

5655/89

50.294/BE

K i v o n a t

Eljárás 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-, illetve tiazin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

Rhone-Poulenc Santé, Antony, Franciaország

A bejelentés napja: 1989. 11.02.

Elsőbbsége: 1988. 11.03. (88 14322)

Franciaország

-54127-

A találmány kolecisztookinin-antagonista hatású (I) általános képletű vegyületek valamint e vegyületek ásványi vagy szerves savval addíciós sóinak és e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik.

A képletben

- R_1 jelentése 2-indolil-csoport, 2-tienil-csoport, 3-furil-csoport, naftilcsoport, fenilcsoport, vagy egy vagy két halogénatommal vagy egy alkoxycsoporttal, alkilcsoporttal, nitrocsoporttal, acil-amino-csoporttal, alkil-tio-csoporttal, acilcsoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, morfolinocsoporttal, piperidinocsoporttal, aminocsoporttal, mono-alkil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-csoporttal, ahol az alkilcsoportok azonosak vagy eltérőek, vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- R_2 jelentése fenilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, egy vagy két alkilcsoporttal, egy alkoxycsoporttal, nitrocsoporttal, trifluor-metilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport, és

X	jelentése oxigénatom,
R ₃	jelentése fenilcsoport,
R ₄ , R ₅ és R ₆	jelentése hidrogénatom, vagy
R ₃ és R ₄	jelentése hidrogénatom,
R ₅	jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
R ₆	jelentése fenilcsoport vagy
R ₃ és R ₄	szubsztituensek közül az egyik jelentése metilcsoport, a másik jelentése hidrogénatom,
R ₅	jelentése hidrogénatom,
R ₆	jelentése fenilcsoport vagy
X	jelentése kénatom,
R ₃	jelentése fenilcsoport,
R ₄ , R ₅ és R ₆	jelentése hidrogénatom;

A fentiekben említett acil-, alkil- alkoxi-csoportok acil-, alkil- és alkoxi-része egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos csoportok.

Lehoczki

5655/89

S.B.C. & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda
1081 Budapest, Dalmáthy u. 10.
Telefon: 153-3733, 131-4200

4008

A

50.294/BF

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

COD 265/10, 279/06

413/04, 413/10, 413/12, 413/14

AGIK 31/535, 31/54

-54127-

Eljárás 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-, illetve -tiazin-
-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására

Rhone-Poulenc Santé, Antony, Franciaország

Feltalálók: BOURZAT, Jean-Dominique, Vincennes

COTREL, Claude, Paris

GUYON, Claude, Saint Maur des Fosses,

Franciaország

PITCHEN, Philippe, Brentwood, Essex,

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1989. 11. 02.

Elsőbbsége: 1988. 11. 03. (88 14322)

Franciaország

A találmány (I) általános képletű vegyületek, sóik valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A (I) általános képletben

- R_1 jelentése 2-indolil-csoport, 2-tienil-csoport, 3-furil-csoport, naftilcsoport, fenilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, egy alkoxicssoporttal, alkilcsoporttal, nitrocssoporttal, acil-amino-csoporttal, alkil-tio-csoporttal, acil-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, morfolinocsoporttal, piperidinocsoporttal, aminocsoporttal, mono- vagy dialkil-amino-csoporttal, ahol az alkilcsoportok jelentése azonos vagy eltérő, vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- R_2 jelentése fenilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, egy vagy két alkilcsoporttal, 1 alkoxicssoporttal, nitrocssoporttal, trifluor-metil-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- X jelentése oxigénatom,
- R_3 jelentése fenilcsoport,
- R_4, R_5 és R_6 jelentése hidrogénatom vagy

R_3 és R_4	jelentése hidrogénatom,
R_5	jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
R_6	jelentése fenilcsoport, vagy
R_3 és R_4	szubsztituense közül az egyik jelentése metilcsoport, a másik jelentése hidrogénatom,
R_5	jelentése hidrogénatom,
R_6	jelentése fenilcsoport, vagy
X	jelentése kénatom,
R_3	jelentése fenilcsoport,
R_4, R_5 és R_6	jelentése hidrogénatom;

A fentiekben és az alábbiakban említett alkil-, alkoxi- és acilcsoportokban az alkil-, alkoxi- és acilrészek egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos csoportok.

A (I) általános képletű vegyületek ásványi vagy szerves savval képzett sói is a találmány tárgyát képezik.

A (I) általános képletű vegyületekben a halogénatom előnyösen klóratom vagy fluoratom.

A találmány szerinti eljárással (I) általános képletű vegyületeket, kivéve azokat ahol

R_2 szubsztituens jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy (II) általános képletű izocianátot, ahol a képletben

- R_2 jelentése a (I) általános képletű vegyületnél megadott kivéve hidroxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport jelentését, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben X, R_1, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése a (I) általános képletű vegyületnél megadott, vagy ha R_3 és R_4 szubsztituense közül az egyik jelentése fenilcsoport és a másik jelentése hidrogénatom, akkor e vegyületek keverékével.

A reakciót előnyösen inert oldószerben, mint tetrahidrofuranban, kloroformban, diklór-metánban vagy 1,2-diklór-etánban végezzük, 20°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, adott esetben bázis, mint alkálifém-hidrid vagy 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében.

A (II) általános képletű izocianátok kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy Richter és Ulrich, vagy Grobnica, Kristian és Augustin, Patai által a The chemistry of cyanates and their derivatives-ben Wiley, New York p. [619-678 és 1003-1221 (1977)] ismerttetett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületeket ahol a képletben

- R_3 jelentése fenilcsoport,
 R_4, R_5 és R_6 jelentése hidrogénatom,
 X jelentése oxigénatom vagy kénatom és
 R_1 jelentése a (I) általános képletű vegyületnél megadott, egy (IV) általános képletű vegyület

ciklizálásával állíthatjuk elő, a képletben

R_1 és X jelentése a fentiekben megadott.

Azokat a vegyületeket, ahol

X jelentése oxigénatom, a reakciót általában tozil-kloriddal, benzolszulfonil-kloriddal vagy mezil-kloriddal végezzük, tercieramin, mint trietil-amin jelenlétében, klórozott oldószerben, mint kloroformban, diklór-metánban vagy 1,2-diklór-etánban, 20°C és 70°C közötti hőmérsékleten, vagy piridinben 20°C és 50°C közötti hőmérsékleten.

Azokat a vegyületeket, ahol

X jelentése kénatom a reakciót általában inert oldószerben, mint tetrahidrofuránban végezzük, trifenil-foszfín és etil-azo-formiát jelenlétében, 20°C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (IV) általános képletű vegyületeket,

ahol

X jelentése oxigénatom és

R_1 jelentése fenilcsoport, Suami, T. és munkatársai által a Bull. Chem. Soc. Japan-ben [29, 417, (1956)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

A többi (IV) általános képletű vegyületet a következőképpen állíthatjuk elő:

egy (V) általános képletű vegyületet, a képletben

X és R_1 jelentése a fentiek szerinti és
 R_7 jelentése klóratom, alkoxicsoport, alkoxi-
 -karbonil-oxi-csoport vagy N-imidazolil-cso-
 port, reagáltatunk egy (VI) általános képletű
aminnal.

A reakciót előnyösen inert oldószerben, mint kloroformban, diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban, dietil-éterben, tetrahidrofuránban, toluolban vagy ezen oldósze-
rek elegyében, 20°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, adott esetben tercier amin, mint trietil-amin jelenlétében.

Az olyan (V) általános képletű vegyületeket ahol

X jelentése oxigénatom,
úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő savat telített,
alifás alkohollal, mint metanollal vagy etanollal, egy
klórozószerrel, mint oxalil-dikloriddal vagy tionil-klor-
riddal vagy alkil-klór-formiáttal, mint metil-klór-formi-
áttal vagy etil-klór-formiáttal, vagy karbonil-diimidazollal
reagáltatunk.

A sav és az alifás alkohol reakcióját a fen-
ti alkoholban végezzük, mint oldószerben, ásványi sav,
mint kénsav vagy hidrogén-klorid jelenlétében, a reakció-
elegy forráspontjának hőmérsékletén.

A klórozószer és a sav reakcióját inert oldószerben, mint etil-éterben vagy kloroformban végezzük, adott esetben dimetil-formamid jelenlétében, 20°C körüli hőmérsékleten.

Az alkil-klór-formiát és a sav reagáltatását inert oldószerben, mint kloroformban vagy diklór-metánban végezzük -5°C és 25°C közötti hőmérsékleten, terciár^Yamin, mint trietil-amin jelenlétében.

A karbonil-diimidazol és a karbonsav reagáltatását inert oldószerben, mint tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban vagy diklór-metánban végezzük, 0°C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (V) általános képletű vegyületeket, ahol

X jelentése kénatom, Viola, H. és Mayer, R. által a Z. Chem.-ben [15.k. 348, (1975)] ismertetett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő a megfelelő ditio-benzoésavból kiindulva.

A megfelelő ditio-benzoésavat Aycock, D.F. és Jurch jr., G.R. által a J. Org. Chem.-ben [44(4), 569 (1979)] ismertetett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő.

A (VI) általános képletű aminokat Saetone, M. F. és munkatársai által az Il Farmaco-ban [31(3), 209, (1966)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket, ahol a képletben

- R_1 jelentése 2-indolil-csoport, 2-tienil-csoport, 3-furil-csoport, naftilcsoport, fenilcsoport, vagy egy vagy két halogénatommal, egy alkoxicsoporttal, alkilcsoporttal, nitrocsoporttal, acilcsoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- X jelentése oxigénatom,
- R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom
- R_5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R_6 jelentése fenilcsoport vagy
- R_3 és R_4 szubsztituensek jelentése közül az egyik metilcsoport, a másik hidrogénatom,
- R_5 jelentése hidrogénatom,
- R_6 jelentése fenilcsoport, vagy ez utóbbi vegyületek keverékét,

úgy állíthatjuk elő, hogy m-klór-peroxi-benzoesavat reagáltatunk egy (VII) általános képletű vegyülettel, a képletben

R_1, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése a fentiek szerinti, és egy kapott terméket ciklizálunk.

A m-klór-peroxi-benzoesavat a (VII) általános képletű vegyülettel általában klórozott oldószerben,

mint 1,2-diklór-etánban, klóroformban vagy diklór-metánban reagáltatjuk, 0°C körüli hőmérsékleten. A ciklizálást előnyösen bór-trifluorid-éter jelenlétében végezzük 20°C körüli hőmérsékleten.

A (VII) általános képletű vegyületeket Padwa, és munkatársai által a J. Org. Chem.-ben [44(19), 3281, (1979)] és Mc Manus és munkatársai által J. Org. Chem.-ben [43(22), 4288, (1978)] ismertetett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő.

Előnyösen egy olyan (V) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

X jelentése oxigénatom,

R_1 és R_7 jelentése fentiek szerinti, reagáltatunk egy (VIII) általános képletű aminnal, a képletben

R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése a (VII) általános képletű vegyületnél megadottak szerinti.

A reakciót általában klórozott oldószerben, mint diklór-metánban vagy klóroformban végezzük tercier amin, mint trietil-amin jelenlétében, 20°C és 40°C közötti hőmérsékleten.

Az olyan (VIII) általános képletű aminokat

R_3 és R_4 szubsztituensek közül az egyik jelentése metilcsoport, másik hidrogénatom,

R_5 jelentése hidrogénatom,

R_6 jelentése fenilcsoport, Schenk, T.G. és munkatársai által a J. Am. Chem. Soc.-ben [107(7), 2064, (1985)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

Az olyan (VIII) általános képletű aminokat, ahol a képletben

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom,

R_5 jelentése metilcsoport,

R_6 jelentése fenilcsoport, a megfelelő nitril redukálásával állíthatjuk elő.

A redukciót litium-[tetrahydrido-aluminát]-tal végezzük, előnyösen dietil-éterben, -15°C hőmérsékleten.

A megfelelő nitrilt Texier és munkatársai által Synthesis-ben [884, (1979)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

Az olyan (III) általános képletű vegyületeket, ahol

R_1 jelentése aminocsoporttal, monoalkil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-csoporttal, acil-amino-csoporttal, alkil-tio-csoporttal, morfolinocsoporttal vagy piperidinocsoporttal helyettesített fenilcsoport,

X jelentése oxigénatom,

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom

R_5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R_6 jelentése fenilcsoport vagy

R_3 és R_4 szubsztituensek jelentése közül az egyik metilcsoport, a másik hidrogénatom,

R_5 jelentése hidrogénatom,
 R_6 jelentése fenilcsoport vagy ez utóbbi vegyü-
letek keverékét,

egy (IX) általános képletű vegyület ciklizálásával állit-
hatjuk elő, a képletben

R_1, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése a fentiek szerinti.

A gyűrűzárást általában bór-trifluorid-éterrel
végezzük, inert oldószerben, mint 1,2-diklór-etánban, kloro-
formban, diklór-metánban vagy dietil-éterben, 20°C kö-
rűli hőmérsékleten.

A (IX) általános képletű vegyületeket egy (X)
általános képletű amid hidrolizisével állithatjuk elő,
ahol a képletben

R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése megegyezik a (IX) általános kép-
letű vegyületnél megadottakkal, egy így ka-
pott terméket inert, oldószerben, mint diklór-metánban
oldat alakjában elkülönítünk és ezt követően egy (V) álta-
lános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben

R_1 jelentése aminocsoporttal, mono- vagy dial-
kil-amino-csoporttal, acil-amino-csoporttal,
alkil-tio-csoporttal, morfolinocsoporttal vagy
piperidinocsoporttal helyettesített fenil-
csoport,

R_7 jelentése N-imidazolil-csoport.

A hidrolizist alkálifém-hidroxiddal, mint kálium-hidroxiddal végezzük, vizes közegben, 20°C körüli hőmérsékleten.

A hidrolizált terméket inert oldószerben reagáltatjuk egy (V) általános képletű vegyülettel, 20°C körüli hőmérsékleten.

Egy (X) általános képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogy m-klór-peroxi-benzoesavat reagáltatunk egy (XI) általános képletű vegyülettel, a képletben R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése a (X) általános képletű vegyületnél megadottakkal megegyezik.

A reakciót előnyösen klórozott oldószerben, mint 1,2-diklór-etánban, kloroformban vagy diklór-metánban végezzük, 0°C körüli hőmérsékleten.

A (XI) általános képletű vegyületeket Hodge, P. és munkatársai által Synthesis-ben [941, (1984)] ismertetett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárással a (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy is, hogy egy (XII) általános képletű amint, a képletben

R_2 jelentése a (I) általános képletű vegyületnél megadott, reagáltatunk egy (XIII) általános képletű vegyülettel, a képletben

R_8 jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport,

X, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott, vagy amennyiben R_3 és R_4 szubsztituensek jelentése közül az egyik metilcsoport, a másik hidrogénatom akkor ez utóbbi vegyületek keverékével

A reakciót általában szerves oldószerben, mint acetónitrilben, bázis, mint 4-dimetil-amino-piridin vagy trietil-amin jelenlétében végezzük, 50°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (XIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy klór-hangyasav-fenil-észtert vagy klór-hangyasav-4-nitro-fenil-észtert reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

X, R_1, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése (I) általános képletű vegyületnél megadottak szerinti, vagy ha R_3 és R_4 szubsztituense közül az egyik jelentése metil-csoport, a másik jelentése hidrogénatom e vegyületek keverékével

A reakciót általában piridinben végezzük, 20°C körüli hőmérsékleten.

Az előzőekben számára ismert, hogy R_1 szubsztituens néhány jelentése inkompatibilis az eljárás során alkalmazott néhány reagenssel, ezért ezeket előzetesen védőcsoporttal kell ellátni, az eljárás bizonyos fázisaiban. Nevezetesen, ha R_1 primer vagy szekunder amincsoportot tartalmaz. Ebben az esetben a csoportokat előzetesen

védőcsoporttal kell ellátni, amely a szakember számára ismert és a reakció befejezése után a védőcsoportot el kell távolítani.

A fentiekben ismertetett különböző eljárások során kapott reakcióelegyet a klasszikus fizikai és kémiai tisztítási módszerekkel tisztíthatjuk (bepárlás, extrahálás, kristályosítás, kromatográfiás eljárás).

A (I) általános képletű vegyületek szabad bázisok, amelyeket valamely savval való reagáltatással szerves oldószerben, mint alkoholban, ketonban, klórozott oldószerben vagy éterben addíciós sóvá alakíthatunk.

A (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai hatással rendelkeznek. A vegyületek kolécisztokinin antagonisták, ezért mindazon betegségek megelőzésében és kezelésében alkalmazhatók, amelyet kolécisztokinin az idegrendszer szintjén és a gasztrointesztinális traktusban előidéz. Így a következő betegségek kezelésében és megelőzésében alkalmazhatók: pszichózis, Parkinson-kór, időskori diszkinézia, izgalmi állapotban lévő vastagbél, akut hasnyálmirigy gyulladás, fekély, a gyomor és béltraktus motilitás zavarai, valamint étvágy szabályozóként.

A találmány szerinti vegyületek a narkotikus és nem narkotikus fájdalomcsillapító készítmények hatását potenciórozzák.

A (I) általános képletű vegyületek antikolécisztokinin hatását olyan eljárással határozzuk meg, ame-

lyet Saito, A és munkatársai a J. Neuro. Chem.-ben [37, 483-490, (1981)] ismerttetett eljárása inspirált. A vizsgálat során a (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke 1000 nmólnál kevesebb.

A (I) általános képletű vegyületek toxicitása csekély. A vegyületek LD_{50} értéke egereknek adagolva szubkután 40 mg/kg feletti.

Különösen értékesek azok a (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben:

- R_1 jelentése 2-tienil-csoport, naftilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy két halogénatommal, egy alkoxicssoporttal, alkilcsoporttal, nitrocsoporttal, acilcsoporttal, alkil-tio-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, morfolinocsoporttal, piperidinocsoporttal, aminocsoporttal, monoalkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal szubsztituált,
- R_2 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy két halogénatommal, egy alkoxicssoporttal, nitrocsoporttal, alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal szubsztituált,
- X jelentése oxigénatom.

Különösen értékesek a következő vegyületek:

(4RS, 5RS)-2-(4-klór-fenil)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-
-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(4RS, 5RS)-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-4-fenil-5-fenil-
-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-
-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2,6-difenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-
-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-5-(3-klór-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-
-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-5-(3-metil-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-
-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karba-
moil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2-(4-metil-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karba-
moil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2-(4-etil-tio-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-
-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-5-(3-hidroxi-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-
5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-
-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2-(4-klór-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-
5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-
5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,

(5RS, 6SR)-2-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-
-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-2-(4-fluor-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-
-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(4RS, 5RS)-5-(3,4-diklór-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-
5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-2-(2-tienil)-5,6-
-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(4RS, 5RS)-5-(3,4-metilén-dioxi-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-
-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-5-(3-metoxi-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-
5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-5-(3-nitro-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-
-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-6-metil-2,6-difenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-
-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-2-(4-acetil-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-
-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-2-(4-izopropil-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-
-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-2-(4-morfolino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi
-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin,
(5RS, 6SR)-2-(4-piperidino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-
-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin.

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban bázisként vagy gyógyászatban alkalmazható sóként is felhasználhatjuk. Ásványi savakkal képzett sóként megemlíthetjük a hidrokloridot, szulfátot, nitrátot, foszfátot, vagy szerves savakkal képzett sóikat az acetátot, propionátot, szukcinátot, benzoátot, fumarátot, maleátot, metán-szulfonátot, izotionátot, teofilin-acetátot, szalicilátot, feniltalinátot, metilén-bisz- β -oxi-naftoátot vagy ezen vegyületek szubsztituált származékait.

A következő példák a találmány szerinti eljárás bemutatására szolgálnak, korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

18 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 200 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz, argon atmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 9 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot keverés közben forraljuk 2 órán keresztül visszafolyatós alkalmazásával, ezt követően csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 400 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 7 cm, 50 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 1:6 térfogatarányú elegyét használjuk, az 1-12 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C-on szárazra betöményítjük. Így acetonitrilben való átkristályosítás után 7 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5-fenil-

-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 163⁰C-on olvad.

A (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 5,42 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-benzamid és 8,35 ml trietil-amin 200 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20⁰C körüli hőmérsékleten 4,2 g tozil-kloridot adunk. A kapott oldatot 70⁰C körüli hőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük, majd 200 ml desztillált vízhez adjuk hozzá. A szerves fázist kétszer 100-100 ml desztillált vízzel, majd 100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40⁰C-on szárazra betöményítjük. Így acetonnitrilben való átkristályosítás után 2,6 g (4RS; 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 150⁰C-on olvad.

A N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-benzamidot Suami, T., Uchida, I., és Umezawa, S. által a Bull. Chem. Soc. Japan-ben [(1956), 29, 417] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

2. példa

1,52 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20⁰C körüli hőmérsékleten 1,15 g 3,4-diklór-fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 6 órán keresztül, majd

csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így acetonitrilben való átkristályosítás után 2 g (4RS, 5RS)-5-(3,4-diklór-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 134⁰C-on olvad.

3. példa

1,7 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz argonatmoszférában, 20⁰C körüli hőmérsékleten 1 g 4-metoxi-fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot keverés közben forraljuk visszafolyatós alkalmazásával, 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 40 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, a 2-6 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40⁰C-on szárazra betöményítjük. Így diizopropil-éterben való átkristályosítás után 0,7 g (4RS, 5RS)-5-(4-metoxi-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 140⁰C-on olvad.

4. példa

1,5 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz argonatmoszférában 20⁰C körüli hőmérsékleten 1,08 g 4-nitro-fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd

csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 40 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 2:3 térfogatarányú elegyét használjuk, a 2-7 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így etil-acetát és diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyében való átkristályosítás után 0,8 g (4RS, 5RS)-5-(4-nitro-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 220°C-on olvad.

5. példa

1,2 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,8 g 3-klór-fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatató alkalmazásával forraljuk 7 óra és 30 percen keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 40 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, 15 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, az 1-3 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így acetonitrilben való átkristályosítás után 1,4 g (4RS, 5RS)-5-(3-klór-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 160°C-on olvad.

6. példa

1,2 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1 g 4-klór-fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 7 óra és 30 percen keresztül, ezt követően csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Acetonitrilben végzett kétszeri átkristályosítás után 1,1 g (4RS, 5RS)-5-(4-klór-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 200°C-on olvad.

7. példa

1,26 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 30 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,8 g 4-trifluor-metil-fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 5 órán keresztül, ezt követően csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 40 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, a 2-3 frakciót összegyűjtjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így petroléterben való átkristályosítás után 1,4 g (4RS, 5RS)-5-(4-trifluor-metil-fenil-karbamoil-oxi)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 140°C-on olvad.

8. példa

5,15 g (4RS, 5RS)-2-(indol-2-il)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 50 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 2,3 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot keverés közben forraljuk 7 órán keresztül visszafolyatós alkalmazásával, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Kétszer átkristályosítjuk diizopropil-éterben és ekkor 4 g (4RS, 5RS)-2-(indol-2-il)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 166°C-on olvad.

A (4RS, 5RS)-2-(indol-2-il)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 18,6 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-2-indol-karboxamid 200 ml piridinnel készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 13,77 g tozil-kloridot adunk. A kapott oldatot 6 órán keresztül keverjük 40°C körüli hőmérsékleten, majd 16 órán keresztül 20°C körüli hőmérsékleten. Ezt követően 1800 ml vízre öntjük. Háromszor 250-250 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 500 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 7 cm, 50 ml-es frakciókat szedünk. Elu-

ensként etil-acetát és ciklohexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk, a 3-7 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetátban átkristályosítjuk és így 3,2 g (4RS, 5RS)-2-(indol-2-il)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 204°C-on olvad.

A N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-2-indol-karboxamidot a következőképpen állíthatjuk elő: 8,05 g 2-indol-karbonsav és 0,1 ml dimetil-formamid 90 ml dietil-éterrel készített oldatához argonatmoszférában, cseppenként 20°C körüli hőmérsékleten 5,15 ml oxalil-diklorid 10 ml dietil-éterrel készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd cseppenként 7,6 g (2RS, 3RS)-3-amino-3-fenil-propán-1,2-diol és 8,45 ml trietil-amin 100 ml diklór-metánnal készített oldatához adjuk argonatmoszférában. A kapott szuszpenziót 2 órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, ezt követően 200 ml desztillált vízbe öntjük. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, desztillált vízzel mossuk és szárítjuk. Kétszer etil-acetátban átkristályosítjuk és így 5,8 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-2-indol-karboxamidot kapunk, amely 151°C-on olvad.

A (2RS, 3RS)-3-amino-3-fenil-propán-1,2-diolt Sæetone, N.F. által az Il Farmaco Ed.Sc.-ban [(1966), 31 (3), 209] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

9. példa

1,1 g (4RS, 5RS)-2-(4-klór-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,5 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 70°C-on hevítjük 2 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 40 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk a 2-5 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éter és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 1,25 g (4RS, 5RS)-2-(4-klór-fenil)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 171°C-on olvad.

A (4RS, 5RS)-2-(4-klór-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 3,2 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-4-klór-benzamid és 4,4 ml trietil-amin 80 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 60°C körüli hőmérsékleten 2,9 g tozil-kloridot adunk. A kapott oldatot 16 órán keresztül hevítjük 60°C hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vízhez adjuk. A vizes fázist semlegesítjük vizes, 5n hidrogén-klorid-oldattal, majd háromszor 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát

felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfias eljárással tisztítjuk 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, 25 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 2:3 térfogatarányú elegyét használjuk, a 3-10 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éterben átkristályosítva 1,1 g (4RS, 5RS)-2-(4-klór-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 142°C-on olvad.

A N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-4-klór-benzamidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 8. példa szerinti eljárással dolgozunk, amikor is N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-2-indol-karboxamid előállítását ismertettük, azonban 2,57 g 4-klór-benzoesavból 1,55 ml oxalil-dikloridból és 2,5 g (2RS, 3RS)-3-amino-3-fenil-propán-1,2-diolból és 8,3 ml trietil-aminból indulunk ki. A kapott csapadékot desztillált vízzel mossuk, majd diizopropil-éterrel és így 3,2 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-4-klór-benzamidot kapunk, amely 142°C-on olvad.

10. példa

1,9 g (4RS, 5RS)-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 30 ml 1,2-diklóretánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C

körüli hőmérsékleten 0,84 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 4 órán keresztül 80°C hőmérsékleten hevítjük majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk, a 2-8 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C -on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éter és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 1,3 g (4RS, 5RS)-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 115°C -on olvad.

A (4RS, 5RS)-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 6 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-3,4-metilén-dioxi-benzamid és 8 ml trietil-amin 80 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 60°C körüli hőmérsékleten 4 g tozil-kloridot adunk. A kapott oldatot 16 órán keresztül 60°C hőmérsékleten hevítjük, majd 50 ml desztillált vízhez adjuk. A vizes fázist vizes, 5n hidrogén-klorid-oldattal semlegesítjük, ezt követően háromszor 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C -on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk 200 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amely-

nek átmérője 3 cm, 25 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk, az 5-10 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éterben való átkristályosítás után 1,9 g (4RS, 5RS)-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 137°C-on olvad.

A N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-3,4-metilén-dioxi-benzamidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 8. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynél N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-2-indol-karboxamid előállítását ismertettük, azonban 4,6 g piperonilsavból 2,6 ml oxalil-dikloridból, 4,17 g (2RS, 3RS)-3-amino-3-fenil-propán-1,2-diolból és 10,5 ml trietil-aminből indulunk ki. A keletkezett csapadékot desztillált vízzel mosuk, majd diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 6 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-3,4-metilén-dioxi-benzamidot kapunk, amely 172°C-on olvad.

11. példa

1,75 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,6 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 4 órán keresztül hevítjük 60°C hőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek

átmérője 3 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, a 2-6 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éter és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 1,2 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 105°C-on olvad.

A (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 5,5 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxil-1-fenil-propil]-4-metoxi-benzamid és 7,7 ml trietil-amin 80 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 60°C körüli hőmérsékleten 3,82 g tozil-kloridot adunk. A kapott oldatot 16 órán keresztül hevítjük 60°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vízhez adjuk. A vizes fázist vizes, 5n hidrogén-klorid-oldattal semlegesítjük, majd háromszor 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, 25 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk, 3-9 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa),

40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetátban átkristályosítva 1,41 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 144°C-on olvad.

A N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-4-metoxi-benzamidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 8. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-2-indol-karboxamid előállítását ismertettük, azonban 3,7 g 4-metoxi-benzoesavból, 2,26 ml oxalil-dikloridból, 3,7 g (2RS, 3RS)-3-amino-3-fenil-propán-1,2-diolból és 9,26 ml trietil-aminből indulunk ki, a keletkezett csapadékot desztillált vízzel, majd diizopropil-éterrel mossuk és így 5,5 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-4-metoxi-benzamidot kapunk, amely 178°C-on olvad.

12. példa

0,4 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 10 ml 1,2-diklór-etánnal készült odatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,33 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagél (0,063-02 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-

-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk az 5-11 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C-on szárazra betöményítjük. Petroléterben átkristályosítva 0,36 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 111°C-on olvad.

A (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 35,5 g (E)-N-cinnamil-benzamid 150 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, cseppenként 0°C körüli hőmérsékleten 272 ml diklór-metános, 0,55 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatát adjuk. A keletkezett szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 2 órán keresztül, majd szűrjük. A szűrlethez argonatmoszférában cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 21 ml bór-trifluorid-étert adunk. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 150 ml desztillált vízbe öntjük. A szerves fázist 100 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 50 ml 50 ml desztillált vízzel, 150 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, celiten át szűrjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetátban átkristályosítva 18 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 135°C-on olvad.

(E)-N-cinnamil-benzoészav-amidot Padwa, A. Blacklock, J.T., Per Carlsen, H.J. és Pulwer, M. által a J. Org. Chem.-ben [44(19), 3281, (1979)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

13. példa

0,31 g nátrium-hidrid ásványolajos szuszpenzió (50 tömegszázalékos) 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyéhez argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,52 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük ugyanezen a hőmérsékleten. Ezt követően cseppenként 1 g 4-klór-fenil-izocianát 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk, majd 3 órán keresztül 20°C körüli hőmérsékleten keverjük. Ekkor 25 ml desztillált vizet adunk hozzá és háromszor 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 2:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 4-6 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éterben való átkristályosítás után 1 g (5RS, 6SR)-5-(4-klór-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 124°C-on olvad.

14. példa

0,31 g nátrium-hidrid ásványolajos szuszpenzió (50 tömegszázalékos) 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített elegyéhez argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,52 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük ugyanezen a hőmérsékleten. Ekkor cseppenként 1 g 3-klór-fenil-izocianát 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk és a keverést 3 órán keresztül folytatjuk 20°C körüli hőmérsékleten. Ezt követően 25 ml desztillált vizet adunk hozzá és háromszor 50-50 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetát és diizopropiléter 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 0,56 g (5RS, 6SR)-5-(3-klór-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 160°C-on olvad.

15. példa

0,31 g nátrium-hidrid ásványolajos szuszpenzió (50 tömegszázalékos) 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített elegyéhez argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,52 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk és a keverést 30 percen keresztül folytatjuk ugyanezen a hőmérsékleten. Ekkor cseppenként

1,24 g 3,4-diklór-fenil-izocianát 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk és a keverést 3 órán keresztül folytatjuk 20°C körüli hőmérsékleten. Ekkor 25 ml desztillált vizet adunk hozzá és háromszor 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 6-9 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 1,1 g (5RS, 6SR)-5-(3,4-diklór-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 80°C-on olvad.

16. példa

0,31 g nátrium-hidrid ásványolajos szuszpenzió (50 tömegszázalékos) 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyéhez argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,52 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük ugyanezen a hőmérsékleten. Ezt követően cseppenként 0,9 g 4-fluor-fenil-izocianát 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk és ezt követően 4 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. Ezt követő-

en 25 ml desztillált vizet adunk hozzá és háromszor 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként etil-acétát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 3-5 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éterben való átkritályosítás után 0,8 g (5RS, 6SR)-5-(4-fluor-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 158°C-on olvad.

17. példa

A 16. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 0,31 g nátrium-hidrid ásványolajos szuszpenziójából (50 tömegszázalékos), 1,52 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olból és 0,9 g 2-fluor-fenil-izocianátból indulunk ki, és így diizopropil-éterben való átkristályosítás után 0,67 g (5RS, 6SR)-5-(2-fluor-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 98°C-on olvad.

18. példa

1, 77 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol és 0,15 g 4-dimetil-amino-piridin 30 ml

1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1 g 3-metil-fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. Az 5-7 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük 40°C-on. Így 1 g (5RS, 6SR)-5-(3-metil-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 80°C-on olvad.

19. példa

1,5 (5RS, 6SR)-2-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,25 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 6 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként ciklohexán, etil-acetát és trietil-amin 60:35:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 4-10 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éterben átkristályosítva 0,52 g

(5RS, 6SR)-2-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 223°C -on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 4,77 g (E)-N-cinnamil-4-metoxi-benzoészav-amid 30 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, cseppenként 0°C körüli hőmérsékleten 37 ml, diklór-metános, 0,54 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 1 óra és 30 percen keresztül, majd szűrjük. A szűrlethez argonatmoszférában cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 2,4 ml bór-trifluorid-étert adunk. Ezt követően az elegyet 1 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 19,6 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldattal hidrolizáljuk. A szerves fázist elkülönítjük majd 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml deszetillált vízzel és 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C -on szárazra betöményítjük. Etil-acetát és diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 2,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 132°C -on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-4-metoxi-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: 4,2 g 4-metoxi-benzoészav és 0,1 ml dimetil-formamid 40 ml dietil-éterrel készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten

cseppenként 2,6 ml oxalil-diklorid 10 ml dietil-éterrel készített oldatát adjuk. Az oldatot 1 óra és 30 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd cseppenként 3,3 g (E)-cinnamil-amin és 7 ml trietil-amin 50 ml diklór-metánnal készített oldatához adjuk argonatmoszférában. A kapott szuszpenziót 30 percen keresztül keverjük 30°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vízbe öntjük. A vizes fázist, vizes 5n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük a pH 5 érték eléréséig, majd kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 50-50 ml desztillált vízzel mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük. Ezt követően csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot etil-acetát és diizopropiléter 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 4,72 g (E)-N-cinnamil-4-metoxi-benzoesav-amidot kapunk, amely 132°C-on olvad.

20. példa

0,33 g nátrium-hidrid ásványolajos szuszpenzió (50 tömegszázalékos) 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített elegyéhez argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-klór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk. Az elegyet 1 óra és 30 percen keresztül keverjük ugyanezen a hőmérsékleten.

Ekkor 0,9 g fenil-izocianát 10 ml vízmentes tetrahidrofuránal készített oldatát adjuk cseppenként és a keverést 30 percen keresztül folytatjuk 20°C körüli hőmérsékleten. Ekkor 25 ml desztillált vizet adunk hozzá és háromszor 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 4-6 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetát és diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 1,36 g (5RS, 6SR)-2-(4-klór-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 167°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-klór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 19. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a (5RS, 6SR)-2-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 4,7 g (E)-N-cinnamil-4-klór-benzoészav-amidból indulunk ki és etil-acetát és diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyből átkristályosítva 1,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-klór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 155°C-on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-4-klór-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: 4,3 g 4-klór-benzoészav és 0,1 ml dimetil-formamid 40 ml dietil-éterrel készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten cseppenként 2,6 ml oxalil-diklorid 10 ml dietil-éterrel készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 1 óra és 30 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd cseppenként 3,3 g (E)-cinnamil-amin és 7 ml trietil-amin 50 ml diklór-metánnal készített oldatához adjuk argonatmoszférában. A kapott szuszpenziót 30 percen keresztül keverjük 30°C körüli hőmérsékleten, majd 20 ml desztillált vízre öntjük. A keletkezett csapadékot desztillált vízzel mossuk és így 4,7 (E)-N-cinnamil-4-klór-benzoészav-amidot kapunk, amely 143°C-on olvad.

21. példa

3,55 g (5RS, 6SR)-2-(3-klór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 45 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,43 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 6-11 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopro-

pil-éterben való átkristályosítás után 2,4 g (5RS, 6SR)-2-(3-klór-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 126°C-on olvad.

A (5RS, 6SR)-2-(3-klór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 6,44 g (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amid 50 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 49 ml diklór-metános, 0,47 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav oldatot adunk cseppenként. A kapott szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 2 óra és 30 percen keresztül, majd szűrjük. A szűrlethez argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 3,1 ml bór-trifluorid-étert adunk cseppenként. Ezt követően az elegyet 1 óra és 30 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 25 ml desztillált vizet adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éterben való átkristályosítás után 3,55 g (5RS, 6SR)-2-(3-klór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 142°C-on olvad.

Az (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: 6,8 g 3-klór-benzoészav és 0,1 ml dimetil-formamid 65 ml dietil-éterrel készített ol-

datához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 4,1 ml oxalil-diklorid 10 ml dietil-éterel készített oldatát adjuk cseppenként. A kapott oldatot 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 5,3 g (E)-cinnamil-amin és 11,2 ml trietil-amin 80 ml diklór-metánnal készített oldatához adjuk cseppenként argonatmoszférában. A kapott szuszpenziót 30 percen keresztül keverjük 30°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vizet adunk hozzá. A vizes fázist vizes, 5n-hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük, a pH 5 érték eléréséig, majd kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 50-50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetát és diizopropil-éter 1:16 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 4,72 g (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoesav-amidot kapunk, amely 100°C-on olvad.

22. példa

2,3 g (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 30 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 2 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó

oszlopon, amelynek 2,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 4-7 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetátban átkristályosítva 1,3 g (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 128°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 4,8 g (E)-N-cinnamil-2-fluor-benzoesav-amid 45 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 47 ml, diklór-metános, 0,45 mólos 3-klór-peroxi-benzoesav-oldatot adunk cseppenként. A kapott szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 4 órán keresztül, majd szűrjük. A szűrlethez argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 2,7 ml bór-trifluorid-étert adunk cseppenként. Az elegyet ezt követően 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 25 ml desztillált vízhez adjuk. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így etil-acetátban való átkristályosítás után 2,3 g (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 142°C-on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-2-fluor-benzoesav-amidot

a 21. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelyet a (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amid előállításakor ismertettünk, azonban 5,3 g (E)-cinnamil-amin és 6,16 g 2-fluor-benzoészavból indulunk ki. Így diizopropil-éterben való átkristályosítás után 4,8 g (E)-N-cinnamil-2-fluor-benzoészav-amidot kapunk, amely 68°C-on olvad.

23. példa

4,7 g (5RS, 6SR)-2-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 50 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten, 1,7 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 3 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 2-10 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így diizopropil-éterben való átkristályosítás után 4 g (5RS, 6SR)-2-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 130°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 9,6 g (E)-3,4-diklór-N-cinnamil-benzoészav-amid 65 ml

diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 62 ml diklór-metános, 0,5 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatot adunk cseppenként. A kapott szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 3 óra és 30 percen keresztül, majd szűrjük. A szűrlethez argonatmoszférában 0°C körüli hőmérsékleten 3,9 ml bór-trifluorid-étert adunk cseppenként. Az elegyet ezt követően 2 órán keresztül 20°C körüli hőmérsékleten keverjük, majd 25 ml desztillált vizet adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C -on szárazra betöményítjük. Így acetonitrilben való átkristályosítás után 4,7 g (5RS, 6SR)-2-(3,4-diklór-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol-t kapunk, amely 158°C -on olvad.

A (E)-3,4-diklór-N-cinnamil-benzoészav-amidot a 21. példa szerinti eljárással állítjuk elő, amelynek során az (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amid előállítását ismertettük, azonban 5,3 g (E)-cinnamil-aminból 8,4 g 3,4-diklór-benzoészavból indulunk ki. Így izopropil-éterben való átkristályosítás után 9,6 g (E)-3,4-diklór-N-cinnamil-benzoészav-amidot kapunk, amely 105°C -on olvad.

24. példa

2,1 g (5RS, 6SR)-2-(4-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 30 ml 1,2-diklór-etánnal

készített oldatához argonatmoszférában, 20⁰C körüli hőmérsékleten, 0,92 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluenként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk, 10 ml-es frakciókat szedünk. Az 5-15 frakciót egyesítjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40⁰C-on szárazra betöményítjük. Így 1,7 g (5RS, 6SR)-2-(4-fluor-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 60⁰C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 4,5 g (E)-N-cinnamil-4-fluor-benzoesav-amid 36 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában cseppenként, 0⁰C körüli hőmérsékleten 33 ml diklór-metános, 0,52 mólos 3-klór-peroxi-benzoesav-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 0⁰C körüli hőmérsékleten 3 óra és 30 percen keresztül keverjük, majd szűrjük. A szűrlethez argonatmoszférában, cseppenként, 0⁰C körüli hőmérsékleten 3,9 ml bór-trifluorid-étert adunk. Az elegyet ezt követően 1 óra és 30 percen keresztül keverjük 20⁰C körüli hőmérsékleten, majd 25 ml desztillált vizet adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük, majd 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, és 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szul-

fát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük.

A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 9-24 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 2,1 g (5RS, 6SR)-2-(4-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 142°C-on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-4-fluor-benzoesav-amidot a 21. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelynél (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoesav-amid előállítását ismertettük, azonban 5,3 g (E)-cinnamil-aminból 8,4 g 4-fluor-benzoesavból indulunk ki és így ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 4,7 g (E)-N-cinnamil-4-fluor-benzoesav-amidot kapunk, amely 122°C-on olvad.

25. példa

0,86 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-5-ol 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,1 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 3 órán keresztül keverés közben, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük.

A kapott maradékot etil-acetát és ciklohexán 1:4 térfogatarányú elegyével keverjük. A nem oldódó részt szűrővel elkülönítjük és szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így diizopropil-éterben való átkristályosítás után 0,75 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazint kapunk, amely 159°C-on olvad.

A (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 1,7 g N-[(1RS,2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-tio-benzoészavamid és 1,17 g trifenil-foszfín 17 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 1,1 g etil-azo-formiát 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk cseppenként. A kapott oldatot 20°C körüli hőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Elúesnként ciklohexán és etil-acetát 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. Az 5-11 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így diizopropil-éterben való átkristályosítás után 0,86 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-5-olt kapunk, amely 142°C-on olvad.

Az N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-tio-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő:
 1,05 g (2RS, 3RS)-3-amino-3-fenil-propán-1,2-diol és 1,76 ml trietil-amin 15 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten, cseppenként 1 g tio-benzoil-klorid 10 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 20°C körüli hőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük, majd 20 ml desztillált vízzel hidrolizáljuk. A szerves fázist háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk, 30 ml-es frakciókat szedünk. A 6-15 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így etil-acetátban való átkristályosítás után 6 g N-[(1RS, 2RS)-2,3-dihidroxi-1-fenil-propil]-tio-benzoészav-amidot kapunk, amely 160°C-on olvad.

A tio-benzoil-kloridot tio-benzoészavból kiindulva állíthatjuk elő, amely módszert Viola, H. és Mayer, R. a Z. Chem.-ben [15, 348, (1975)] ismertette.

A ditiobenzoészavat Aycock, D.F. és Jurch jr., G.R. által a J. Org. Chem.-ben [44(4), 569, (1979)] ismertett módszer szerint állíthatjuk elő.

26. példa

A 12. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 1,55 g (5RS, 6SR)-6-fenil-2-(2-tienil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olból és 0,8 g fenil-izocianátból indulunk ki és izopropanolban való átkristályosítás után 1,7 g (5RS, 6SR)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-(2-tienil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 98°C -on olvad.

Az (5RS, 6SR)-6-fenil-2-(2-tienil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: a 22. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 5 g(E)-N-cinnamil-tiofén-karboxamidból, 38 ml dikór-metános, 0,55 mólos 3,4-diklór-peroxi-benzoészav-oldatból és 3,2 g bór-trifluorid-eterből indulunk ki. Így diklór-metánban való átkristályosítás után 2,9 g (5RS, 6SR)-6-fenil-2-(2-tienil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 153°C -on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-2-tiofén-karboxamidot a következőképpen állíthatjuk elő: 5,3 g (E)-cinnamil-amin 80 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához nitrogénatmoszférában, 25°C körüli hőmérsékleten 8 g trietil-amint majd 6,5 g tenoil-kloridot adunk. A kapott szuszpenziót 1 óráig keresztül keverjük 25°C körüli hőmérsékleten, majd 80 ml desztillált vízbe öntjük. A vizes fázist vizes, 4n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük a pH 5 érték eléréséig, majd ezt követően kétszer 50-50 ml 1,2-diklór-etánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 40-40 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett

száritjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (4kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 40 ml diizopropil-éterrel eldörzsöljük. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és négyszer 10-10 ml diizopropil-éterrel mossuk és a levegőn száritjuk. Így 5 g (3)-N-cinnamil-2-tiofén-karboxamidot kapunk, amely 110°C-on olvad.

27. példa

A 12. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2,6 g (5RS, 6SR)-2-(3-furil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olból és 3,8 g fenil-izocianátból indulunk ki és a kapott szilárd anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (0,2-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek magassága 30 cm, átmérője 4 cm. Eluensként diklór-metán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 40 ml-es frakciókat szedünk. A 20-28 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (4 kPa), 45°C hőmérsékleten szárazra betöményítjük és 10 ml izopropil-éterben átkristályosítjuk. Így 1,55 (5RS, 6SR)-2-(3-furil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 130°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(3-furil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol-t a következőképpen állíthatjuk elő: a 22. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynek során az (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban

3,8 g (3)-N-cinnamil-3-furán-karboxamidból, 37 ml di-
klór-metános, 0,5 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatból
és 2,7 g bór-trifluorid-éterből indulunk ki, így izopro-
pil-éterben való átkristályosítás után 2,8 g (5RS, 6SR)-
2-(3-furil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk,
amely 160°C-on olvad.

Az (3)-N-cinnamil-3-furán-karboxamidot a követ-
kezőképpen állíthatjuk elő: a 21. példa szerinti eljárás-
sal dolgozunk, ahol az (5)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amid
előállítását ismertettük, azonban 4 g 3-furán-karbonsav
és 4 g (3)-cinnamil-aminből indulunk ki és izopropil-éter-
ben való átkristályosítás után 3,9 g (3)-N-cinnamil-3-fu-
rán-karboxamidot kapunk, amely 115°C-on olvad.

28. példa

A 12. példa szerinti eljárással dolgozunk,
azonban 0,8 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-6-metil-5,6-dihidro-
-4H-1,3-oxazin-5-olból és 1,8 g fenil-izocianátból indu-
lunk ki, a kapott szilárd anyagot kromatográfiás eljárás-
sal tisztítjuk, szilikagél (0,2-0,063 mm) tartalmazó
oszlopon, amelynek magassága 30 cm, átmérője 2,5 cm.
Eluensként ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú
elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. Az 1-5
frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (4kPa), 45°C-
on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 12 ml ace-
tonitrilben átkristályosítjuk és így 0,95 g (5RS, 6SR)-6-
-metil-2,6-difenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-
1,3-oxazint kapunk, amely 180°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-6-metil-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: a 22. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynél az (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 4,2 g (E)-N-(3-fenil-2-buten-1-il)-benzoesav-amidból, 48 ml diklór-metános, 0,35 mólos 3-klór-peroxi-benzoesav-oldatból és 2,6 g bór-trifluorid-éterből indulunk ki. A kapott olaját kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,2-0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek magassága 35 cm, átmérője 3 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyét használjuk, 30 ml-es frakciókat szedünk. A 9-17 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (4 kPa), 45°C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot izopropil-éterben átkristályosítjuk és így 1,65 g (5RS, 6SR)-6-metil-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 130°C-on olvad.

Az (E)-N-(3-fenil-2-buten-1-il)-benzoesav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 26. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynek során az (E)-N-cinnamil-2-tiofén-karboxamid előállítását ismertettük, azonban 5 g (E)-3-fenil-2-buten-aminből és 3,8 g benzoil-kloridból indulunk ki, acetonitrilben való átkristályosítás után 2,7 g (E)-N-(3-fenil-2-buten-1-il)-benzoesav-amidot kapunk, amely 139°C-on olvad.

Az (E)-3-fenil-2-buten-amint a következőképpen állíthatjuk elő: 3,45 g litium-[tetrahydrido-aluminát] 35 ml vizmentes dietil-éterrel készített szuszpenziójához nitrogénatmoszférában, -15°C körüli hőmérsékleten 13 g 3-fenil-2-buten-nitril (E-Z keverék molaránya 90:10) 100 ml vizmentes etil-éterrel készített oldatát adjuk. A kapott szuszpenziót 30 percen keresztül keverjük eze a hőmérsékleten. Ekkor 3,5 ml vizet és 2,7 ml vizes, 4n nátrium-hidroxid-oldatot, majd 12,5 ml desztillált vizet adunk hozzá és 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A nem oldódó részeket szűrővel elkülönítjük. Az éteres oldathoz lassan 30 ml éteres, 3n hidrogén-klorid-oldatot adunk. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, kétszer 40-40 ml acetonitrillel és kétszer 40-40 ml etil-éterrel mossuk, levegőn szárítjuk. Így 5,6 g (E)-3-fenil-2-buten-amin-hidrokloridot kapunk, amely 215°C -on olvad. 5,6 g (E)-3-fenil-2-buten-amin-hidroklorid 60 ml desztillált vízzel készített oldatához 5 ml vizes, 10n nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd az olajat, amely nem oldódik, kétszer 60-60 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (4 kPa), 30°C -on szárazra betöményítjük. Így 3,65 g (E)-3-fenil-2-buten-amint kapunk narancssárga olajként.

A 3-fenil-2-buten-nitrilt (E-Z keverék molaránya 90:10) Texier-Boullet, F. és Foucaud, A. által a Synthesis-ben [384, (1979)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

29. példa

A 12. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban a 3,7 g 4-metil-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol [(4SR, 5RS, 6SR) és (4RS, 5RS, 6SR) diasztereizomerek keverék, mólaránya 50:50] és 5 g fenil-izocianátból indulunk ki. A kapott olajat kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt tartalmazó oszlopon, amelynek magassága 45 cm, átmérője 4 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 22-25 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (4 kPa), 45°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd terméket acetonitrilben átkristályosítjuk és így 0,8 g (4SR, 5RS, 6SR)-2,6-difenil-4-metil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 150°C-on olvad.

A 28-30 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (4 kPa), 45°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot acetonitrilben átkristályosítjuk és így 0,1 g (4RS, 5RS, 6SR)-2,6-difenil-4-metil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 195°C-on olvad.

A 4-metil-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol [(4SR, 5RS, 6SR) és (4RS, 5RS, 6SR) diasztereizomerek keverék mólaránya 50:50] a következőképpen állíthatjuk elő: a 22. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a (5RS, 6SR)-2-(2-fluor-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-

-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 4,3 g N-[(E)-(RS)-4-fenil-3-buten-2-il]-benzoesav-amidból, 34,5 ml diklór-metános, 0,5 mólos 3-klór-peroxi-benzoesav-oldatból és 2,7 g bór-trifluorid-éterből indulunk ki, így 3,8 g 4-metil-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol [(4SR, 5RS, 6SR) és (4RS, 5RS, 6SR) diasztereizomerek keverékének mólaránya 50:50] kapunk, amely 60°C-on olvad.

Az N-[(E)-(RS)-4-fenil-3-buten-2-il]-benzoesav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 26. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynek során az (E)-N-cinnamil-2-tiofén-karboxamid előállítását ismertettük, azonban 4,6 g (E)-(RS)-4-fenil-3-buten-2-il-aminból és 5,3 g benzoil-kloridból indulunk ki és a kapott maradékot izopropil-éterben elkeverjük, így 4,3 g N-[(E)-(RS)-4-fenil-3-buten-2-il]-benzoesav-amidot kapunk, amely 135°C-on olvad.

Az (E)-(RS)-4-fenil-3-buten-2-il-amint a Schenck, T.G. és Bosnich, B. által J. Am. Chem. Soc.-ben [107(7), 2064, (1985)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

30. példa

0,04 g (4RS, 5RS)-5-(4-nitro-fenoxi-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin és 0,15 g 4-dimetil-amino-piridin 25 ml acetonitrillel készített oldatához argonatmoszférában, 20⁰C körüli hőmérsékleten 0,55 g 3,4-metilén-dioxi-anilint adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 3 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 30 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, az 1-8 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40⁰C-on szárazra betöményítjük. Acetonitril és diizopropil-éter 1:9 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 0,49 g (4RS, 5RS)-5-(3,4-metilén-dioxi-fenil-karbamoil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 163⁰C-on olvad.

¶ (4RS, 5RS)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint a következőképpen állíthatjuk elő: 15,2 g (4RS, 5RS)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 100 ml piridinnel készített oldatához argonatmoszférában, 0⁰C körüli hőmérsékleten 24 g 4-nitro-fenil-klór-formiátot adunk. A kapott oldatot 16 órán keverjük 20⁰C körüli hőmérsékleten, majd 750 ml desztillált vízbe öntjük. A kapott elegyet háromszor 200-200 ml diklór-

-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kétszer 100-100 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Olajos maradékot kapunk, amelyet kromatográfiás eljárással tisztítunk, 400 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 7 cm, 25 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:7 térfogatarányú elegyét használjuk, az 1-15 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetát és diizopropil-éter 4:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 18,5 g (4RS, 5RS)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-2,4-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 126°C-on olvad.

31. példa

1,67 g (5RS, 6SR)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin és 0,2 g 4-dimetil-amino-piridin 50 ml vizmentes acetonitrillel készített oldatához, argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,1 g 3,4-metilén-dioxi-amidot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 5 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagél (0,06-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként ciklohexán, etil-acetát és trietil-amin 65:30:5 térfogatarányú elegyét használjuk,

15 ml-es frakciókat szedünk. A 3-6 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 0,8 g (5RS, 6SR)-5-(3,4-metilén-dioxi-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 138°C-on olvad.

A (5RS, 6SR)-5-(4-nitro-fenoxi-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint a következőképpen állíthatjuk elő: 30,3 g (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 300 ml vízmentes piridinnel készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 36 g 4-nitro-fenil-klór-formiátot adunk. A kapott oldatot 16 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 2000 ml desztillált vízbe öntjük. Az elegyet háromszor 500-500 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 400-400 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így etil-acetát és diizopropil-éter 3:2 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 30 g (5RS, 6SR)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 160°C-on olvad.

32. példa

3 g (5RS, 6SR)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin és 0,3 g 4-dimetil-amino-piridin 100 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hő-

mérsékleten 1,7 g 3,4-dimetil-anilint adunk. A kapott oldatot visszafolyató alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként ciklohexán, etil-acetát és trietil-amin 65:30:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 2-6 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 1 g (5RS, 6SR)-5-(3,4-dimetil-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 80°C-on olvad.

33. példa

3 g (5RS, 6SR)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin és 0,3 g 4-dimetil-amino-piridin 50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,72 g meta-anizidint adunk. A kapott oldatot 70°C körüli hőmérsékleten hevítjük 6 órán keresztül, ezt követően csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként ciklohexán, etil-acetát és trietil-amin 65:30:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 2-5 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Diizopropil-éterben át-

kristályosítva 1,8 g (5RS, 6SR)-5-(3-metoxi-fenil-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 110°C-on olvad.

34. példa

A 33. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 3 g (5RS, 6SR)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint és 1,9 g 3-nitro-anilinból indulunk ki, acetonitril és diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 0,85 g (5RS, 6SR)-5-(3-nitro-fenil-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 176°C-on olvad.

35. példa

1,34 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin és 0,1 g 4-dimetil-amino-piridin 30 ml vizmentes acetonitrillel készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,82 g 3,4-metilén-dioxi-anilint adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 30 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként ciklohexán, etil-acetát és trietil-amin 65:30:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 2-5 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Etil-acetát és diizopropil-

-éter 1:2 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 1,4 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-5-(3,4-metilén-dioxi-fenil-karbonil-oxi)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 160°C-on olvad.

(4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint a következőképpen állíthatjuk elő: 6 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 75 ml vízmentes piridinnel készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten, 6,4 g 4-nitro-fenil-klórformiátot adunk. A kapott oldatot 5 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 200 ml desztillált vízbe öntjük. A kapott elegyet háromszor 250-250 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 150-150 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betüményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 5 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenoxi-karbonil-oxi)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 164°C-on olvad.

36. példa

4,1 g (5RS, 6SR)-2-(4-nitro-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 45 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,6 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot

visszafolyató alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként diklór-metán és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 10-31 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Acetonitrilben átkristályosítva 1,35 g (5RS, 6SR)-2-(4-nitro-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 170°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-nitro-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 5,6 g (E)-N-cinnamil-4-nitro-benzoészav-amid 45 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten cseppenként 45 ml diklór-metános, 0,45 mólus 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 1 órán keresztül, majd szűrjük. A kapott szűrlethez argonatmoszférában, cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 2,5 ml bór-trifluorid-étert adunk. Az elegyet 2 órán és 30 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 100 ml desztillált vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, majd 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa),

40°C-on szárazra betöményítjük. Így 4,4 g (5RS, 6SR)-2-(4-nitro-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 148°C-on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-4-nitro-benzoészav-amidot a Mc Manus, S.B., Don Ware, W., Randy, A. által a J. Org. Chem.-ben [43(22), 4288, (1978)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

37. példa

1,4 g (5RS, 6SR)-2-(4-metil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,61 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 5 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, eluensként diklór-metán és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 7-17 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 0,7 g (5RS, 6SR)-2-(4-metil-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamid-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 138°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-metil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 4,2 g (E)-N-cinnamil-4-metil-benzoészav-amid 40 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában,

cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 41 ml diklór-metános, 0,45 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 2 órán keresztül, majd szűrjük. A kapott szűrlethez argonatmoszférában, cseppenként 0°C körüli hőmérsékleten 2,1 ml bór-trifluorid-étert adunk. Az elegyet ezt követően 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 100 ml desztillált vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson 2,7 kPa ; 40°C -on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 19-25 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson 2,7 kPa , 40°C -on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 1,4 g (5RS, 6SR)-2-(4-metil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 168°C -on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-4-metil-benzoészav-amidot a 21. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelynek során az (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amid előállítására ismertettünk, azonban 5,3 g cinnamil-amin-

ból és 6 g 4-metil-benzoesavból indulunk ki. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 4,2 g (E)-N-cinnamil-4-metil-benzoesav-amidot kapunk, amely 134°C-on olvad.

38. példa

1 g (5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 12 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,49 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 2 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárásra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagélt (C,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 9-15 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárásra betöményítjük. Dietil-éterben való átkristályosítás után 0,55 g (5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 183°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 2,8 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-dimetil-amino-benzoesav-amid 65 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C

körüli hőmérsékleten, 1,3 ml bór-trifluorid-éter 30 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk cseppenként. A kapott oldatot 1 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 11 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá és a keverést még 30 percen keresztül folytatjuk. A vizes fázist elkülönítjük, majd kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm. Eluensként etil-acetátot használunk, 35 ml-es frakciókat szedünk. A 6-31 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 1,23 g (5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 172°C-on olvad.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-dimetil-amino-benzoészav-amidot a következőképpen állítjuk elő:

- a) A oldat előállítás: 3,3 g 4-dimetil-amino-benzoészav 60 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten cseppenként 3,24 g karbonil-diimidazolt adunk. A kapott oldatot (A oldat) ezt követően 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten és ez alatt állítjuk elő a B oldatot.

b) B oldat előállítása: 4,9 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidot 6 ml vizes, 3,57n kálium-hidroxid-oldathoz adjuk. 7 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, a kapott oldatot nátrium-kloriddal telítjük, majd kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és így (2RS, 3RS)-2,3-epoxi-3-fenil-propán-amin diklór-metános oldatát kapjuk (B oldat)

A B oldathoz cseppenként adjuk az A oldatot. A kapott oldatot ezt követően 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 100 ml desztillált vízbe öntjük. A vizes fázisokat kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így etil-acetát és diizopropil-éter 2:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítva 2,95 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-dimetil-amino-benzoészav-amidot kapunk, amely 127°C-on olvad.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidot a következőképpen állíthatjuk elő: 17 g (E)-N-cinnamil-trifluor-acetamid 150 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten cseppenként 100 ml diklór-metános, 0,425 mólus 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 20°C körüli hőmérsékleten keverjük 6 órán keresz-

túl. 0°C körüli hőmérsékletre lehűtjük és szűrjük. A szűrletet 200 ml vízes, 10 nátrium-tioszulfát-oldattal, 200 ml desztillált vízzel, majd 200 ml vízes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szorítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C -on szárazra betöményítjük. Így 10 g (2RS, 3RS)-N-2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidot kapunk, amely 79°C -on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-trifluor-acetamidot Hodge, P. és munkatársai által a Synthesis-ben [(1984) 941] ismertatett módszer szerint állíthatjuk elő.

39. példa

1,55 g (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 20 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldathoz argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,72 g fenil-izocianáttal adunk. A kapott oldatot 80°C -on hevítjük 50 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 3:2 térfogatarányú elegyét használjuk, 30 ml-es frakciókat szedünk, a 8-15 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C -on szárazra betöményítjük. A kapott tartalmat etil-acetátban átkristályosítjuk és így 1,25 g (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-kerbancil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 214°C és 220°C között olvad.

42 (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állít-hatjuk elő: 4,5 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-acetil-amino-benzoesav-amid 80 ml diklór-metánnal készi-tett oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten cseppenként 2 ml bór-trifluorid-éter 5 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 30 percen keresz-tül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 16 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldatot adunk és a keverést 30 percen keresztül folytatjuk. A vizes fázist elkülönítjük és két-szer 50-50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fáziso-kat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szűrítjük, szür-jük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on száraz-ra betönényítjük. A kapott terméket petroléter és etanol 25:5 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 2 g (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihid-ro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 220°C-on olvad.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-acetil-amino-benzoesav-amidot a következőképpen állíthat-juk elő:

- a) A oldat előállítása: 7 g 4-acetil-amino-benzoesav 80 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, kis részletekben, 0°C körüli hőmérsékleten 6,5 g karbonil-diimidazolt adunk. A kapott oldatot (A oldat) ezt köve-tően 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten és ezen idő alatt állítjuk elő a **B** oldatot.

5) A **B** oldat előállítása: 11 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidot 12,5 ml 3,6n vizes, kálium-hidroxid-oldathoz adjuk. 7 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, a kapott oldatot nátrium-kloriddal telítjük, majd kétszer 100-100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és így a (2RS, 3RS)-2,3-epoxi-3-fenil-propán-amin diklór-metános oldatát kapjuk (**B** oldat). A **B** oldatot cseppenként adjuk az **A** oldathoz. A kapott oldatot ezt követően 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 100 ml desztillált vízbe öntjük. A szerves fázist kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 4,8 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-acetil-amino-benzoészav-amidot kapunk.

40. példa

0,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-etoxi-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,33 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 80°C-on hevítjük 3 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd

terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk, a 3-4 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot ismételten tisztítjuk kromatográfiás eljárással, 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként ciklohexán, etil-acetát és trietil-amin 65:35:5 térfogatarányú elegyét használjuk, az 5-10 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 0,35 g (5RS, 6SR)-2-(4-etoxi-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamóil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 80°C-on olvad.

Az(5RS, 6SR)-2-(4-etoxi-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 5,7 g(E)-4-etoxi-N-cinnamil-benzoesav-amid 75 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten, cseppenként 46,5 ml diklór-metános, 0,43 mólos 3-klór-peroxi-benzoesav-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 20°C körüli hőmérsékleten keverjük 2 órán keresztül, majd szűrjük. A kapott szűrlethez argonatmoszférában, cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 26 ml bór-trifluorid-étert adunk. A kapott elegyet ezt követően 2

órán keresztül keverjük 20°C hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vízhez adjuk. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott oldatot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 25 ml-es frakciókat szedünk. Elúesnként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk, a 12-20 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 0,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-etoxi-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 124°C-on olvad.

Az (E)-4-epoxi-N-cinnamil-benzoésav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: 21. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynek során az (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoésav-amid előállítását ismertettük, azonban 6,6 g cinnamil-aminból és 8,3 g 4-etoxi-benzoésavból indulunk ki és a kapott terméket etil-acetátban átkristályosítva 8,4 g (E)-4-etoxi-N-cinnamil-benzoésav-amidot kapunk, amely 132°C-on olvad.

41. példa

1,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-metil-tio-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 25 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,79 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 30°C-on hevítjük 4 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket acetonitrilben átkristályosítjuk és így 1 g (5RS, 6SR)-2-(4-metil-tio-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 170°C-on olvad.

Az(5RS, 6SR)-2-(4-metil-tio-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állítjuk elő: 4,2 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-metil-tio-benzoészav-amid 50 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, cseppenként 0°C körüli hőmérsékleten 1,9 ml bór-trifluorid-éter 5 ml diklór-metánnal készített elegyét adjuk. A kapott oldatot 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 15 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldatot adunk és a keverést még 30 percen keresztül folytatjuk. A vizes fázist elkülönítjük és kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket acetonitrilben átkristályosítjuk és így 1,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-metil-tio-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 130°C-on olvad.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-metil-tio-benzoészav-anidot a következőképpen állíthatjuk elő:

- a) A oldat előállítása: 10 g 4-metil-tio-benzoészav 150 ml diklór-metánnal készített oldathoz argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten kis részletekben 9,7 g karbonil-diimidazolt adunk. A kapott oldatot (A oldat) ezt követően 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten és e közben állítjuk elő a B oldatot.
- b) B oldat előállítása: 9,8 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidot 13 ml vizes, 3,1n kálium-hidroxid-oldathoz adjuk. 7 percig keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, a kapott oldatot nátrium-kloriddal telítjük, majd kétszer 100-100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és így (2RS, 3RS)-2,3-epoxi-3-fenil-propán-amin diklór-metános oldatát kapjuk (B oldat).

A B oldatot cseppenként adjuk az A oldathoz, a kapott oldatot ezt követően 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 100 ml desztillált vízbe öntjük. A vizes fázist elkülönítjük, majd kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük.

A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 4,2 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-metil-tio-benzo-esav-amidot kapunk, amely 110°C-on olvad.

42. példa

2 g (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,95 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 5 órán keresztül hevítjük 50°C-on, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott terméket etanolban átkristályosítjuk és így 1,9 g (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 168°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 6,6 g (E)-4-acetil-N-cinnamil-benzo-esav-amid 60 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 43 ml diklór-metános, 0,55 mólos 3-klór-peroxi-benzo-esav-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 0°C körüli hőmérsékleten keverjük 5 órán keresztül, majd szűrjük. A kapott szűrlethez argonatmoszférában, cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 3 ml bór-trifluorid-étert adunk. A kapott elegyet 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 100 ml desztillált vízhez adjuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált

vizzel és 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 30 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk, a 45-63 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 2 g (5RS, 6SR)-2-(4-acetil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 135°C-on olvad.

Az (E)-4-acetil-N-cinnamil-benzoésav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 21. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoésav-amid előállítását ismertettük, azonban 6,65g cinnamil-aminból és 9,02 g 4-acetil-benzoésavból indulunk ki. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 6,6 g (E)-4-acetil-N-cinnamil-benzoésav-amidot kapunk, amely 120°C-on olvad.

43. példa

6 g (5RS, 6SR)-2-(4-izopropil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 71 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten, 2,38 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 3 órán keresztül hevítjük 80°C hőmérsékleten, majd

csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 300 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, 40 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 8:2 térfogatarányú elegyét használjuk, a 22-27 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket petroléter és etanol 7:2 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 1,6 g (5RS, 6SR)-2-(4-izopropil-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 144°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-izopropil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 5,5 g (E)-4-izopropil-N-cinnamil-benzoésavamid 50 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 56,4 ml diklór-metános, 0,39 mólos 3-klór-peroxi-benzoésavat adunk. A kapott szuszpenziót 20°C körüli hőmérsékleten keverjük 2 órán keresztül, majd szűrjük. A kapott szűrlethez argonatmoszférában, cseppenként, 0°C körüli hőmérsékleten 2,4 ml bór-trifluorid-étert adunk. A kapott elegyet 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vízhez adjuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel és 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárít-

juk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott olajat tisztítás nélkül használhatjuk fel.

Az (E)-4-izopropil-N-cinnamil-benzoészav-amidot a következőképpen álltíhatjuk elő: a 21. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynek során (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amid előállítást ismertettük, azonban 6,65 g cinnamil-aminból és 9,02 g 4-izopropil-benzoészavból indulunk ki. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítva 5,5 g (E)-4-izopropil-N-cinnamil-benzoészav-amidot kapunk, amely 142°C-on olvad.

44. példa

A 38. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 1,1 g (5RS, 6SR)-2-(4-morfolino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olból 0,046 g fenil-izocianátból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 60 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, eluensként etil-acetát és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. Az 5-8 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot etil-acetát és diizopropil-éter 50:50 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 0,55 g (5RS, 6SR)-2-(4-morfolino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 175°C-on olvad.

A₂(5RS, 6SR)-2-(4-morfolino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: a 38. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol az (5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 1,6 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-morfolino-benzoesav-amidból és 0,65 ml bór-trifluorid-éter 11 ml diklór-metánnal készített oldatából indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 80 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Fluensként etil-acetátot használunk, a 2-41 frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) száraza betöményítjük. Így 1,1 g (5RS, 6SR)-2-(4-morfolino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-morfolino-benzoesav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 38. példa szerinti járunk el, amelynek során a (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-dimetil-amino-benzoesav-amid előállítását ismertettük, azonban 3,44 g 4-morfolino-benzoesavból, 2,7 g karbonil-diimidazolból, 2,72 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidból, 3,2 ml vizes, 3,5n kálium-hidroxid-oldatból és 100 ml diklór-metánból indulunk ki, a kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk, és 1,9 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-morfolino-benzoesav-amidot kapunk, amely 150°C-on olvad.

A 4-morfolino-benzoesavat a következőképpen állíthatjuk elő: 21 g 4-fluor-benzoesav és 65 ml morfolin elegyét 20 órán keresztül hevítjük 180°C hőmérsékleten. Lehűtés után 100 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és a szuszpenzió pH értékét 6-ra állítjuk be vizes, 5n hidrogén-klorid-oldattal. A nem oldódó részeket

szűrőssel elkülönítjük, majd 100 ml vízben szuszpendáljuk és a kapott szuszpenzió pH értékét 11-re állítjuk be nátrium-karbonát-oldat hozzáadásával.

A vizes fázist kétszer 200-200ml diklór-metánnal extraháljuk, majd vizes, 5n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük, a pH 6 érték eléréséig, a nem oldódó részeket szűrőssel elkülönítjük. Vizzel mossuk, majd szárítjuk és így 3,5 g 4-morfolino-benzoésavat kapunk.

45. példa

1,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-trifluor-acetil-amino-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol és 0,7 g fenil-izocianát 75 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát 6 órán keresztül forraljuk visszafolyatós alkalmazásával. Lehűtés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. A 3-7 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 10 ml diizopropil-éterrel elkeverjük, a nem oldódó részeket szűrőssel elkülönítjük és levegőn szárítjuk. Így 1 g (5RS, 6SR)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-2-(4-trifluor-acetil-amino-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 210°C-on olvad.

1 g (5RS, 6SR)-6-fenil-5-fenil-karbamoil- α -i-
-2-(4-trifluor-acetil-amino-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-
-oxazin és 0,3 g kálium-hidroxid-tabletta 25 ml desz-
tillált vízzel készített elegyét 80°C körüli hőmérsékle-
ten hevítjük 4 órán keresztül. Lehűtés után a reakció-
elegyet kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk,
a szerves oldatot szárítjuk, majd csökkentett nyomáson
(2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot
kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 20 g szilikagél
tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1 cm, 10 ml-es
frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohe-
xán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, az 5-12
frakciót egyesítjük, szárazra betöményítjük és a kapott
maradékot csökkentett nyomáson (0,1 kPa) szárítjuk. Így
0,45 g (5RS, 6SR)-2-(4-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-
-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely
110°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-6-fenil-2-(4-trifluor-acetil-
amino-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a követ-
kezőképpen állíthatjuk elő: a 38. példa szerinti el-
járással dolgozunk, amelynek során az (5RS, 6SR)-2-(4-di-
metil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-
-5-ol előállítását ismertettük, azonban 3,6 g (2RS, 3RS)-
-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-trifluor-acetil-amino-
-benzoesav-amidból és 1,35 ml bór-trifluorid-éter 75 ml
diklór-metánnal készített elegyből indulunk ki. A
kapott maradékot 20 ml diizopropil-éterrel keverjük,
szűrjük és levegőn szárítjuk. Így 1,8 g (5RS, 6SR)-2-
-(4-trifluor-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-

-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 210°C -on olvad.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-trifluor-acetil-amino-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 38. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-dimetil-amino-benzoészav-amid előállítását ismertettük, azonban 19,2 g 4-trifluor-acetil-amino-benzoészavból, 13,4 g karbonil-diimidazolból, 18 g N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidból, 25 ml vízes, 3n kálium-hidroxid-oldatból és 450ml diklór-metánból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 500 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,5 cm. 25 ml-es frakciókat szedünk, eluensként etil-acetát és ciklohexán 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. A 6-14 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük, a kapott terméket diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 3,7 g (2RS, 3SR)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-trifluor-acetil-amino-benzoészav-amidot kapunk, amely 190°C -on olvad.

A 4-trifluor-acetil-amino-benzoészavat

Wgygand, F. és Leising, E. által a Chem. Ber.-ben [87, 248 (1954)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

46. példa

3,4 g (5RS, 6SR)-2-(4-piperidino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 35 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 2 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 5 órán keresztül hevítjük 50°C körüli hőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó szlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 30 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk, a 9-13 frakciót csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot még egyszer tisztítjuk kromatográfiás eljárással, 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó szlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 15 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként kloroform és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk, a 11-15 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket petroléter és etanol 9:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 1,5 g (5RS, 6SR)-2-(4-piperidino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 166°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-piperidino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 7,6 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-piperidino-benzoészav-amid 100 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 4,4 ml bór-trifluorid-éter 10 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk cseppenként. A kapott oldatot ezt követően 30 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 40 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá és a keverést 30 percen keresztül folytatjuk. A vizes fázist elkülönítjük és kétszer 50-50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket ciklonexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 3,4 g (5RS, 6SR)-2-(4-piperidino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 130°C-on olvad.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-piperidino-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő:

a/ Az A oldat előállítása:

11,5 g 4-piperidino-benzoészav 300 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmér-

sékleten 9 g karbonil-diimidazolt adunk kis részletekben. A kapott oldatot (A oldat) ezt követően 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten és közben a B oldatot állítjuk elő.

b/ A B oldat előállítása:

9 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidot 12,8 ml vizes, 3n kálium-hidroxid-oldathoz adjuk. 7 percen keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, a kapott oldatot nátrium-kloriddal telítjük, majd kétszer 100-100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szűrjük az így kapott oldat (2RS, 3RS)-2,3-epoxi-3-fenil-propán-amin diklór-metános oldata (B oldat).

A B oldatot cseppenként adjuk az A oldathoz. A kapott oldatot ezt követően 3 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 100 ml desztillált vízbe öntjük. A vizes -fázist kétszer 50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetát és diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 2,6 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-piperidino-benzoészav-amidot kapunk.

A 4-piperidino-benzoésavat a következéképpen állíthatjuk elő: 21 g 4-fluor-benzoésavat és 75 ml piperidint keverés közben hevítünk autoklávban 17 órán keresztül 180°C hőmérsékleten, majd 20°C körüli hőmérsékletre lehütjük és 750 ml desztillált vízbe öntjük. A reakcióelegyet vizes, 5n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük a pH 6-7 érték eléréséig, a keletkezett szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, a kapott terméket acetónitrilben átkristályosítjuk és így 11,5 g 4-piperidino-benzoésavat kapunk, amely 230°C-on olvad.

47. példa

1,54 g (5RS, 6SR)-2-(N-metil-4-trifluor-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol és 0,6 g fenil-izocianát 1,2-diklór-etánnal készített elegyét visszafolyatós alkalmazásával forraljuk 18 órán keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot izopropil-éterben átkristályosítjuk és így 0,77 g (5RS, 6SR)-2-(N-metil-4-trifluor-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 160°C-on olvad.

0,57 g (5RS, 6SR)-2-(N-metil-4-trifluor-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin és 0,15 g kálium-hidroxid tabletta 9 ml vízzel készített elegyét visszafolyatós alkal-

mazásával forraljuk 18 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtjük, majd kétszer 20-20 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves oldatot szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 30 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk. A 7-10 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 0,18 g (5RS, 6SR)-2-(4-metil-amino-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 170°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(N-metil-4-trifluor-acetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: a 38. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol az (5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 2,13 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-(N-metil-trifluor-acetil-amino)-benzoesav-amidból és 0,75 ml bór-trifluorid-éter 15 ml diklór-metánnal készített elegyből indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 150 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, 30 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként

etil-acetát és ciklohexán 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk, 30 ml-es frakciókat szedünk. A 11-20 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 1,5 g (5RS, 6SR)-2-[4-(N-metil-trifluor-acetil-amino)-fenil]-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézisek során.

A (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-(N-metil-trifluor-acetil-amino)-benzoesav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 38. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-dimetil-amino-benzoesav-amid előállítását ismertettük, azonban 8g 4-(N-metil-trifluor-acetil-amino)-benzoesavból, 5,25 g karbonil-diimidazol 5,22 g N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidből, 6 ml vizes, 3,5n kálium-hidroxid-oldatból és 160 ml diklór-metánból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 400 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,5 cm, 50 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 80:20 térfogatarányú elegvét használjuk, a 14-20 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson szárazra betöményítjük. Így 2,1 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-(N-metil-acetil-amino)-benzoesav-amidot kapunk, sárga színű olajként, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további szintézi-

sek során.

A 4-(N-metil-trifluor-acetil-amino)-benzoesavat a következőképpen állíthatjuk elő: 21 g 4-metil-amino-benzoesav 200 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatához 43,75 g trifluor-ecetsav anhidrid 50 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatát adjuk és a hőmérsékletét 0°C körül tartjuk. A reakcióelegyet ezt követően 20 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot diizopropil-éter és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 7,5 g 4-(N-metil-trifluor-acetil-amino)-benzoesavat kapunk, amely 175°C -on olvad.

48. példa

6 g (5RS, 6SR)-6-fenil-2-(4-trifluor-metoxifenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin és 2,5 g fenil-izocianát 100 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyét 60°C körüli hőmérsékleten hevítjük 5 órán keresztül. A reakcióelegyet lehütjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, és a kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, 20 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk, a 4-8 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 5 ml diizopropil-éterben kikristályosítjuk. Így 1,1 g (5RS, 6SR)-6-

-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-2-(4-trifluor-metoxi-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 128°C-on olvad.

A (5RS, 6SR)-6-fenil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: a 12. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol az (5RS, 6SR)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 13 g (E)-N-cinnamil-4-trifluor-metoxi-benzoészav-amidból 95 ml 0,44 mólos m-klór-peroxi-benzoészavból, 5,4 ml bór-trifluorid-éter 150 ml diklót-metánnal készített elegyből indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, 25 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 8-14 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 6,4 g (5RS, 6SR)-6-fenil-2-(4-trifluor-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 120°C-on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-4-trifluor-metoxi-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 19. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol az (E)-N-cinnamil-

-4-metoxi-benzoészav-amid előállítását is mertettük, azonban 11,6 g 4-trifluor-metoxi-benzoészavból, 5,3 ml oxalil-dikloridból, 7,4 g (E)-cinnamilból, 16 ml trietil-aminból, 0,2 ml dimetil-formamidból, 100 ml di-
etiléterből és 150 ml diklór-metánból indulunk ki. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristálvo-
sitjuk és így 13 g (E)-N-cinnamil-4-trifluor-Metoxi-
-benzoészav-amidot kapunk, amely 136°C-on olvad.

49. példa

6,5 g (5RS, 6SR) -2-(4-etil-tio-fenil)-6-fenil-
-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol és 2,6 g fenil-izocia-
nát 100 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyét 80°C
körüli hőmérsékleten hevítjük 5 órán keresztül. Lehü-
tés után az elegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa)
szárazra betöményítjük. A kapott terméket kromatográfiás
eljárással tisztítjuk, 150 g szilikagélt (0,063-0,2 mm)
tartalmazó oszlopon, eluensként etil-acetát és ciklo-
hexán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es
frakciókat szedünk. Az 5-15 frakciókat egyesítjük és
csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük.
A kapott terméket még egyszer tisztítjuk kromatográfiás
eljárással, 100 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalma-
zó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm, eluensként diklór-
metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk.
25 ml-es frakciókat szedünk, 10-18 frakciót egyesítjük
és csökkentett nyomáson szárazra betöményítjük.

Igy 1,1 g (5RS, 6SR)-2-(4-etil-tio-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 70°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-etil-tio-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: a 36. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol a (5RS, 6SR)-2-(4-dimetil-amino-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol előállítását ismertettük, azonban 10 g (2 RS, 3 RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-etil-tio-benzoesav-amidból és 4,3 ml bór-trifluorid-éter 100 ml diklór-metánnal készített elegyből indulunk ki. A kapott maradékot eti-acetát és diizopropil-éter 30:70 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk és így 4,2 g (5RS, 6SR)-2-(4-etil-tio-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 120°C-on olvad.

Az N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-etil-tio-benzoesav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 38. példa szerinti eljárással dolgozunk, amelynél (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-dimetil-amino-benzoesav-amid előállítását ismertettük, azonban 13,6 g 4-etil-tio-benzoesavból, 12 g karbonil-dimidazolból, 12,25 g N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-trifluor-acetamidból, 16 ml vizes, 3,2n kálium-hidroxidból és 375 ml diklór-metánból indulunk ki. A kapott terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 400 g szili-

kagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,5 cm. Eluensként etil-acetát és ciklohexán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 2-5 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 10 g (2RS, 3RS)-N-(2,3-epoxi-3-fenil-propil)-4-etil-tio-benzoészav-amidot kapunk, sárga-színű olajként, amelyet a további szintézisek során tisztítás nélkül felhasználhatunk.

50. példa

3,2 g (5RS, 6SR)-2-(4-terc-butyl-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 35 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához, argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 2 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 50°C hőmérsékleten hevitjük 5 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk és 20 ml-es frakciókat szedünk. A 22-29 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd terméket ismét kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, 10 ml-es frakciókat szedünk. Eluensként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk, a 19-25 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa)

40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 1,4 g (5RS, 6SR)-2-(4-terc-butyl-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 80°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(4-terc-butyl-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állítjuk elő: 8,9 g (E)-4-terc-butyl-N-cinnamil-benzoészavamid 80 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 94,7 ml diklór-metános, 0,38 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatot adunk cseppenként. A kapott szuszpenziót 20°C körüli hőmérsékleten keverjük 2 órán keresztül, majd szűrjük. A kapott szűrlethez argonatmoszférában, cseppenként 0°C körüli hőmérsékleten 3,8 ml bór-trifluorid-étert adunk. A kapott elegyet 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vízhez adjuk. A szerves fázist elkülönítjük és 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 200 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. Az 50-90 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on

szárazra betöményítjük. Az így kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és 0,8 g (5RS, 6SR)-2-(4-terc-butil-fenil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 50°C-on olvad.

Az (E)-4-terc-butil-N-cinnamil-benzoészav-amidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 21. példászerinti eljárással dolgozunk, ahol az (E)-3-klór-N-cinnamil-benzoészav-amid előállítását ismertettük, azonban 6,65 g cinnamil-aminból és 9,8 g 4-terc-butil-benzoészavból indulunk ki. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 8,9 g (E)-4-terc-butil-N-cinnamil-benzoészav-amidot kapunk.

51. példa

2,5 g (5RS, 6SR)-5-(4-nitro-peroxi-karbonil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin 30 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1 g 3-amino-fenolt adunk. A kapott oldatot 5 órán keresztül hevítjük 70°C-on, majd 20°C körüli hőmérsékletre lehütjük és 300 ml desztillált vízbe öntjük. Az elegyet kétszer 150-150 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott olajat kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluesnként

ciklohexán, etil-acetát és trietil-amin 60:35:5 térfogat-arányú elegyét használjuk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 10-17 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristályosítjuk és 1,1 g (5RS, 6SR)-5-(3-hidroxi-fenil-karbamoil-oxi)-2,6-difenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 170°C-on olvad.

52. példa

0,27 g nátrium-hidrid ásványolajos szuszpenzió (50 tömegszázalékos) 15 ml vizmentes tetrahydrofuránnal készített elegyéhez argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 1,42 g (4RS, 5RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 15 ml vizmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk és a kapott oldatot 30 percen keresztül keverjük ezen a hőmérsékleten. Ekkor 1,05 g 3,4-diklór-fenil-izocianát 10 ml vizmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk cseppenként és az elegyet 4 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. Majd 20 ml desztillált vizet adunk hozzá és háromszor 80-80 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, háromszor 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd

anyagot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 300 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3,5 cm. Eluensként diklór-metánt használunk, 30 ml-es frakciókat szedünk. A 4-7 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott szilárd terméket ismét tisztítjuk kromatográfiás eljárással, 125 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 6:4 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 5-9 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket diizopropil-éterben átkristályosítjuk és így 1,1 g (4RS, 5RS)-5-(3,4-diklór-fenil-karbamoil-oxi)-2-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 130°C-on olvad.

53. példa

1,8 g (5RS, 6SR)-2-(2-naftil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-ol 21 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához argonatmoszférában, 20°C körüli hőmérsékleten 0,7 g fenil-izocianátot adunk. A kapott oldatot 4 órán keresztül hevítjük 80°C hőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott szilárd terméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm. Eluensként diklór-metánt használunk, 20 ml-

es frakciókat szedünk. A 12-20 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket acetonitrilben átkristályosítjuk és így 0,9 g (5RS, 6SR)-2-(2-naftil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazint kapunk, amely 163°C-on olvad.

Az (5RS, 6SR)-2-(2-naftil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt a következőképpen állíthatjuk elő: 4,3 g (E)-N-cinnamil-2-naftalin-karboxamid 40 ml diklór-metánnal készített oldatához argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 49 ml diklór-metános, 0,38 mólos 3-klór-peroxi-benzoészav-oldatot adunk cseppenként. A kapott szuszpenziót 20°C körüli hőmérsékleten keverjük 3 órán keresztül, majd szűrjük. A kapott szűrlethez argonatmoszférában, 0°C körüli hőmérsékleten 1,9 ml bór-trifluorid-étert adunk cseppenként. A kapott elegyet 2 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten, majd 50 ml desztillált vízhez adjuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd 30 ml vizes, 1n nátrium-tioszulfát-oldattal, 30 ml desztillált vízzel, majd 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. A kapott terméket acetonitrilben átkristályosítjuk és így 1,8 g (5RS, 6SR)-2-(2-naftil)-6-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-5-olt kapunk, amely 172°C-on olvad.

Az (E)-N-cinnamil-2-naftalin-karboxamidot a következőképpen állíthatjuk elő: a 21. példa szerinti eljárással dolgozunk, ahol α -(E)-3-klór-N-cinnamil-benzo-esavamid előállítását ismertettük, azonban 5,3 g cinnamil-aminból és 7,6 g 2-naftoesavból indulunk ki. A kapott terméket etil-acetátban átkristályosítjuk és így 4,3 g (E)-N-cinnamil-2-naftalin-karboxamidot kapunk.

A találmány (I) általános képletű vegyületeket egyedül vagy bármely kompatibilis, inert vagy fiziológiásan aktív gyógyszerészeti termékkel együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására is vonatkozik. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményeket orálisan, parenterálisan, rektálisan vagy lokálisan lehet alkalmazni.

Szilárd orális készítmények a következők: tabletták, pilulák, porok (zselatinkapszulák vagy ostyátok) vagy granulátum. A készítmények a találmány szerinti hatóanyagot egy vagy több inert vivőszerrel, mint keményítővel, cellulózzal, szaharózzal, laktózzal vagy szilikagéllal együtt tartalmazzák. A készítmények a fenti vivőanyagokon kívül egy vagy több lubrikánst is tartalmazhatnak, magnézium-sztearátot vagy talkumot, színezőanyagot, bevonóanyagot (drazsé) vagy lakkot.

Folyékony orális készítményekként alkalmazhatunk oldatokat, szuszpenziókat, emulziókat, szirupokat és elixíreket, amelyek inert hígítószeret tartalmaznak,

mint vizet, etanolt, glicerint, növényi olajokat vagy paraffinolajat. A készítmények a hígítószereken kívül tartalmazhatnak még nedvesítőszeret, édesítőszeret, sűrítőszeret, izanyagot vagy stabilizálószeret.

Parenterális készítményekként a steril készítményeket említjük, amelyek előnyösen vizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. Oldószerként vagy vivőszerként alkalmazhatunk vizet, propilén-glikolt, poli(etilén-glikol)-t, növényi olajokat, elősorban olivaját vagy ennek szerves, befecskendezhető észtereit, mint etil-oleátot, vagy más megfelelő szerves oldószereket. A készítmények tartalmazhatnak más segédanyagokat is, főként nedvesítőszeret, izotonizálószeret, emulgeálószeret, diszpergálószeret és stabilizálószeret.

A sterilizést többféleképpen elvégezhetjük, például aszeptikus szűréssel, a készítménybe bevive a sterilizálószeret, besugárzással vagy hőhatással. A parenterális készítményeket is előállíthatjuk steril szilárd alakban, amelyeket az alkalmazásuk előtt közvetlenül oldunk steril befecskendezhető közegben.

Rektális készítmények a kúpok vagy a rektális kapszulák, amelyek a hatóanyagon kívül vivőanyagot, mint kakaóvaját, félszintetikus glicerideket vagy poli(etilén-glikol)-t tartalmaznak.

Lokális készítmények például a krémek, kenőcsök, lociók, szemcseppek, szájvizek, orrcseppek vagy az aeroszolos készítmények.

A humán terápiában a (I) általános képletű vegyületek a kolecisztokinin által az idegrendszerben és a gyomor és béltraktusban előidézett zavarok, megbetegedések megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. Ezért a vegyületek hasznosak a következő betegségek kezelésében és megelőzésében: pszichózis, Parkinson-kór, időskori diszkinézia, az érzékeny vastagbél szindrómában, akut hasnyálmirigy-gyulladásban, fekélyekben, a gyomor és béltraktus motilitás zavaraiiban, valamint a narkotikus és nem narkotikus fájdalomcsillapítók potenciozására és étvágy szabályozóként.

A vegyület adagjai a vizsgált területtől, a kezelés időtartamától és az alkalmazott gyógyszeraktól függ. Általában 0,05 g és 1 g között naponta orálisan felnőtteknek adagolva, az egyes adagok 10 mg és 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

A napi adagokat általában az orvos állapítja meg a beteg korától testsúlyától és más egyéb tényezőktől függően.

A következő példák a találmány szerinti eljárással előállított készítmények bemutatására szolgálnak:

A példa

A szokásos eljárással 50 mg hatóanyagot tartalmazó zselatinkapszulákat a következő összetétellel állíthatjuk elő:

(4RS, 5RS)-2-(4-klór-fenil)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin	50 mg
cellulóz	18 mg
laktóz	55 mg
kolloid kóvasav	1 mg
karboxi-metil-keményítő-nátrium	10 mg
talkum	10 mg
magnézium-sztearát	1 mg

B példa

A szokásos eljárással 50 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat a következő összetétellel állíthatunk elő:

(4RS, 5RS)-2-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-4-fenil-5-fenil-karbamoil-oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin	50 mg
laktóz	104 mg
cellulóz	40 mg
poli(vinil-pirrolidón)	10 mg
karboxi-metil-keményítő-nátrium	22 mg
talkum	10 mg
magnézium-sztearát	2 mg
kolloid-kóvasav	2 mg

hidroxi-metil-cellulóz, glicerín, titán-dioxid

(72:3,5:24,5)

q.s. hogy 1 bevont tablet-

ta súlya 245 mg legyen.

C példa

A szokásos eljárással 10 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós oldatot a következő összetétellel állíthatunk elő:

(5RS, 6RS)-2-(4-metoxi-fenil)-6-fenil-5-fenil-karbamoil- -oxi-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin	10 mg
benzoesav	80 mg
benzilalkohol	0,06 ml
nátrium-benzoát	80 mg
95%-os etanol	0,4 ml
nátrium-hidroxid	24 mg
propilén-glikol	1,6 ml
ionmentesített víz	q.s. 4 ml-hez

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek valamint e vegyületek ásványi vagy szerves savval képzett ~~addíció~~ ^{só} előállítására, a képletben

- R_1 jelentése 2-indolil-csoport, 2-tienil-csoport, 3-furil-csoport, naftilcsoport, fenilcsoport, vagy egy vagy két halogénatommal vagy egy alkoxycsoporttal, alkilcsoporttal, nitrocsoporttal, acil-amino-csoporttal, alkil-tio-csoporttal, acilcsoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, morfolinocsoporttal, piperidinocsoporttal, aminocsoporttal, mono-alkil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-csoporttal, ahol az alkilcsoportok azonosak vagy eltérőek, vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- R_2 jelentése fenilcsoport vagy egy vagy két halogénatommal, egy vagy két alkilcsoporttal, egy alkoxycsoporttal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport, és
- X jelentése oxigénatom,
- R_3 jelentése fenilcsoport,
- R_4, R_5 és R_6 jelentése hidrogénatom, vagy

- R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom,
 R_5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
 R_6 jelentése fenilcsoport vagy
 R_3 és R_4 szubsztituense közül az egyik jelentése me-
 tilcsoport, a másik jelentése hidrogénatom,
 R_5 jelentése hidrogénatom,
 R_6 jelentése fenilcsoport, vagy
 X jelentése kénatom
 R_3 jelentése fenilcsoport,
 $R_4 R_5$ és R_6 jelentése hidrogénatom;

a fentiekben említett acil-, alkil- és alkoxi-csoportok
 acil-, alkil- és alkoxi része egyenes vagy elágazó láncú,
 1-4 szénatomos csoportok,

azzal jellemezve, hogy

- a) eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására,
 kivéve azokat ahol

- R_2 jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített
 fenilcsoport,

egy (II) általános képletű izocianátot, ahol a képletben

- R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti, kivéve

- R_2 hidroxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport
 jelentését

egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol a képletben

X, R_1, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése a tárgyi kör szerinti vagy amennyiben

R_3 és R_4 szubsztituensek közül az egyik jelentése metilcsoport, a másik jelentése hidrogénatom, a vegyület keverékével reagáltatunk, egy kapott terméket elkülönítünk, adott esetben az enantiomereket elválasztjuk és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval addíciós sójává alakítunk.

b) eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, egy (XII) általános képletű anilint, ahol a képletben

R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti,

egy (XIII) általános képletű vegyülettel, a képletben

R_8 jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport és

X, R_1, R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése a tárgyi kör szerinti vagy amennyiben

R_3 és R_4 szubsztituensek közül az egyik metilcsoportot, a másik hidrogénatomot jelent e vegyület keverékével reagáltatunk, egy kapott terméket elkülönítünk, adott esetben az enantiomereket elválasztjuk és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval addíciós sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

R_1 jelentése 2-tienil-csoport, naftilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy két halogénatommal, egy alkoxicsoporttal, alkilcsoporttal, nitrocsoporttal, acilcsoporttal, alkil-tio-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, morfolinocsoporttal, piperidinocsoporttal, aminocsoporttal, mono- vagy dialkil-amino-csoporttal, ahol az alkilcsoportok azonosak vagy eltérők, vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal szubsztituált,

R_2 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy két halogénatommal, egy alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal, alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal vagy 3-as és 4-es helyzetben metilén-dioxi-csoporttal szubsztituált,

X jelentése oxigénatom,

R_3, R_4, R_5 és R_6 jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyezik,

az acil-, alkil- és alkoxi-csoportokban az acil-, alkil- és alkoxirész egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos csoport, azzal jellemezve, hogy

megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk, és kívánt esetben egy kapott terméket ásványi vagy szerves savval addíciós sójává alakítunk.

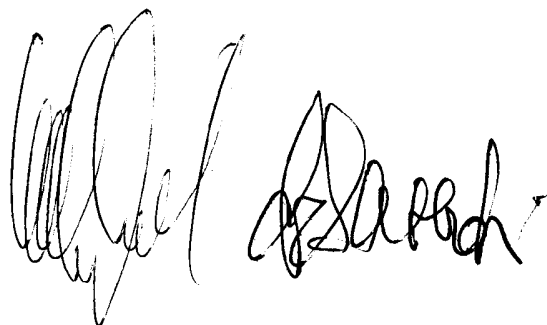
3. Eljárás kolecisztochinin antagonistá gyógyszerkészítmények előállítására,

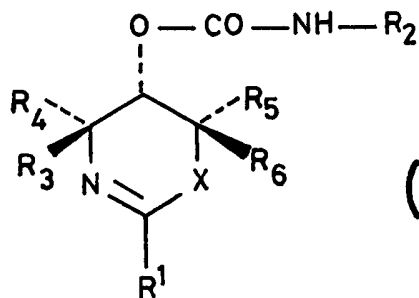
azzal jellemezve, hogy

az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

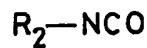
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ és X jelentése az 1. igénypont szerinti, a gyógyszertechnológiában szokásosan alkalmazott segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A meghatalmazott:



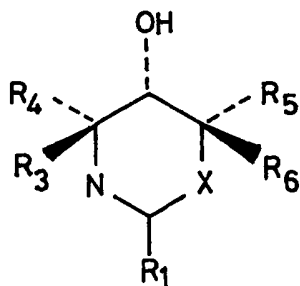


(I) ✓

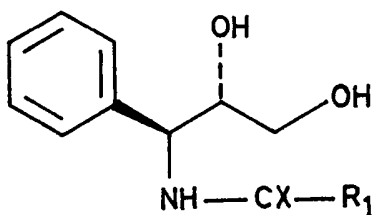


(II)

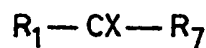
-54127-



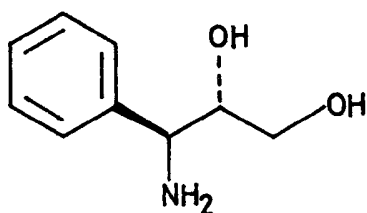
(III)



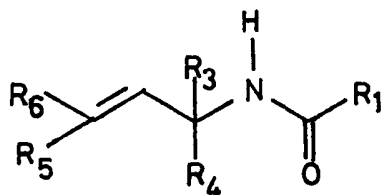
(IV)



(V)

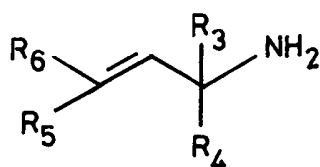


(VI)

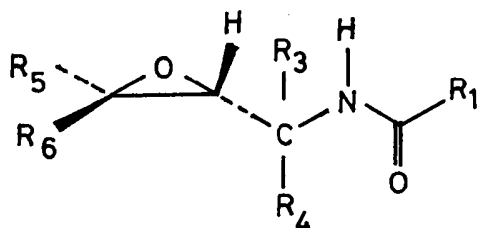


(VII)

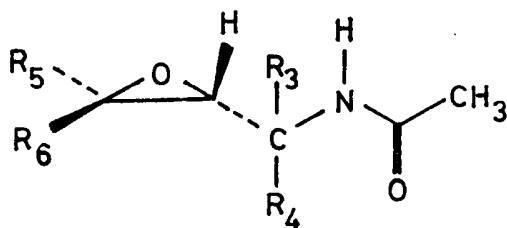
Handwritten signature: G. J. Daroch



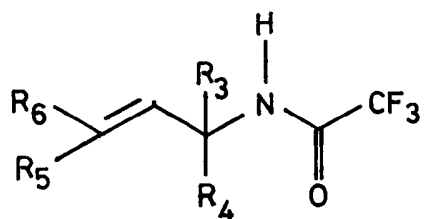
(VIII)



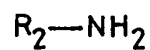
(IX)



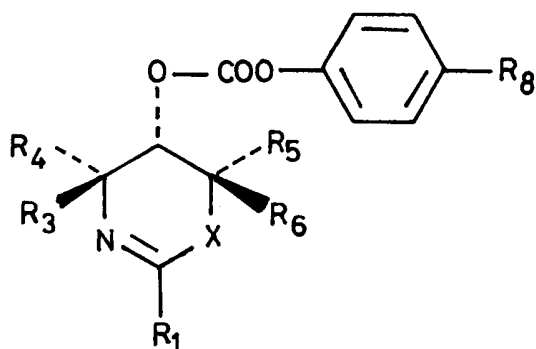
(X)



(XI)



(XII)



(XIII)