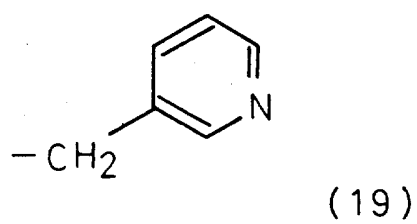
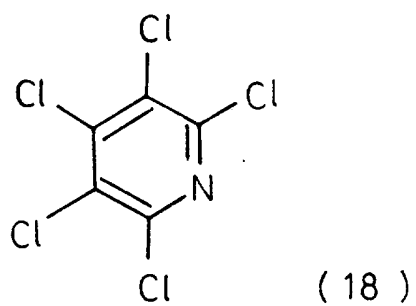
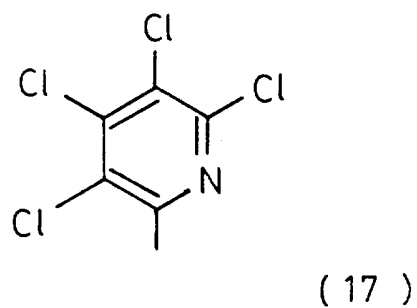
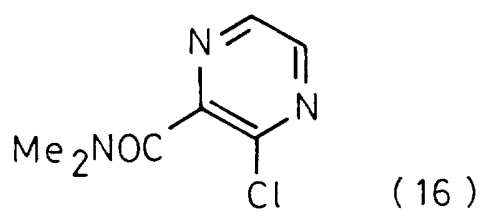
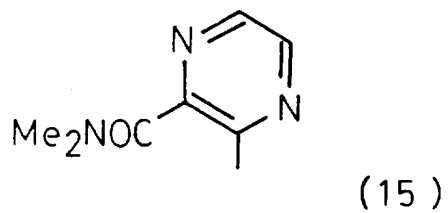
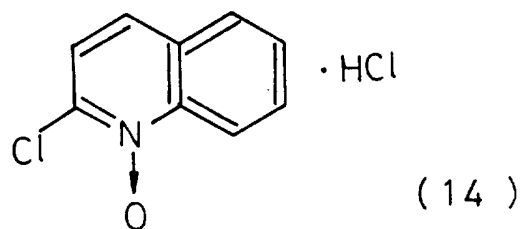
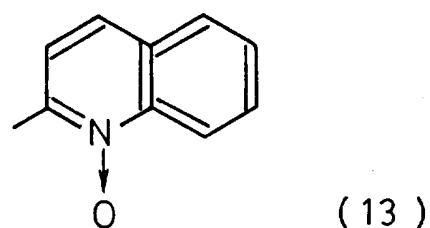
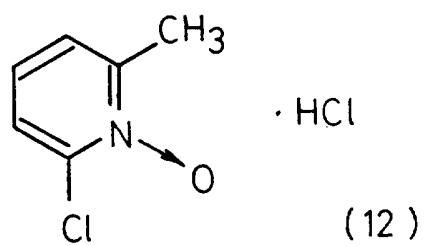
- mástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- R^{7c} jelentése 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, amely egy gyűrűképző szénatomján (nem heteroatomon) át történő kapcsolódásra képes, és amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordoz, a helyettesítők halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-csoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, továbbá adott esetben N-oxid formájú lehet; egy $-A^{1c}-R^{8c}$ általános képletű csoport; (1), (2a) vagy (4) általános képletű csoport;
- A^{1c} jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport,
- R^{8c} jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó arilcsoport, a helyettesítők jelentése halogénatom vagy nitrocsoport, egy 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó heterogyűrűs csoport, a helyettesítők jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, továbbá ez a heterogyűrűs csoport adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid-formájú lehet, vagy rövid szénláncú alkenil-oxi-csoport;
- A^2 jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport,
- R^9 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó arilcsoport, ahol a helyettesítők halogénatom vagy nitrocsoport, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó heterogyűrűs csoport, ahol a helyettesítők halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono-(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formában lehet, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, aminocsoport, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, aralkil-amino-csoport vagy aril-amino-csoport;
- R^{3c} jelentése vegyértékkötés, rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilén-csoport,
- R^{10} jelentése 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, amely adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordoz, a helyettesítők jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid-formájú lehet, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport;
- R^{14} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport;
- R^{15} és R^{16} azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport vagy a kettő együtt rövid szénláncú alkilén-csoportot, o-fenilén-csoportot vagy karbonilcsoportot alkotva gyűrűképzésben vesz részt;
- Z^1 jelentése karbonilcsoport, metilén-csoport vagy karbinolcsoport; azzal a megkötéssel, hogy
- (a) ha R^{7c} jelentése $-A^{1c}-R^{8c}$ általános képletű csoport, és A^{1c} helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilén-csoport, akkor R^{8c} helyettesítő nélküli fenilcsoporttól eltérő jelentésű,
- (b) ha R^{7c} jelentése $-A^{1c}-R^{8c}$ általános képletű csoport, és A^{1c} jelentése helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilén-csoport és R^{8c} heterogyűrűs csoport, akkor R^1 , R^2 , R^3 és R^4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól, halogénatomtól vagy rövid szénláncú alkilcsoporttól eltérő jelentésű,
- (c) ha Z^1 jelentése metilén-csoport és R^{15} és R^{16} együtt rövid szénláncú alkilén-csoportot alkot, akkor R^{14} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, és
- (d) ha A^{3c} jelentése 1–3 szénatomos alkilén-csoport, R^{10} jelentése 1-piperidil-, 1-pirrolidil-, 4-morfolil- és N'-metil-N-piperazinil-csoporttól eltérő;
- Y^1 jelentése halogénatom, alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport vagy egy észtermaradék.
12. Eljárás az (Ie) általános képletű benzoxazin-származékok vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IIa-1) általános képletű 3-oxo-4-helyettesített karbonil-alkil-benzoxazin-származékot redukálunk, és kívánt esetben a kapott (Id) általános képletű, hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó benzoxazinszármazékot tovább oxidáljuk, – az (Ie), (IIa-1) és (Id) képletekben
- R^1 , R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R^5 és R^6 azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- O
||
- R^{7a-1} jelentése $-A^2-C-R^9$ vagy (5) általános képletű csoport,
- A^2 jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport,
- R^9 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó arilcsoport, ahol a helyettesítők halogénatom vagy nitro-

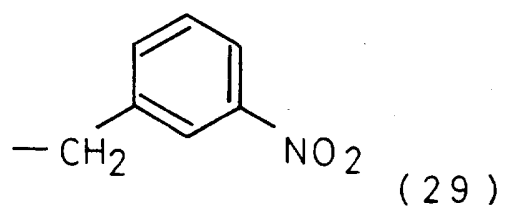
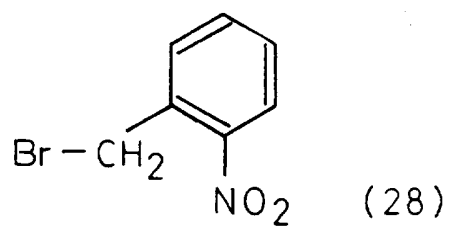
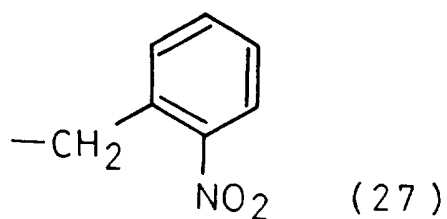
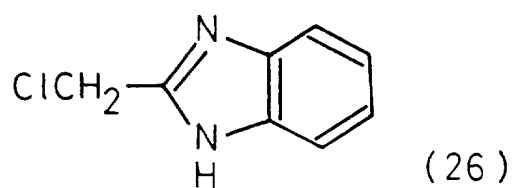
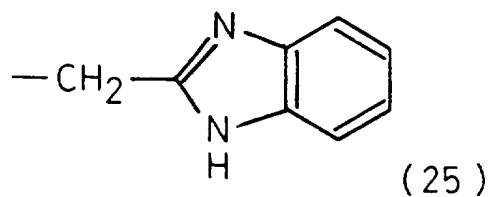
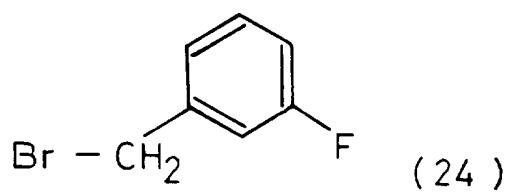
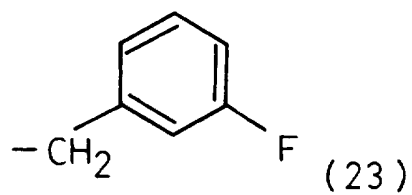
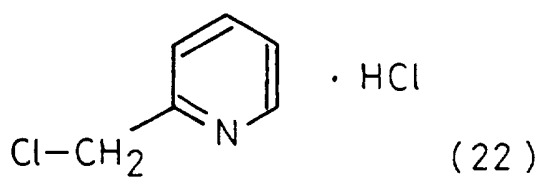
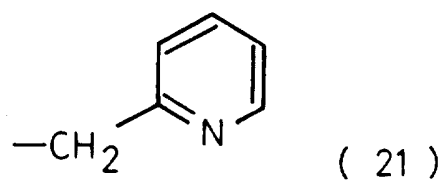
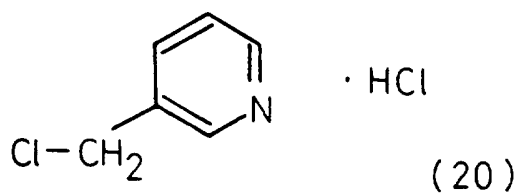
- csoport, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó heterogyűrűs csoport, ahol a helyettesítők halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono- (rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport, és a heterogyűrűs csoport adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, és adott esetben N-oxid formában lehet, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, aminocsoport, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, aralkil-amino-csoport vagy aril-amino-csoport;
- R¹⁴ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport;
- R¹⁵ és R¹⁶ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport vagy a kettő együtt rövid szénláncú alkilencsoportot, o-fenilén-csoportot vagy karbonilcsoportot alkotva gyűrűképzésben vesz részt;
- A⁵ jelentése az A² helyettesítőre megadott jelentések, vagy egy (6) általános képletű csoport, ahol R¹⁴ és R¹⁵ jelentése az előzőekben megadott; és
- R¹⁷ jelentése az R⁹ vagy R¹⁶ helyettesítőkre az előzőekben megadott jelentések.
13. Eljárás az (If) általános képletű benzoxazinszármazékok vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (X) általános képletű halogén-alkanoil-amino-benzoxazin-származékot gyűrűzárásnak vetünk alá – az (If) és (X) általános képletekben
- R¹, R², R³ és R⁴ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R⁵ és R⁶ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- R¹⁸ jelentése halogénnel helyettesített propil- vagy halogénnel helyettesített butilcsoport; és
- A⁶ jelentése tri- vagy tetrametilencsoport.
14. Eljárás az (Ih) általános képletű amino-karbonil-csoportot tartalmazó benzoxazinszármazékok vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (Ig) általános képletű karbonsavat vagy reakcióképes származékát egy (XI) általános képletű aminnal reagáltatunk, az (Ih), (Ig) és (XI) általános képletekben
- R¹, R², R³ és R⁴ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R⁵ és R⁶ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- A⁷ jelentése rövid szénláncú alkilencsoport, R⁹ és R²⁰ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, vagy a két helyettesítő együtt egy adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoportot alkot.
15. Eljárás az (Ij) általános képletű N-oxid formájú heterogyűrűs helyettesített benzoxazinszármazékok vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (Ij) általános képletű vegyületet oxidálunk – az (Ij) és (Ii) általános képletekben
- R¹, R², R³ és R⁴ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R⁵ és R⁶ azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- A⁸ jelentése vegyértékkötés, A¹ csoport vagy egy (7) általános képletű csoport;
- A¹ jelentése rövid szénláncú alkilencsoport vagy hidroxil-(rövid szénláncú alkilén)-csoport;
- A³ jelentése vegyértékkötés, adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozó rövid szénláncú alkilencsoport, ahol a helyettesítők aminocsoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, vagy rövid szénláncú alkenilencsoport; és
- a (8) általános képlettel jelölt csoport egy nitrogéntartalmú monociklusos heteroaromás csoport, amely adott esetben egy benzolgyűrűvel kondenzált lehet, vagy egy nitrogéntartalmú biciklusos heteroaromás csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordoz, amelyek jelentése halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, oxocsoport, karbamoilcsoport, mono(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport és di(rövid szénláncú alkil)-amino-karbonil-csoport; azzal a megkötéssel, hogy ha A⁸ jelentése A¹ és A¹ jelentése helyettesítő nélküli rövid szénláncú alkilencsoport, akkor az R¹, R², R³ és R⁴ helyettesítők közül legalább egynek a jelentése hidrogénatomtól, halogénatomtól vagy rövid szénláncú alkilcsoporttól eltérő.
16. Eljárás az (Ik) általános képletű benzoxazinszármazékok vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (IV) általános képletű, nitrogénjén szabad benzoxazinszármazékot egy (XII) általános képletű dihalogéniddel vagy diketonnal reagáltatunk – az (Ik), (IV) és (XII) általános képletekben

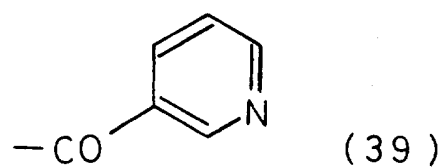
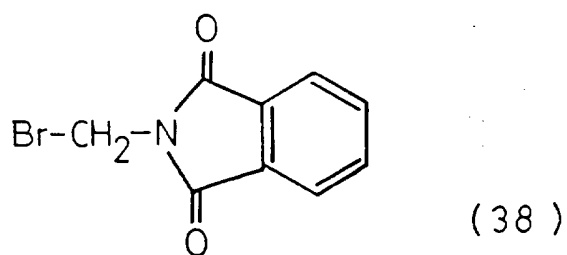
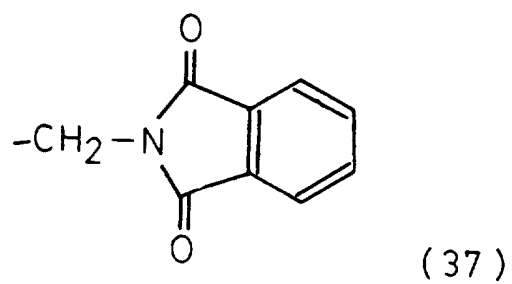
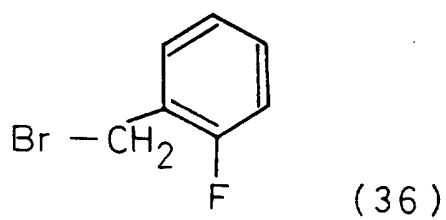
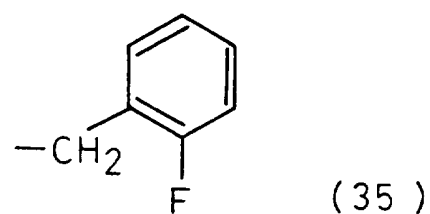
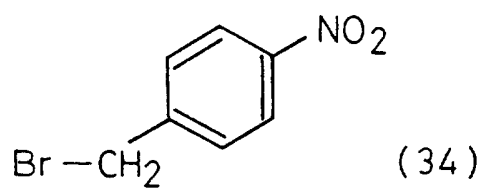
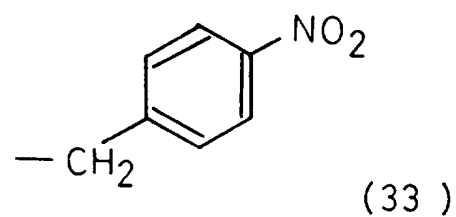
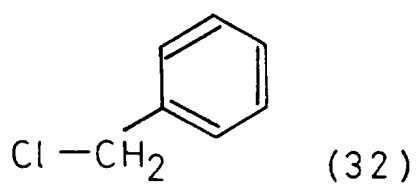
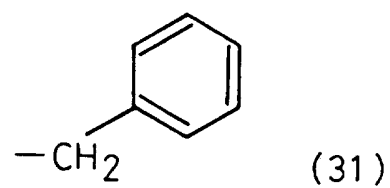
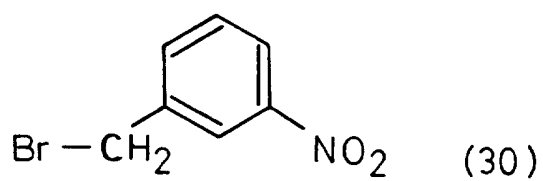
- R^1 , R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport, cianocsoport, nitrocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R^5 és R^6 azonosak vagy különbözőek, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- Y^2 jelentése halogénatom vagy Y^3 helyettesítővel együtt egy karbonilcsoport oxigénatomját képezik;
- Y^3 jelentése halogénatom vagy az Y^2 helyettesítővel együtt egy karbonilcsoport oxigénatomja, vagy Y^4 halogénatom jelentése esetén egy hidrogénatom; és
- Y^4 jelentése hidrogénatom, ha Y^2 és Y^3 mindegyike halogénatom, vagy együtt karbonilcsoport oxigénatomját alkotják, vagy Y^4 jelentése halogénatom, ha Y^2 jelentése halogénatom és Y^3 jelentése hidrogénatom;
- R^{14} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport;
- R^{15} és R^{16} együtt rövid szénláncú alkilén- o-fenilén-csoportot vagy karbonilcsoportot (Y^2 halogénatom jelentése esetén) alkotva gyűrűt képez.

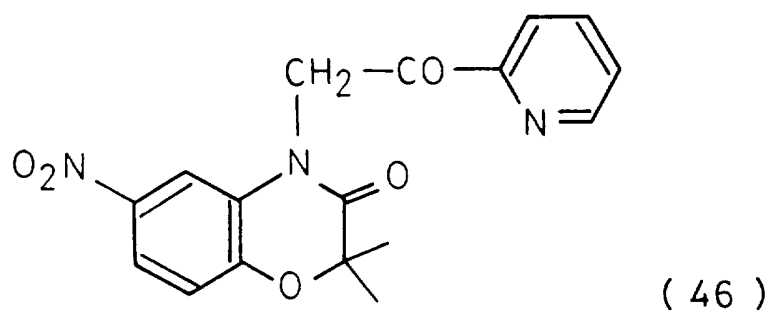
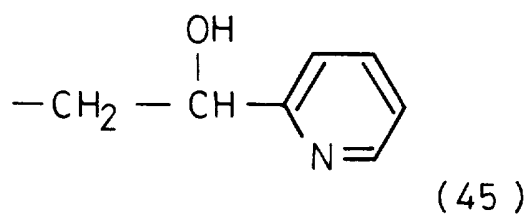
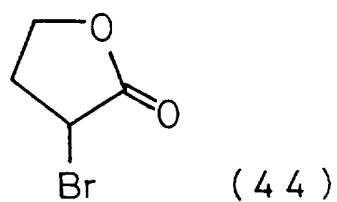
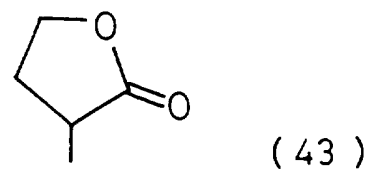
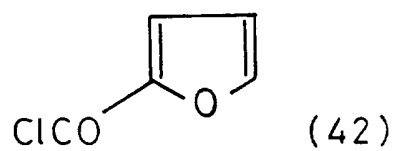
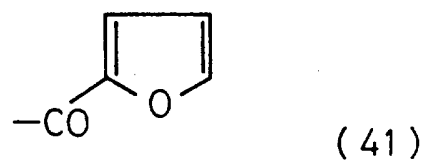
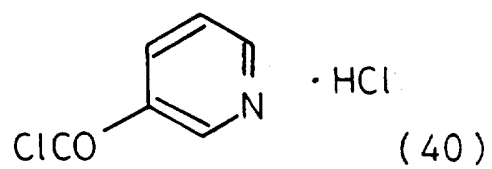


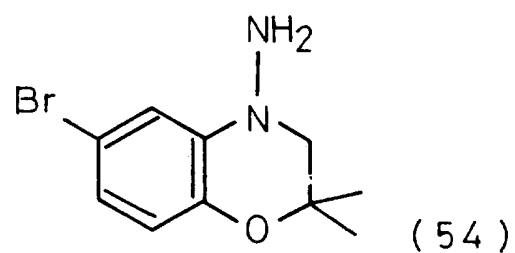
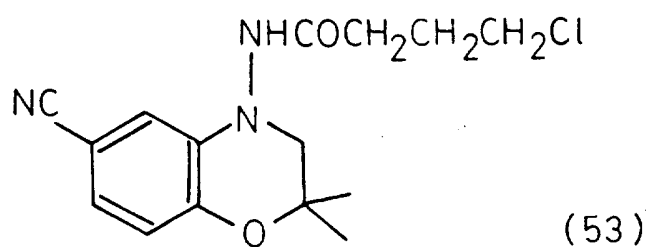
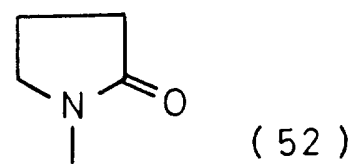
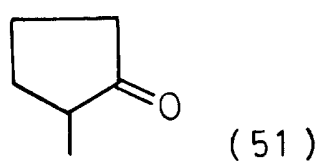
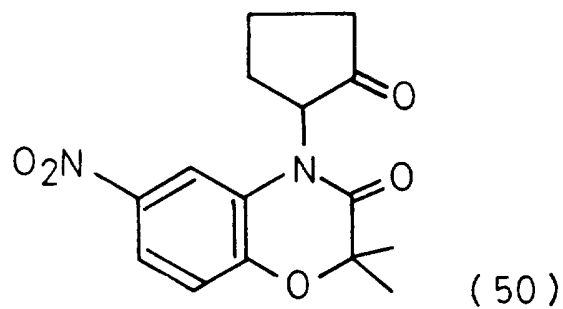
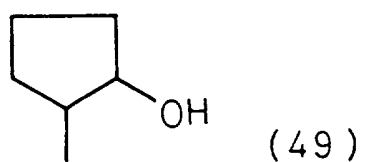
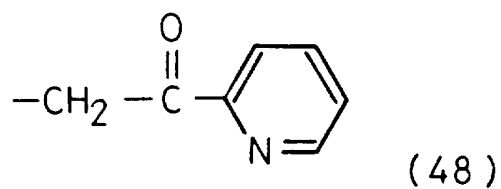
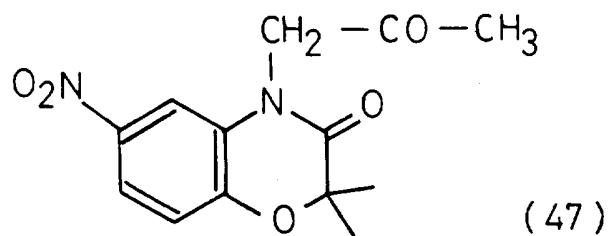


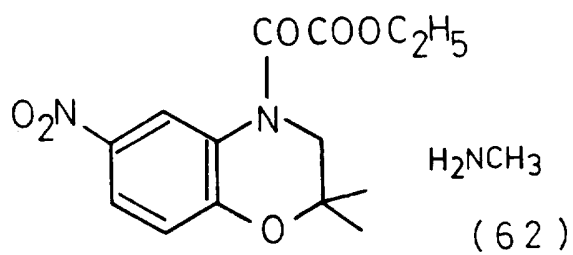
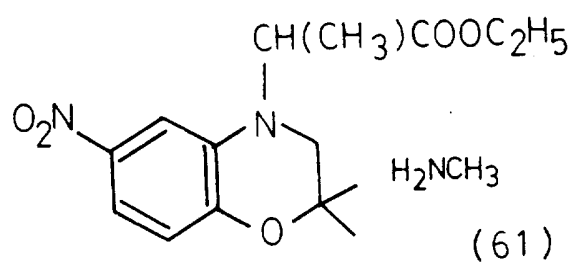
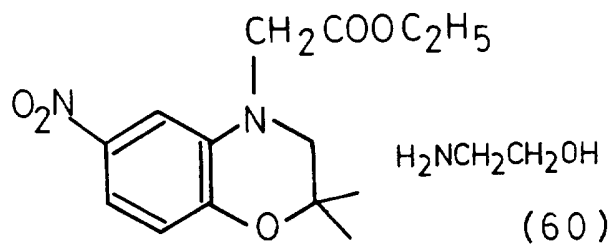
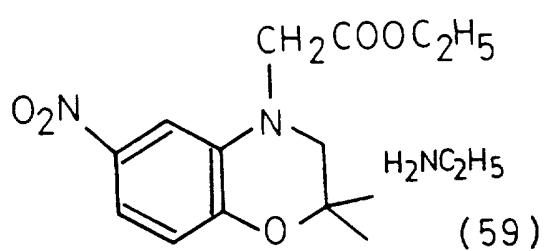
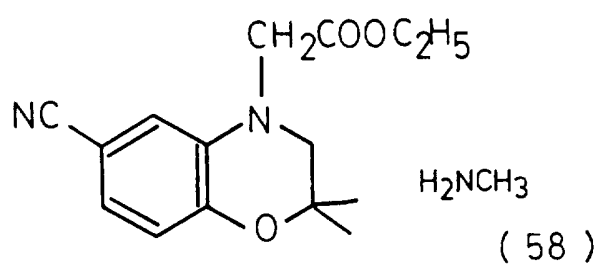
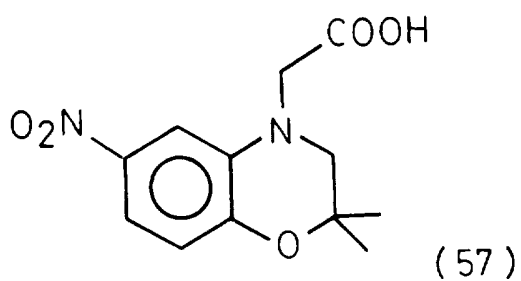
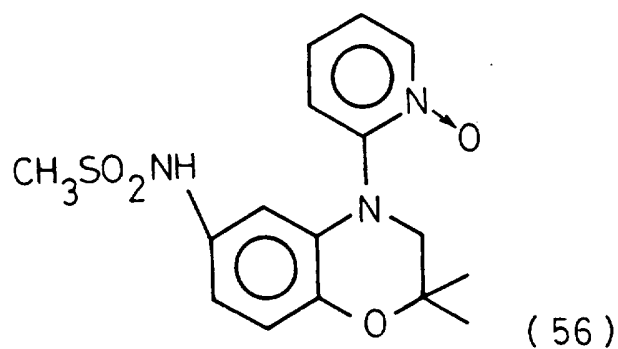
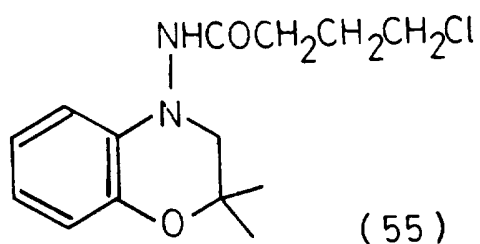


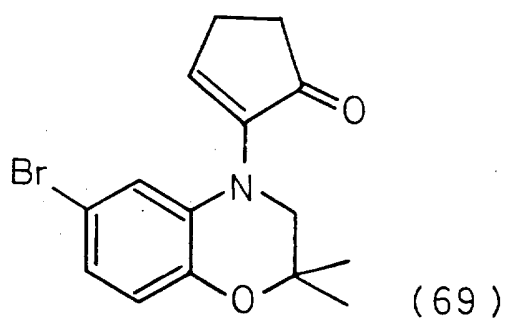
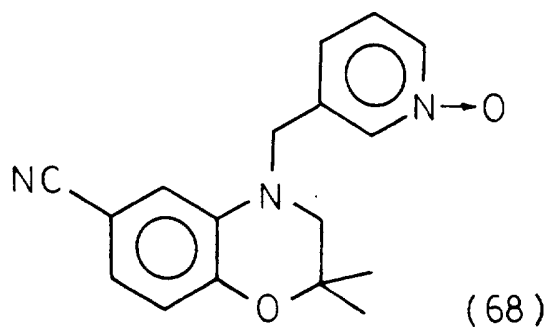
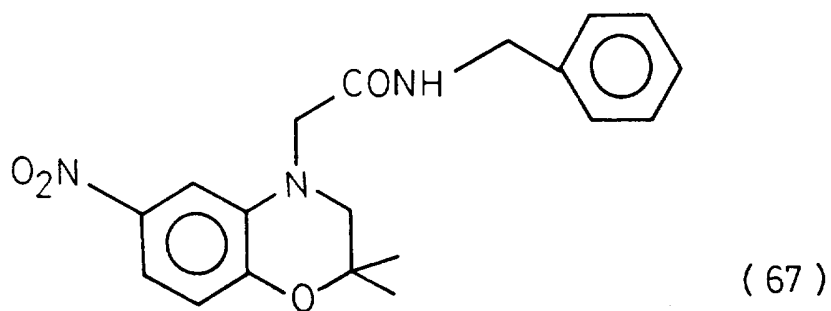
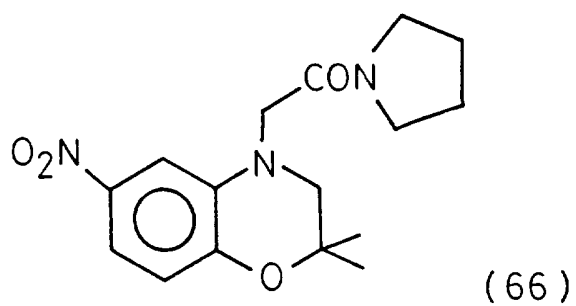
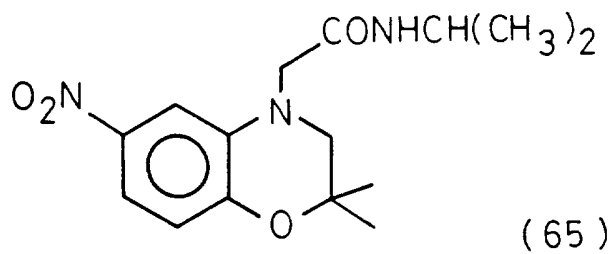
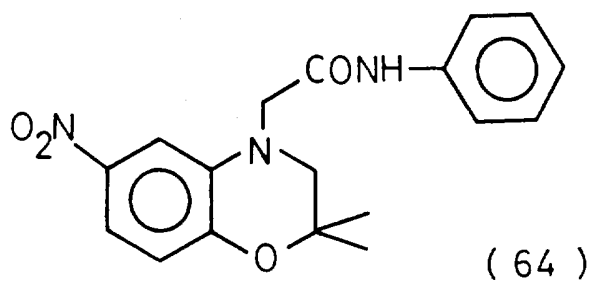
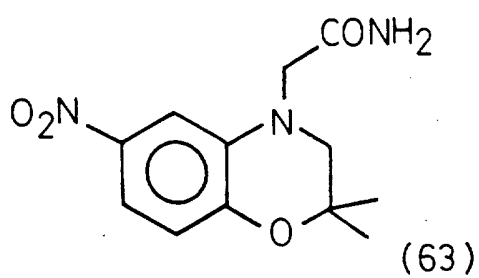


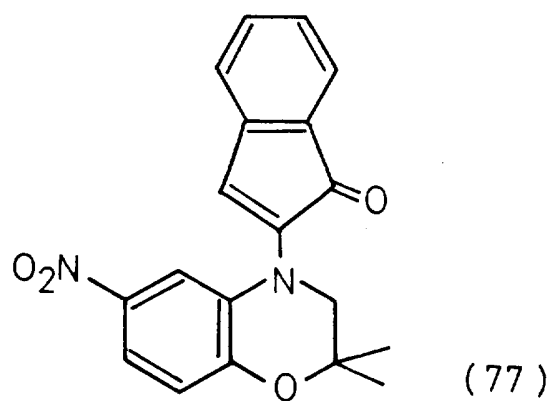
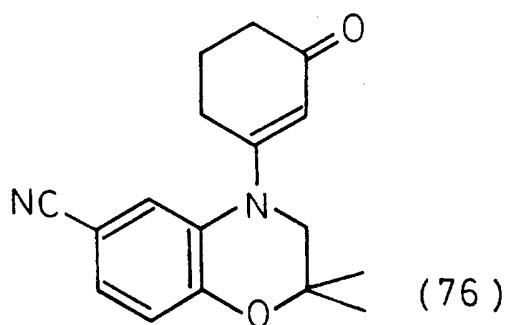
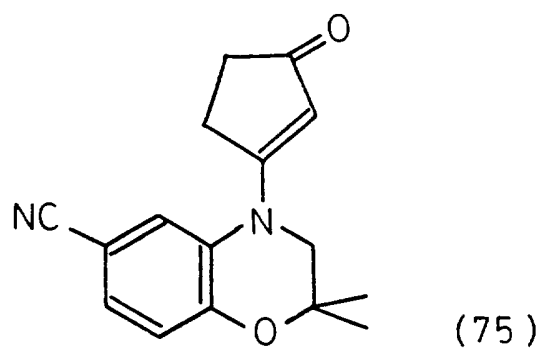
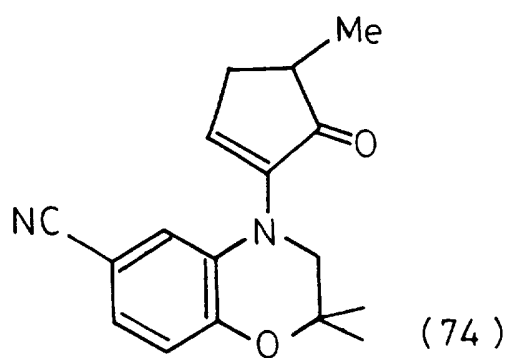
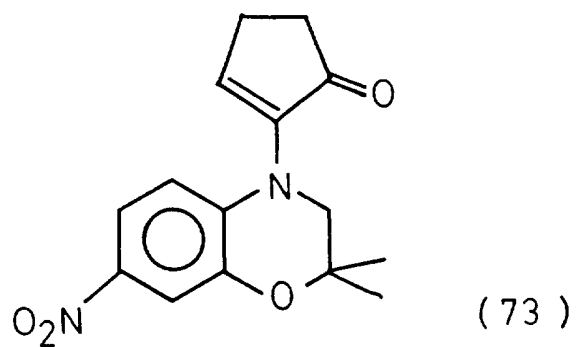
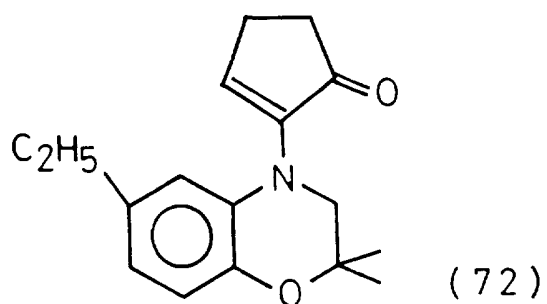
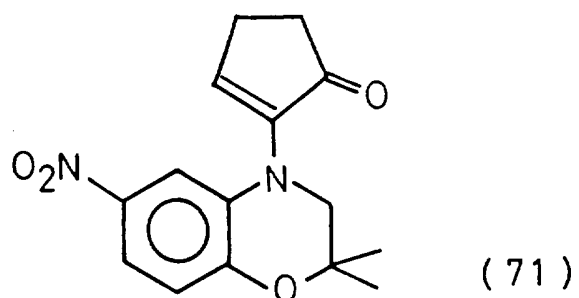
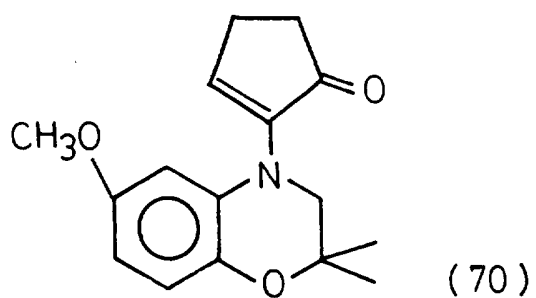


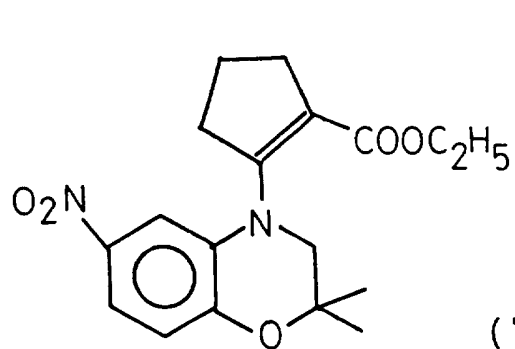




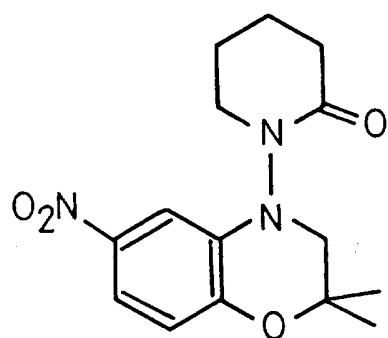




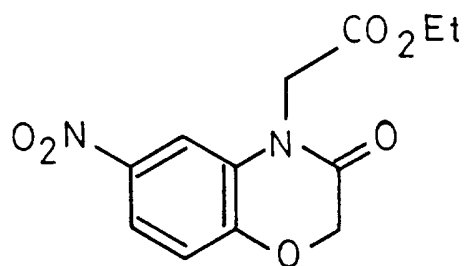




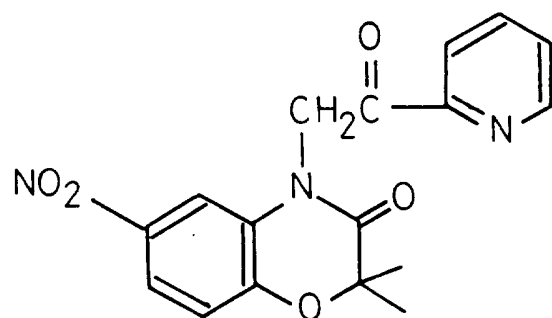
(78)



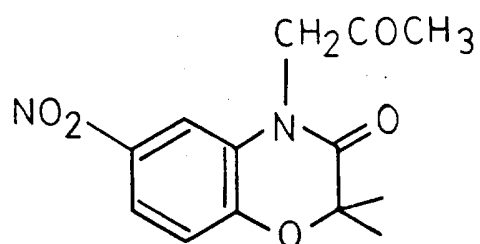
(79)



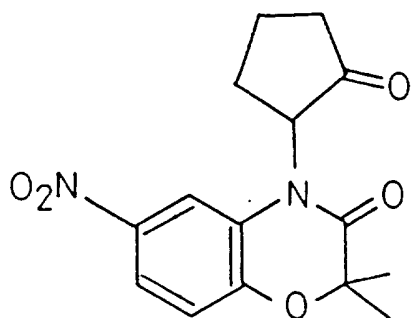
(80)



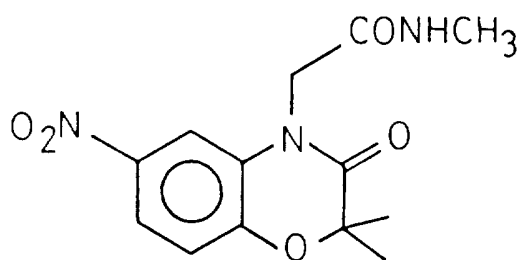
(81)



(82)

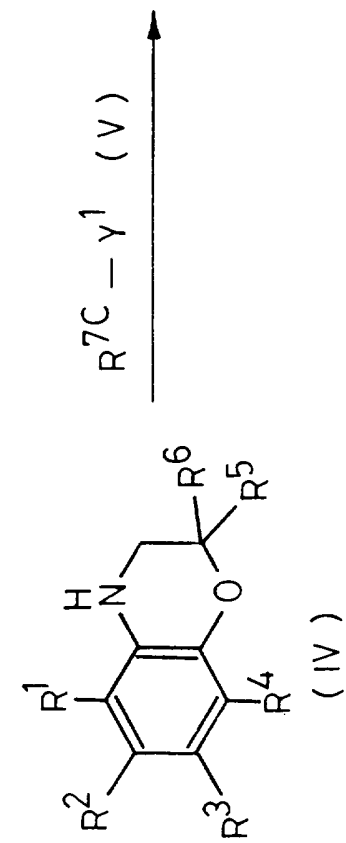


(83)

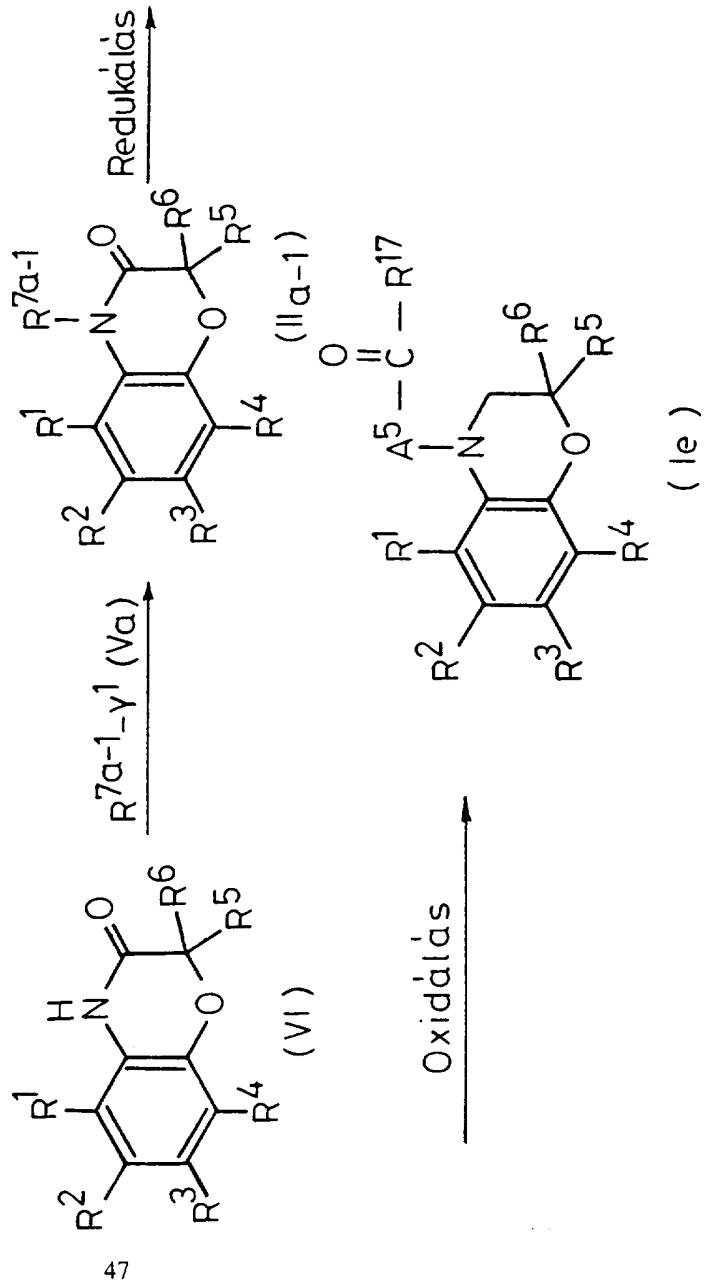


(84)

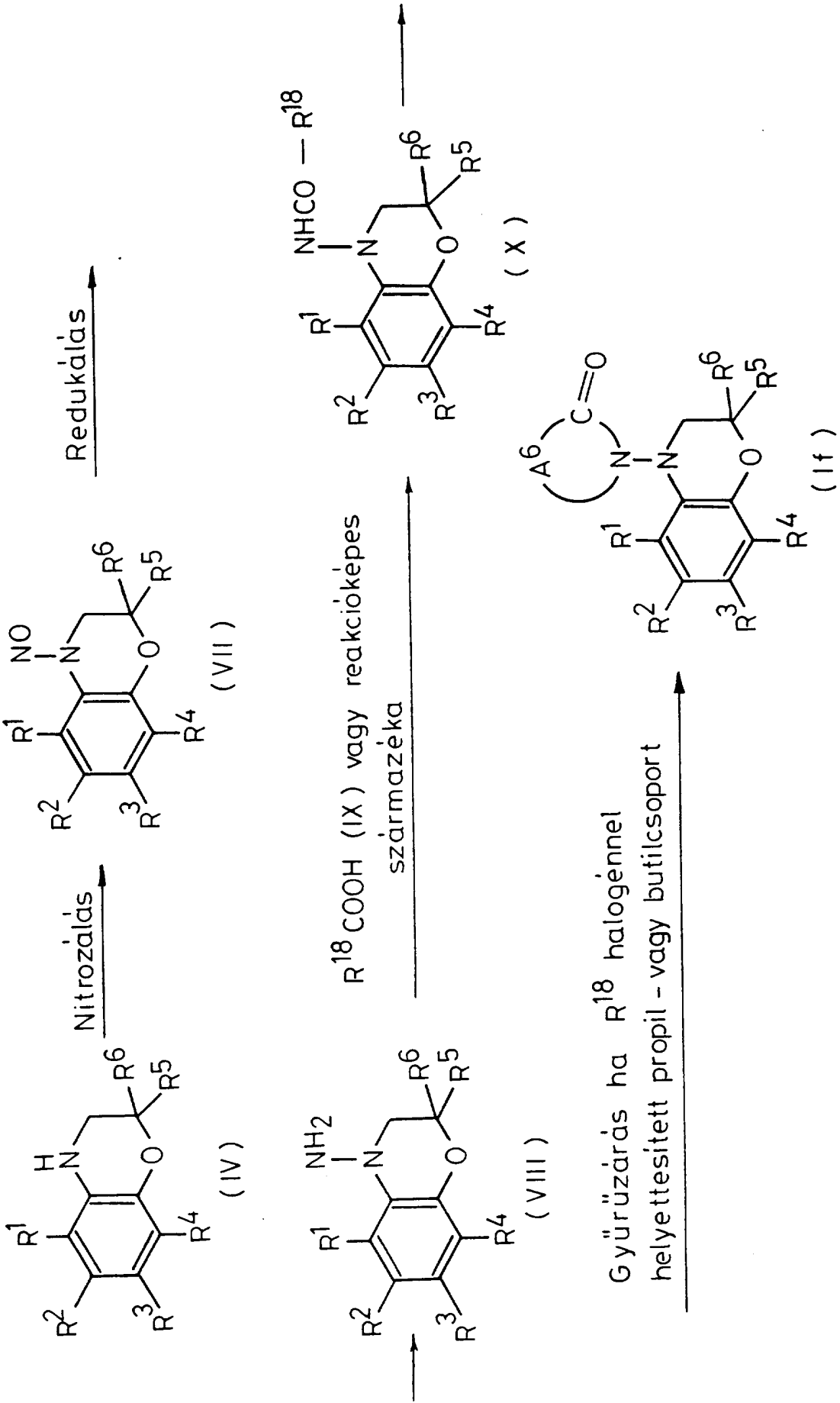
1. Reakcióvázlat



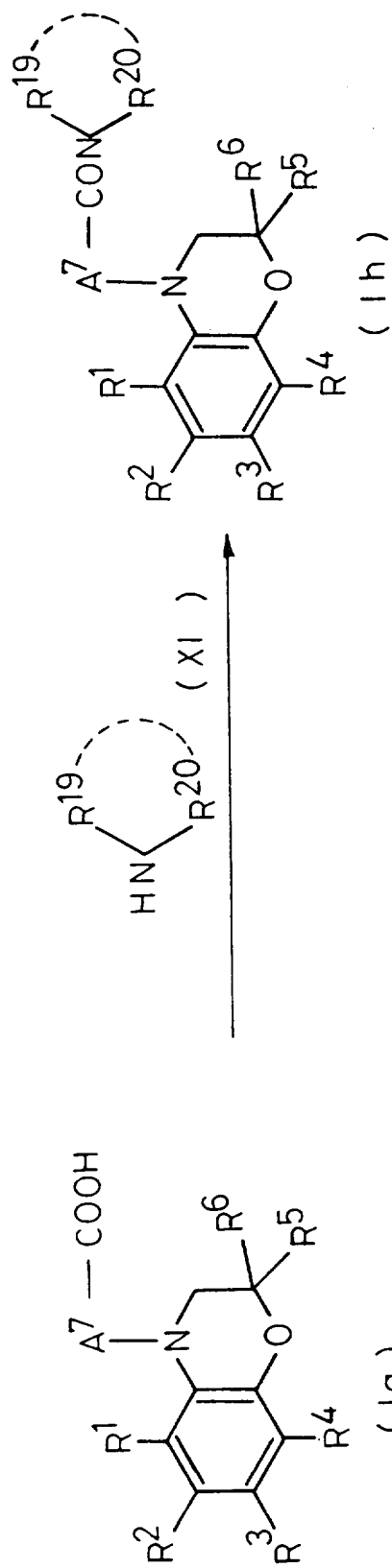
2. Reakcióvázlat



3. Reakcióvázlat

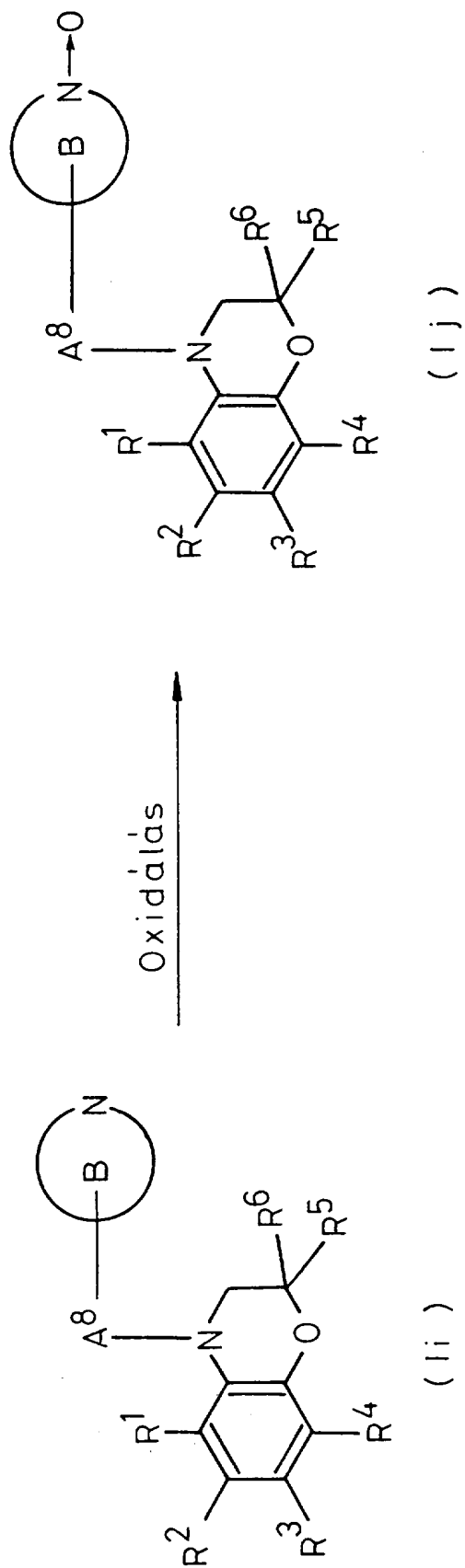


4. Reakcióvázlat

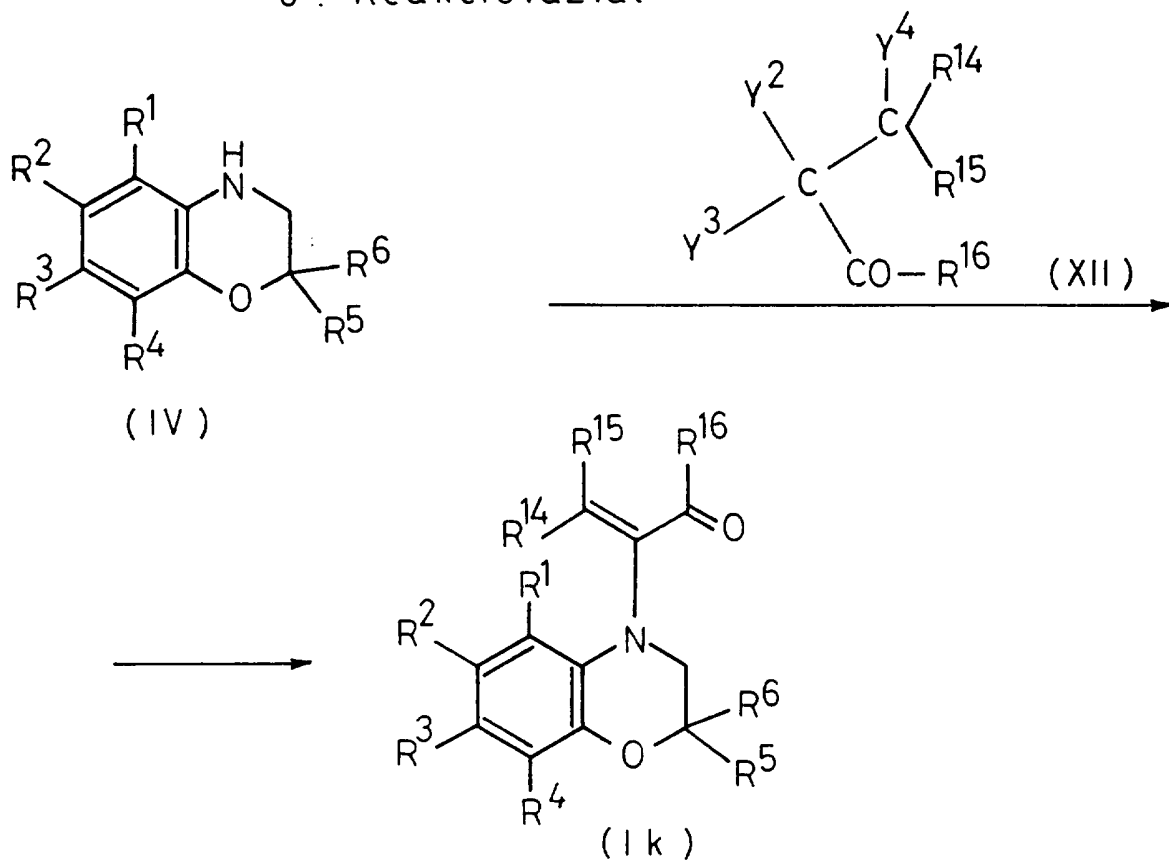


vagy reakcióképes származéka

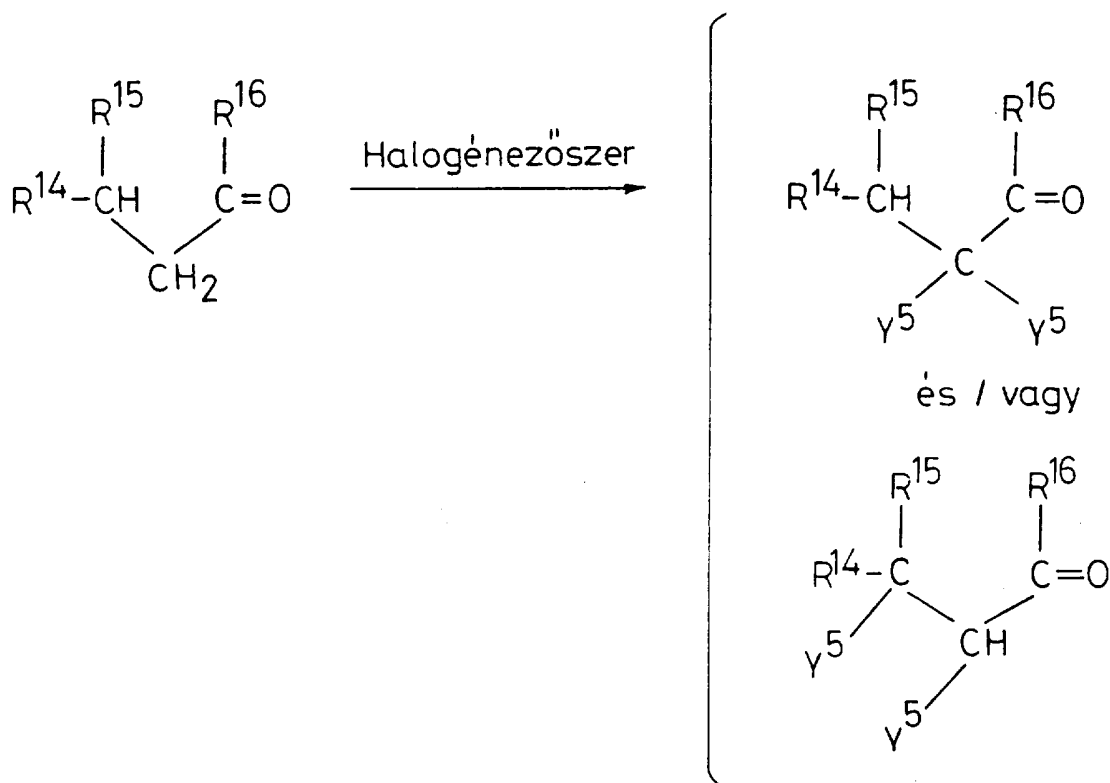
5. Reakcióvázlat



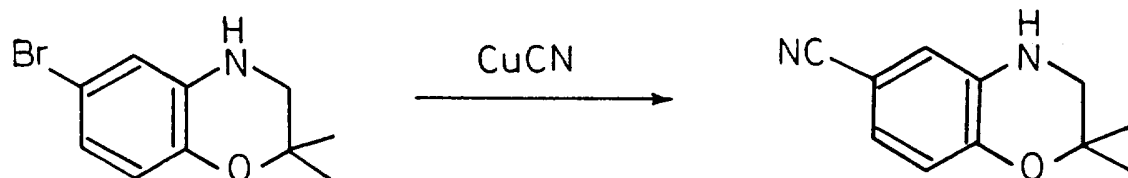
6. Reakcióvázlat



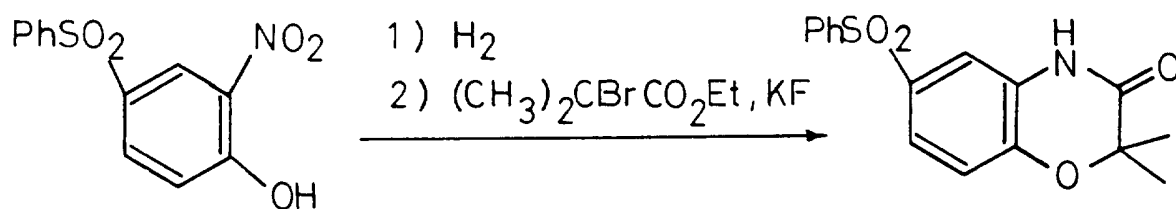
7. Reakcióvázlat



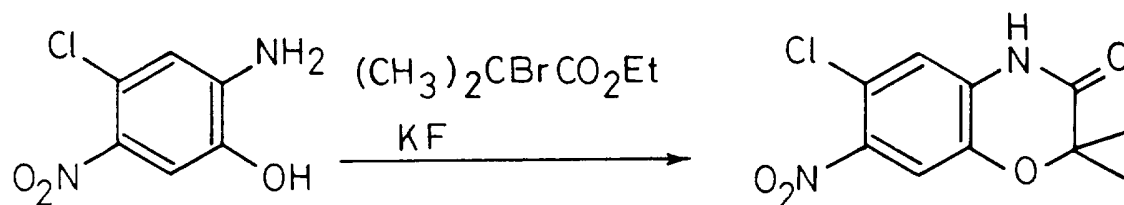
8 . Reakcióvázlat



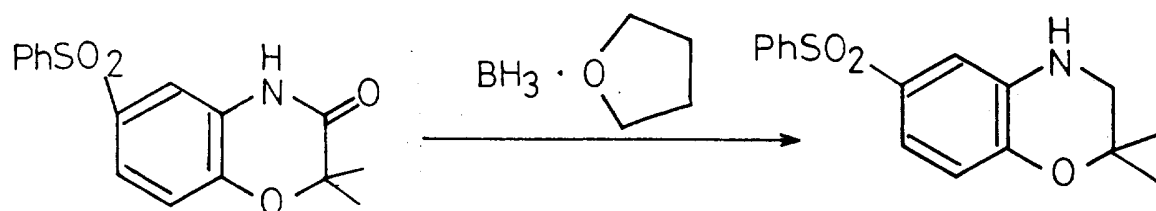
9 . Reakcióvázlat



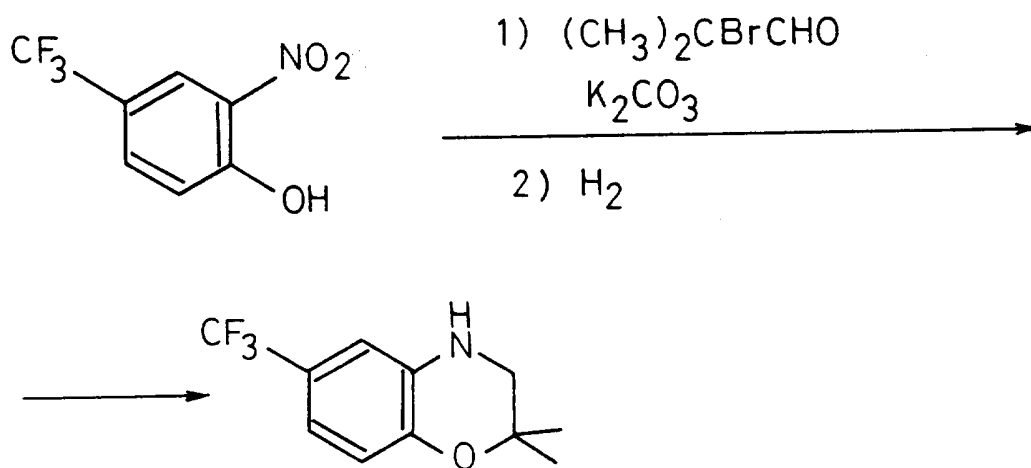
10 . Reakcióvázlat



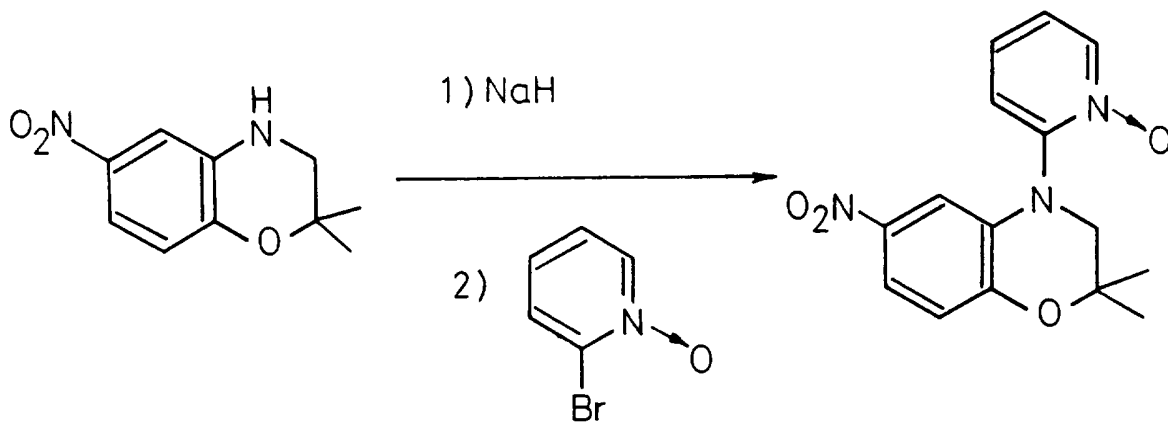
11 . Reakcióvázlat



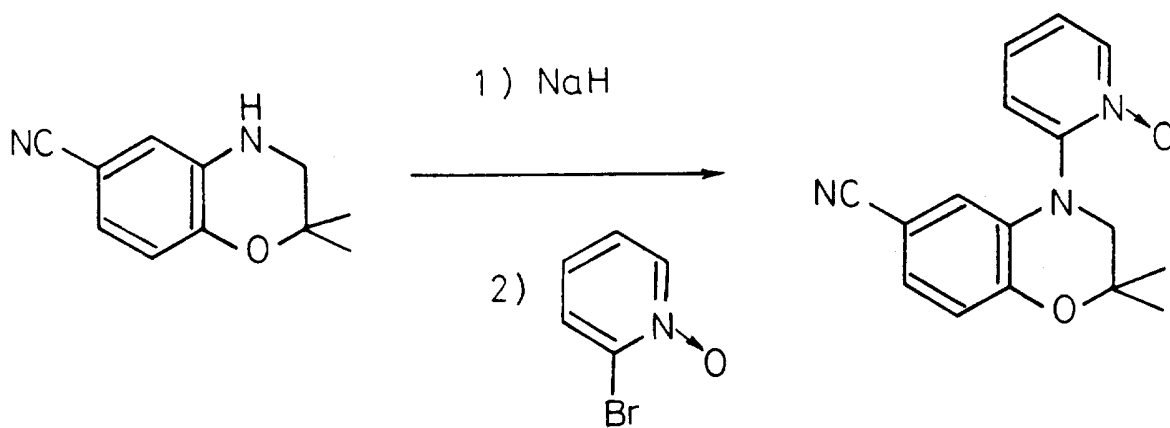
12. Reakcióvázlat



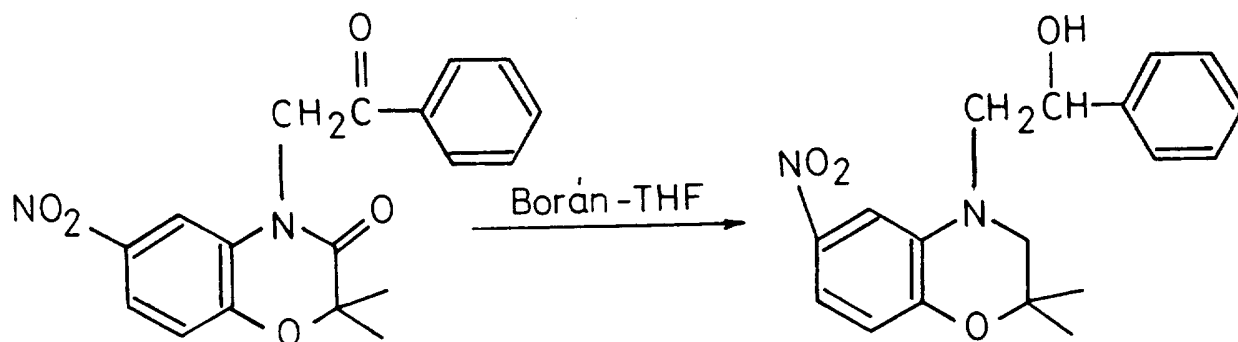
13. Reakcióvázlat



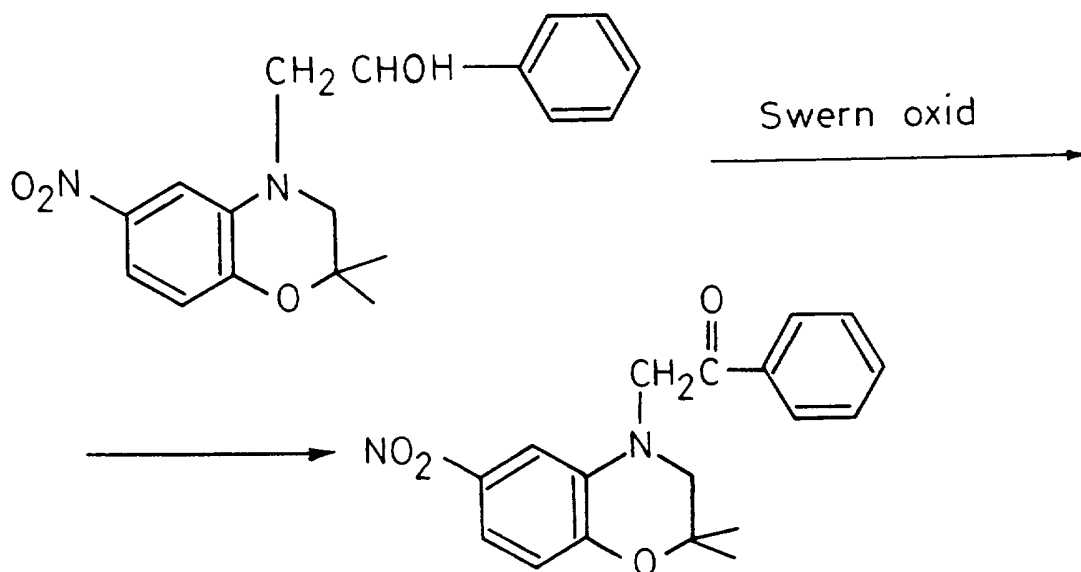
14. Reakcióvázlat



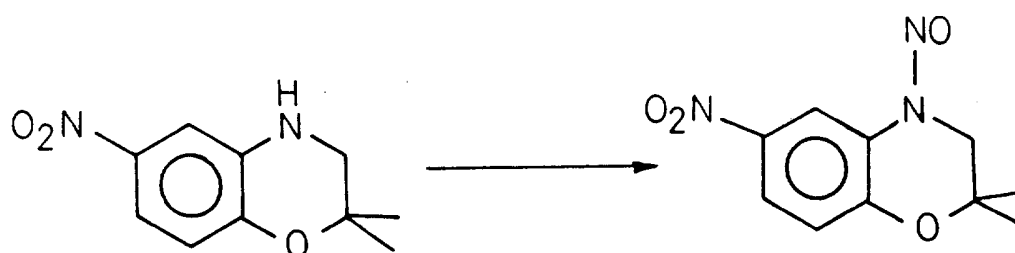
15. Reakcióvázlat



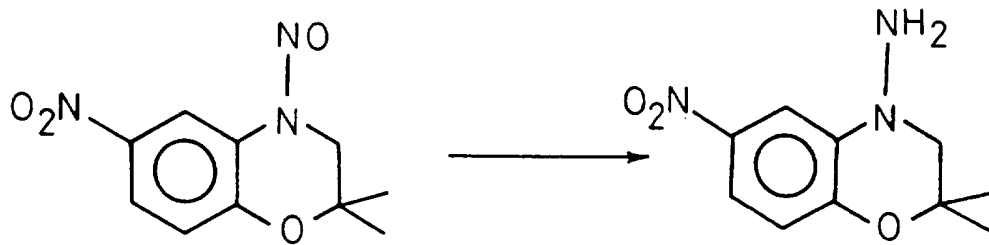
16. Reakcióvázlat



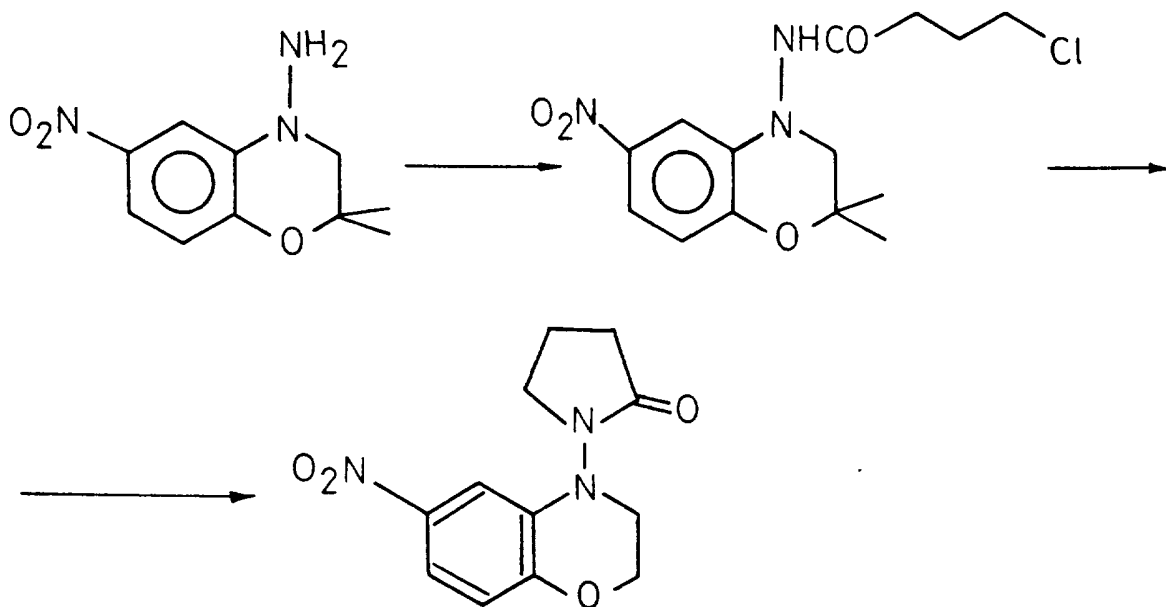
17. Reakcióvázlat



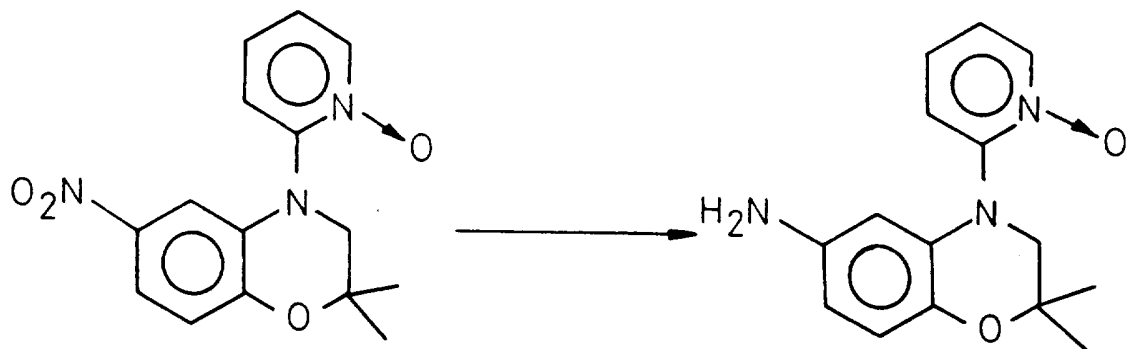
18 . Reakcióvázlat



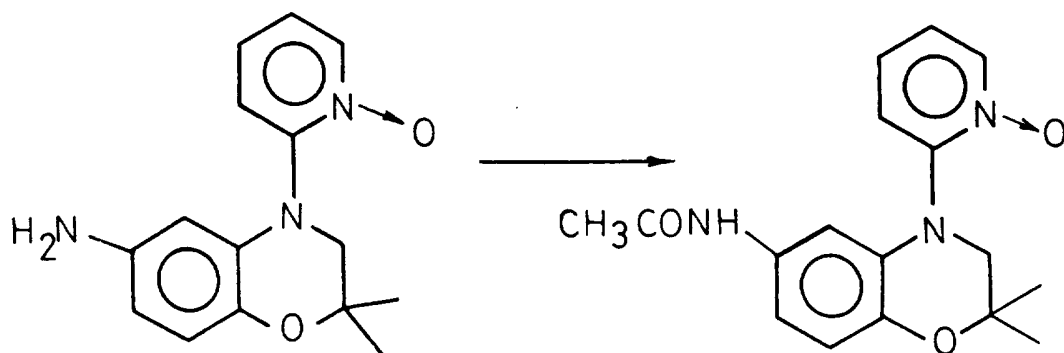
19 . Reakcióvázlat



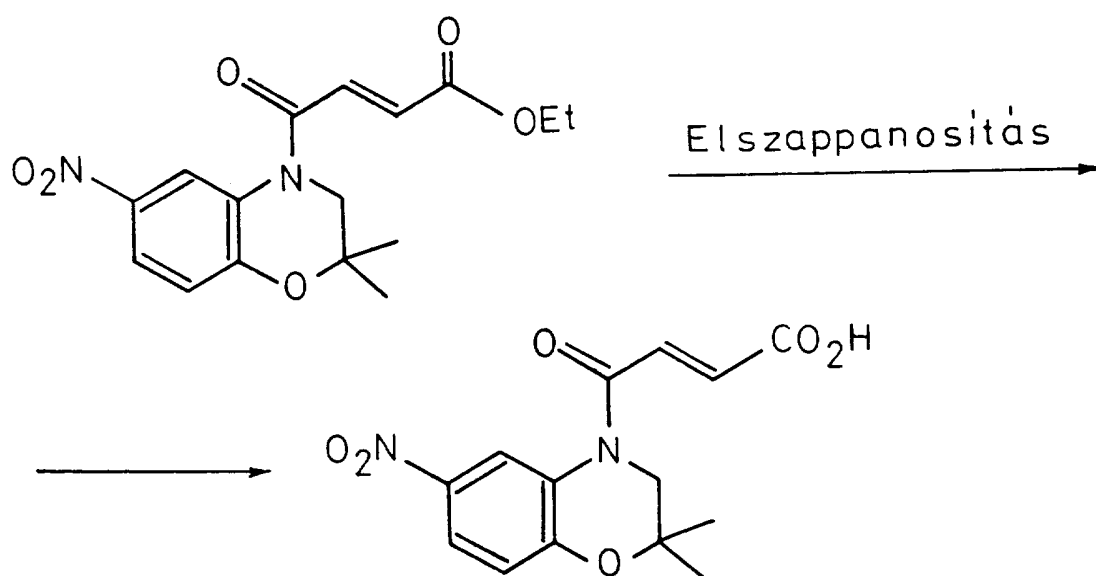
20 . Reakcióvázlat



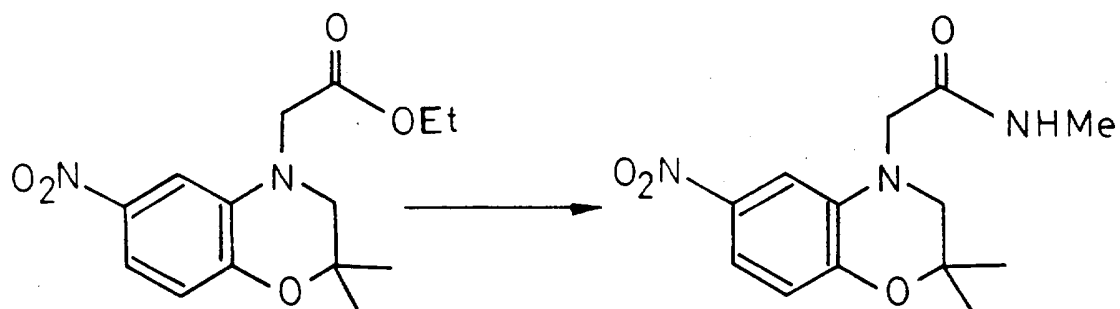
21. Reakcióvázlat



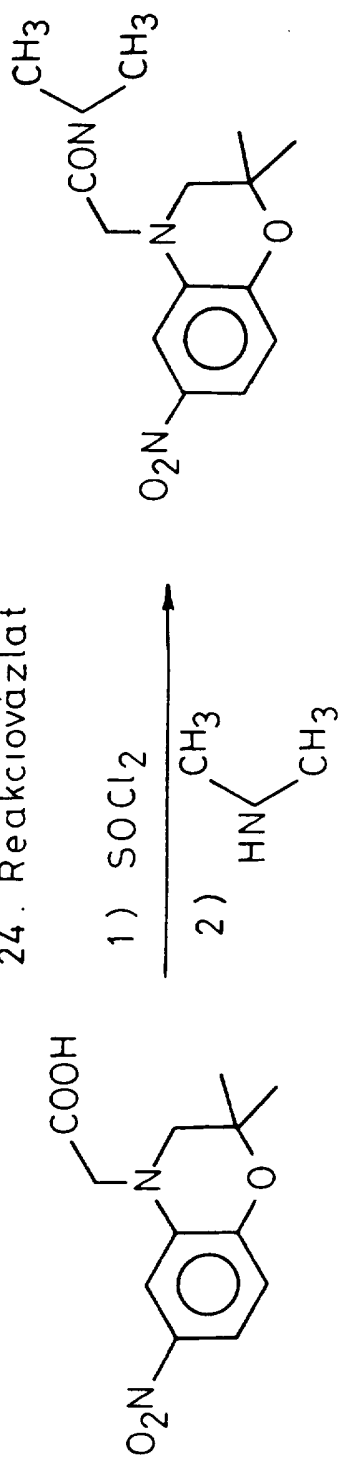
22. Reakcióvázlat



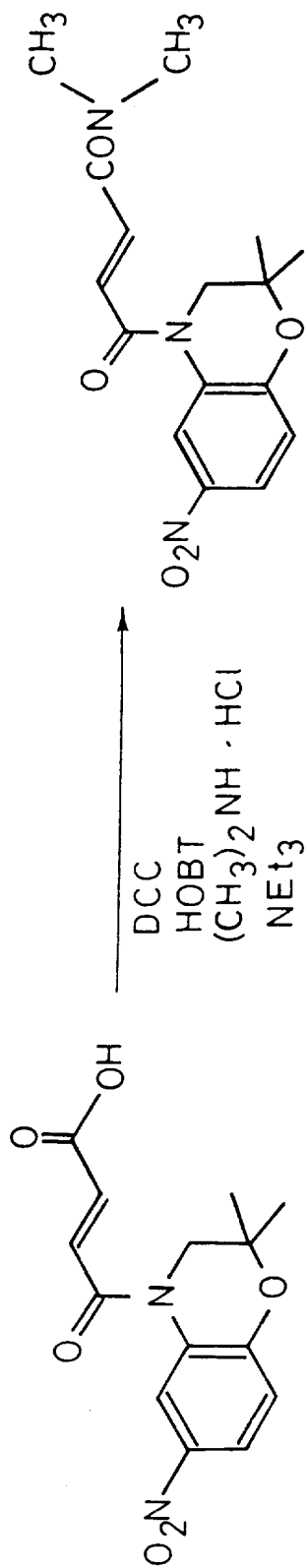
23. Reakcióvázlat



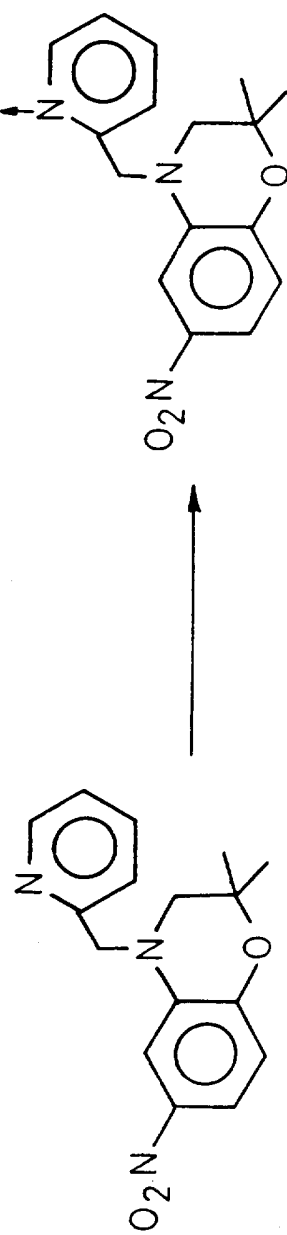
24. Reakcióvázlat



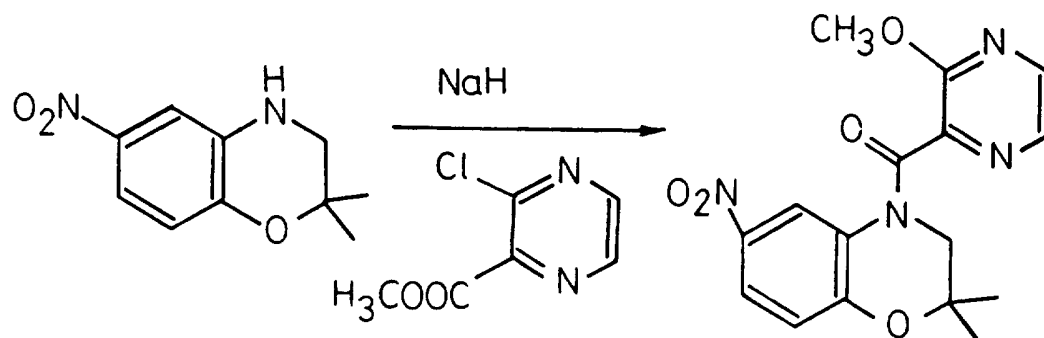
25. Reakcióvázlat



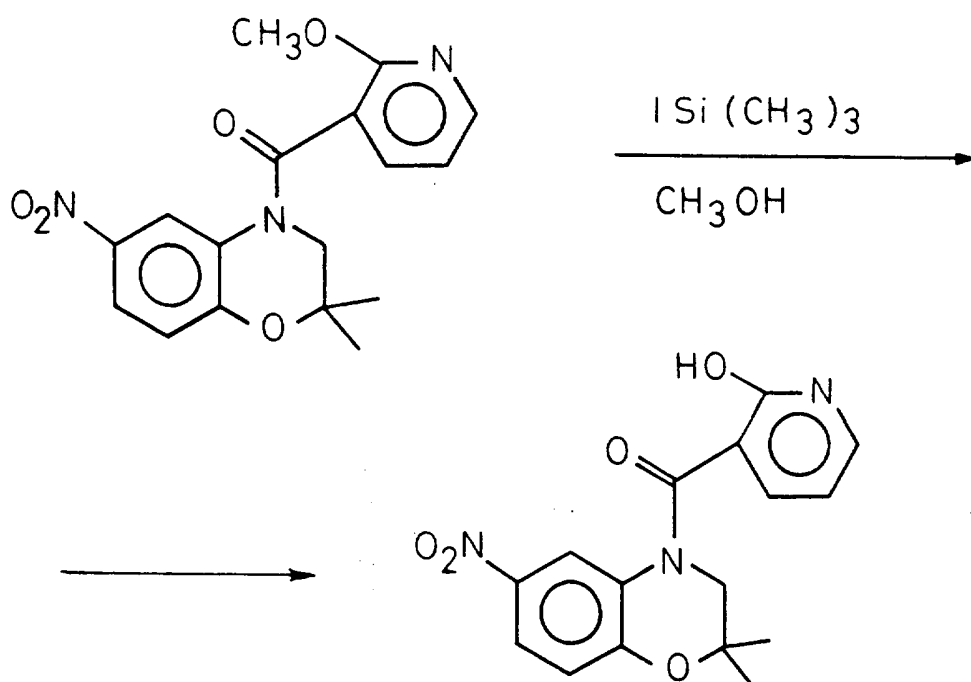
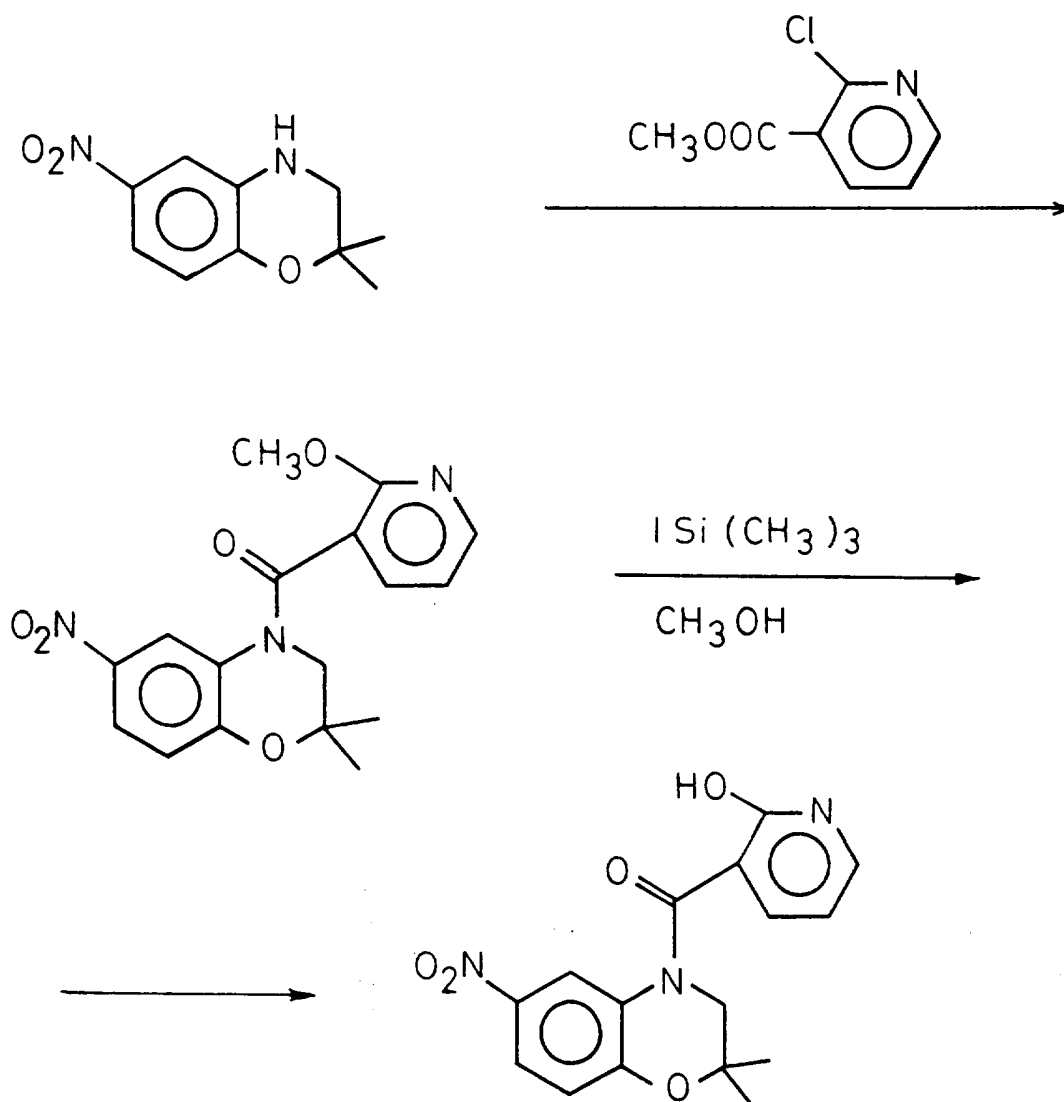
26. Reakcióvázlat



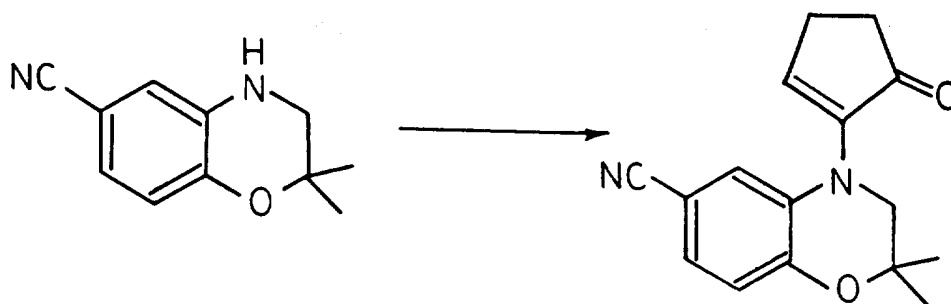
27 . Reakcióvázlat



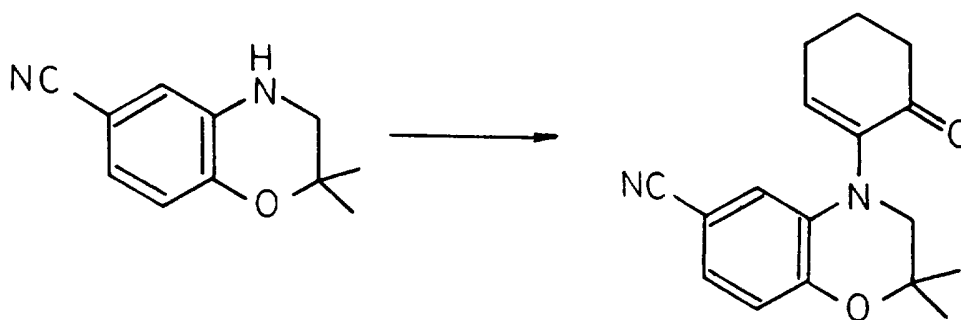
28 . Reakcióvázlat



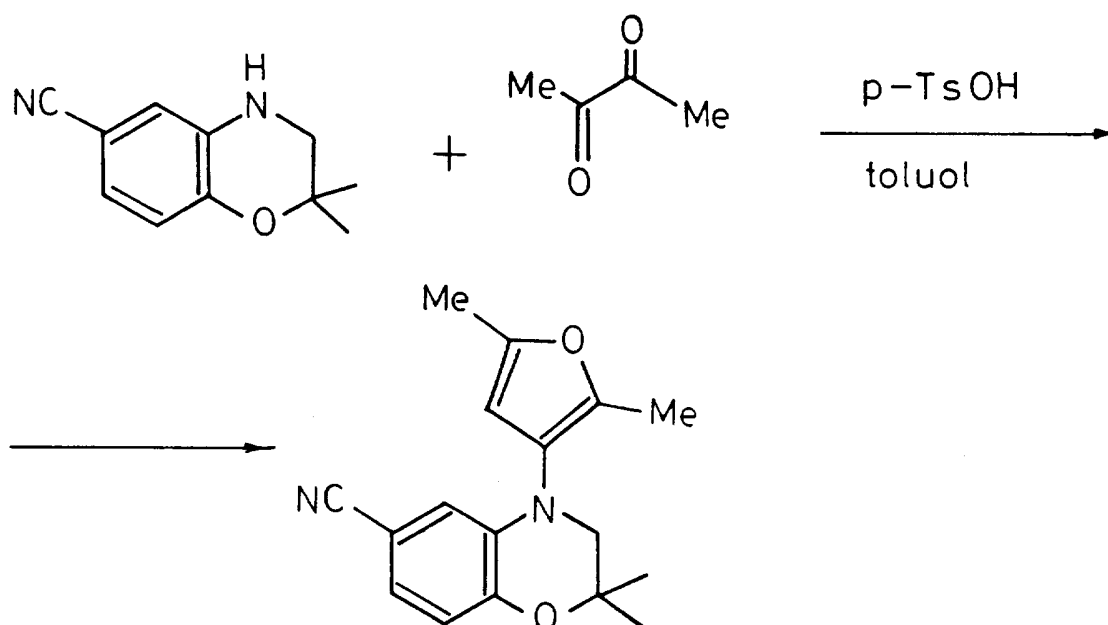
29 . Reakcióvázlat



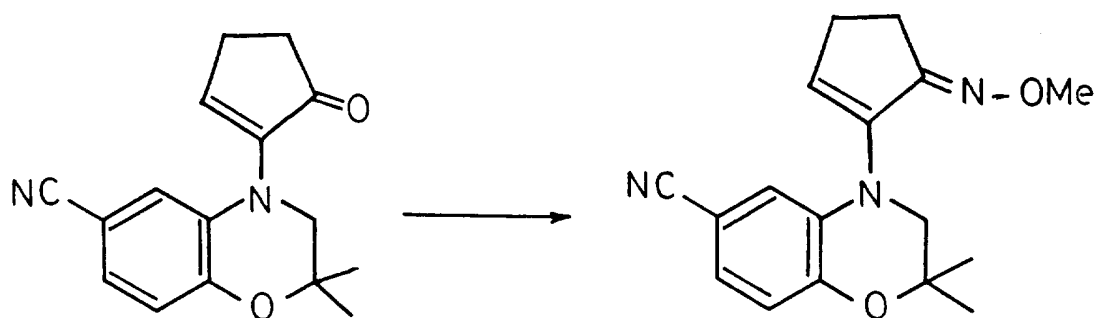
30 . Reakcióvázlat



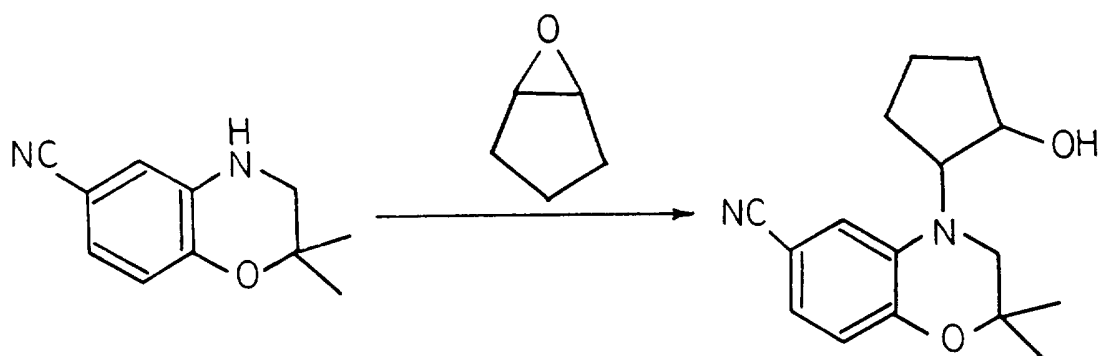
31 . Reakcióvázlat



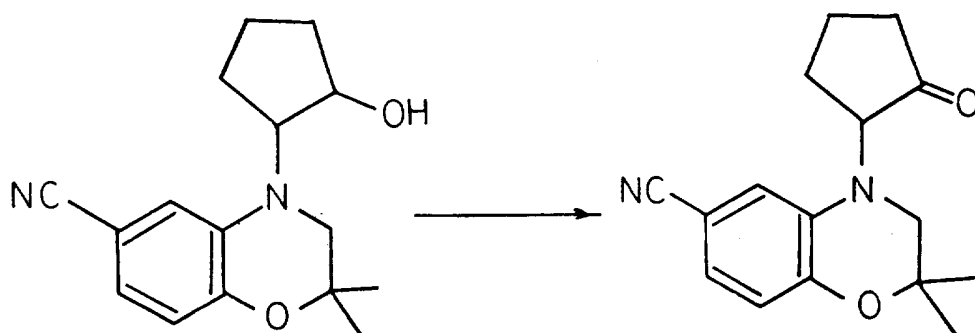
32. Reakcióvázlat



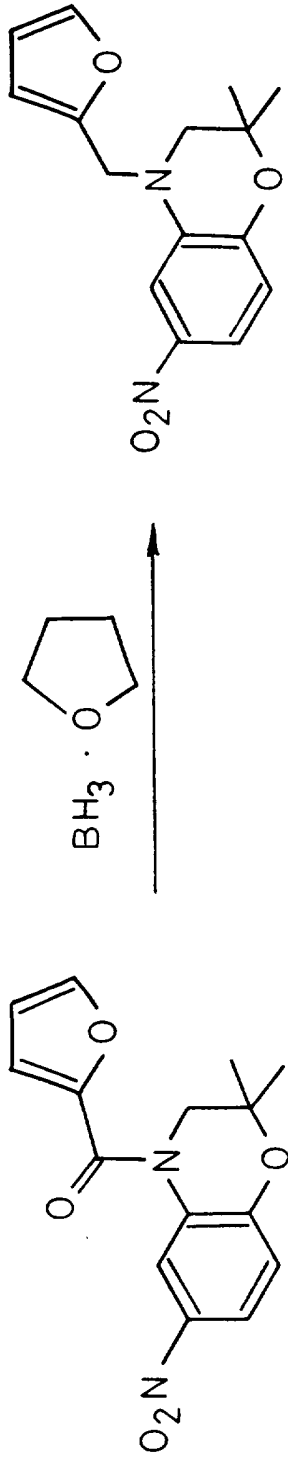
33. Reakcióvázlat



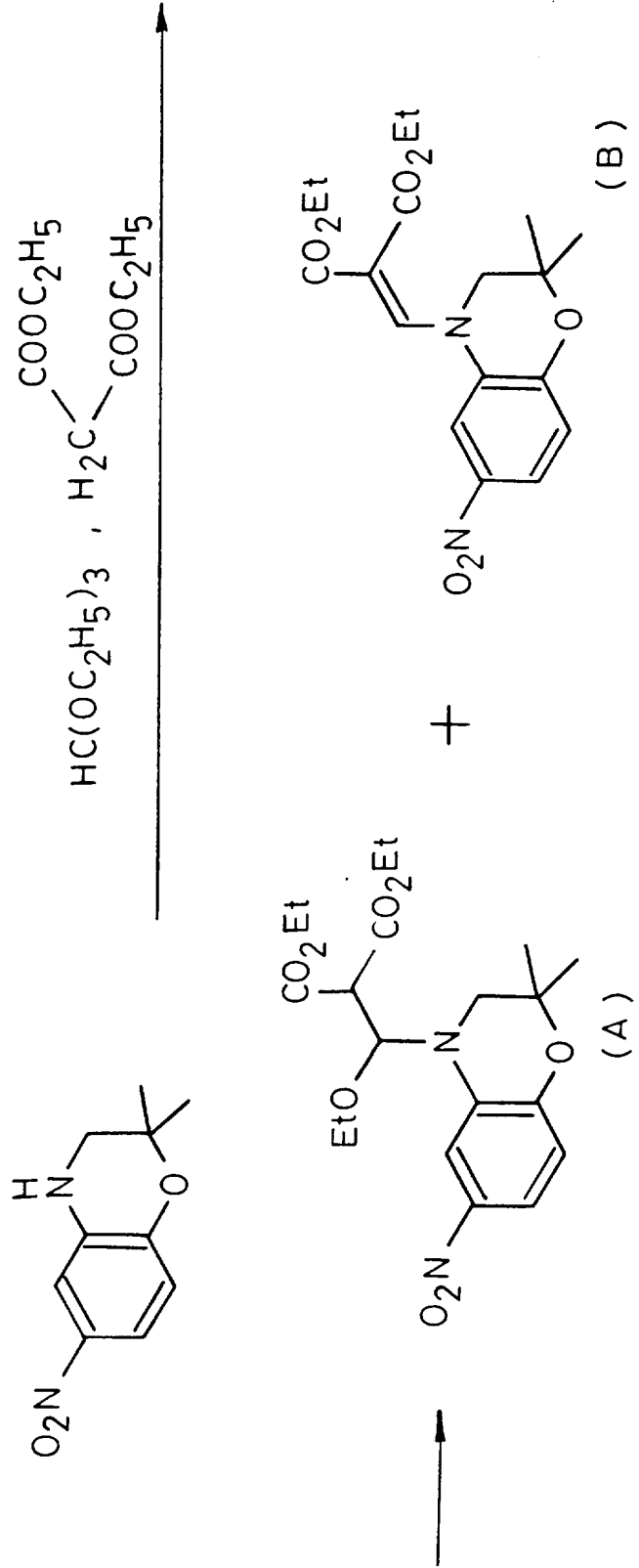
34. Reakcióvázlat



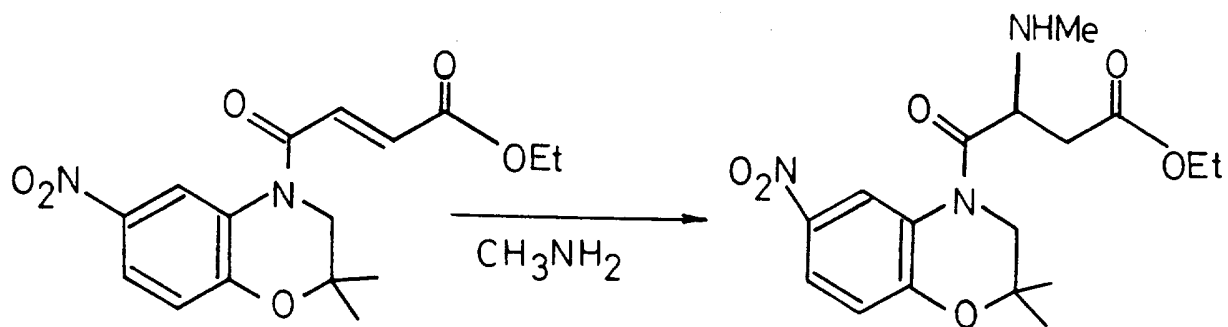
35 . Reakcióvázlat



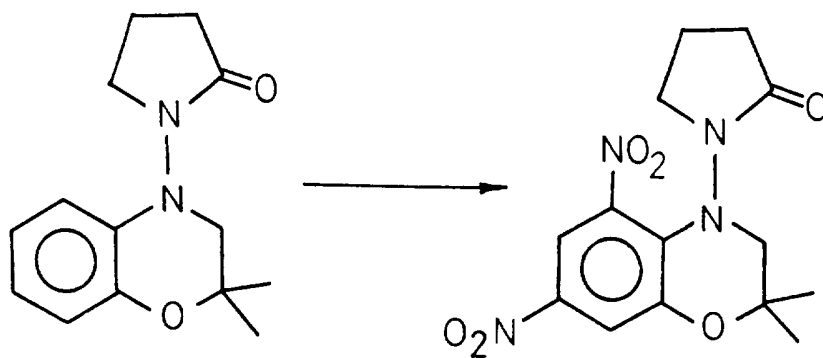
36 . Reakcióvázlat



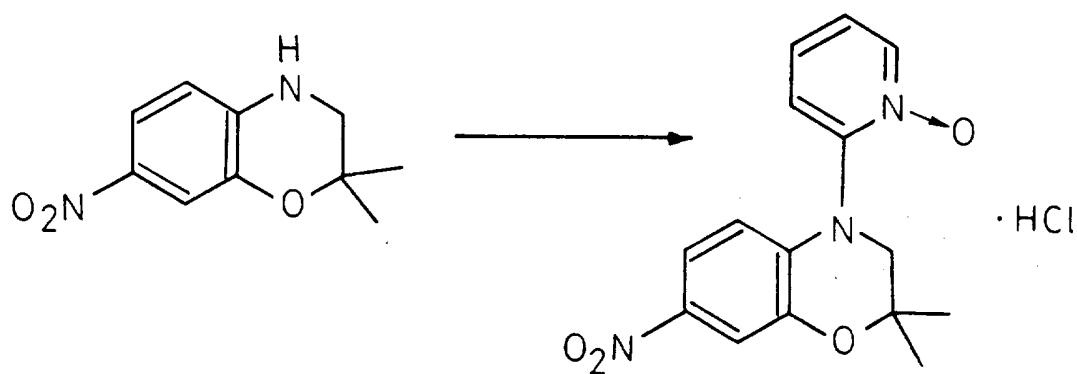
37 . Reakcióvázlat



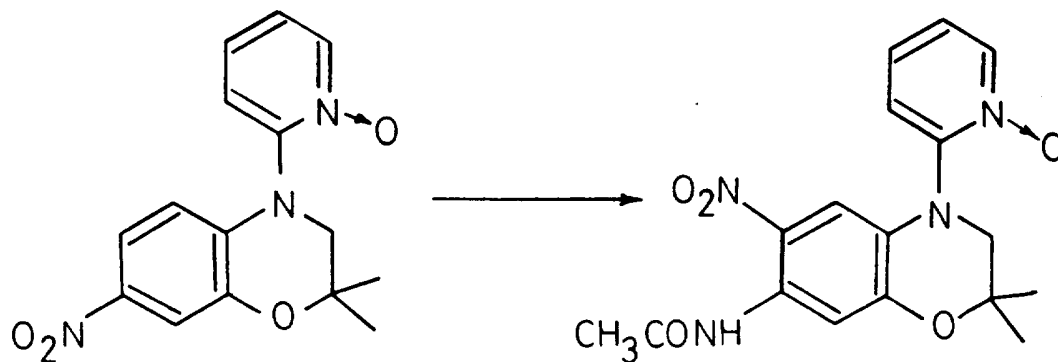
38 . Reakcióvázlat



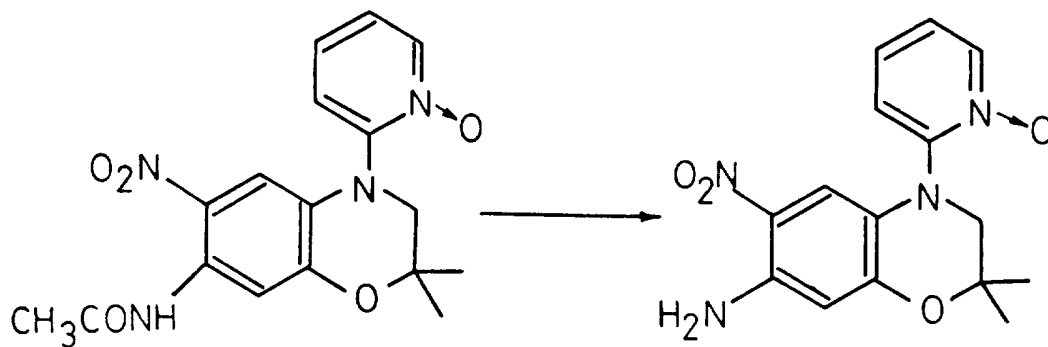
39 . Reakcióvázlat



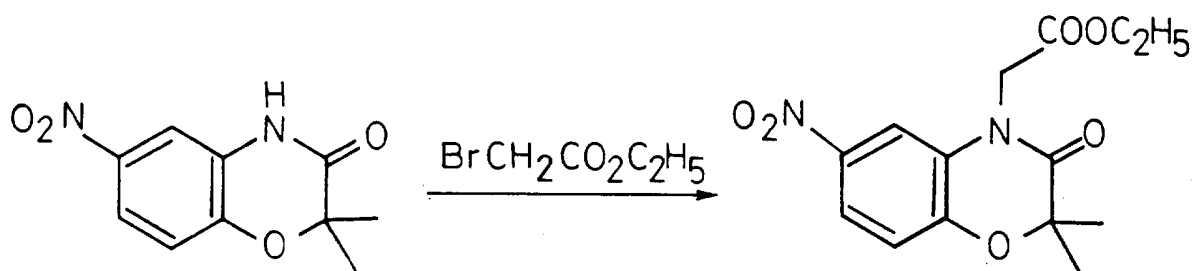
40. Reakcióvázlat



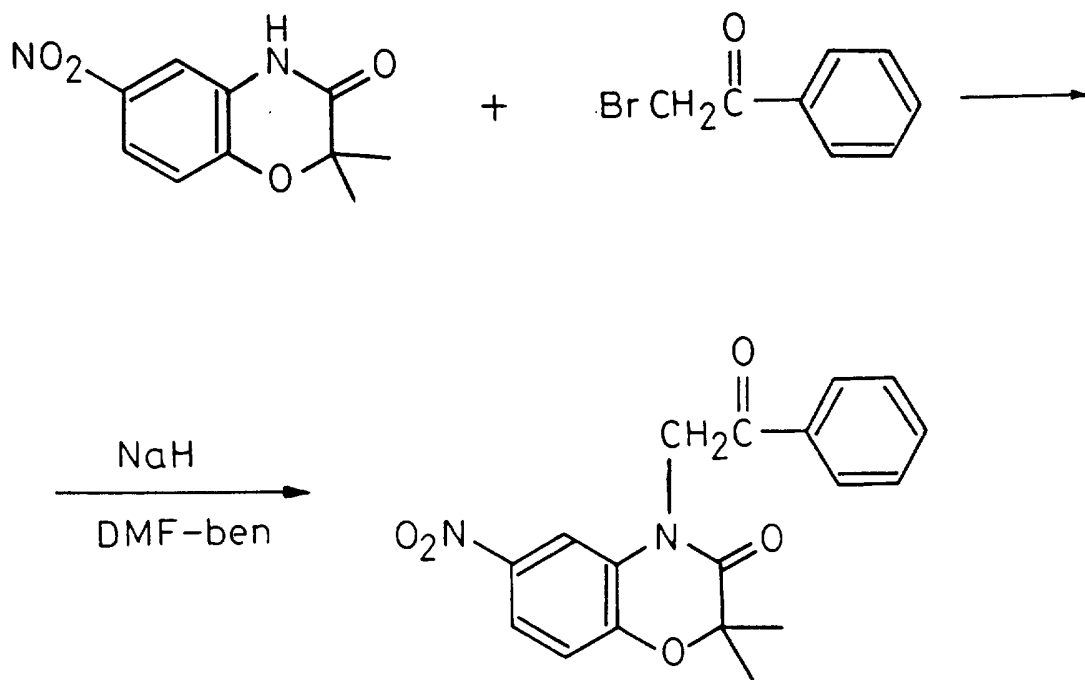
41. Reakcióvázlat



42. Reakcióvázlat



43 . Reakcióvázlat



44 . Reakcióvázlat

