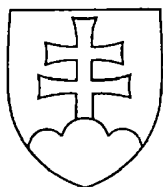


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 1. 5. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/183 013
09/552 354
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 4. 5. 1999
19. 4. 2000
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 10. 9. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 09/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US00/11749
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO00/66570

(11), (21) Číslo dokumentu:

1592-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7 :

C07D265/18,
C07D413/04,
A61K 31/536,
A61P 15/00,
A61P 35/00

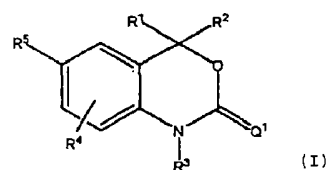
(71) Prihlasovateľ: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, Madison, NJ, US;
LIGAND PHARMACEUTICALS, INC., San Diego, CA, US;

(72) Pôvodca: Zhang Puwen, Audubon, PA, US;
Fensome Andrew, Wayne, PA, US;
Terefenko Eugene A., Quakertown, PA, US;
Wrobel Jay E., Lawrenceville, NJ, US;
Edwards James P., San Diego, CA, US;
Jones Todd K., Solana Beach, CA, US;
Tegley Christopher M., Thousand Oaks, CA, US;
Zhi Lin, San Diego, CA, US;
Collins Mark A., Norristown, PA, US;

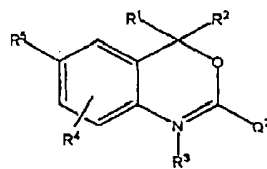
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov Deriváty cyklotiokarbamátu ako modulátory receptora pre progesterón

(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny, ktoré sú agonistami receptora pre progesterón a majú vzorce (I) alebo (II), alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ. Ďalej sa opisuje použitie týchto zlúčenín na antikoncepciu a liečenie ochorenia so vzťahom k progesterónu.



(I)



(II)

Deriváty cyklotiokarbamátu ako modulátory receptora pre progesterón

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka zlúčenín, ktoré pôsobia ako agonisti receptora pre progesterón, ich prípravy a použitia. Tento vynález tiež poskytuje použitie týchto zlúčenín na indukciu antikoncepcie a liečenie a/alebo prevenciu dysfunkčného krvácania, maternicových leiomyomát, endometriózy, syndrómu polycystických vaječníkov a karcinómov a adenokarcinómov endometria, vaječníkov, prsníka, časti hrubého čreva a prostaty.

Doterajší stav techniky

Intracelulárne receptory (IR) tvoria skupinu štrukturálne príbuzných génových regulátorov známych pod názvom "transkripčné faktory závislé na ligande" (R. M. Evans, Science, 240, 889, 1988). Rodina steroidných receptorov je podskupina rodiny IR, vrátane receptora pre progesterón (PR), receptora pre estrogén (ER), receptora pre androgén (AR), receptora pre glukokortikoid (GR) a receptora pre mineralokortikoid (MR).

Prirodzený hormón alebo ligand pre PR je steroid progesterón, ale boli vytvorené syntetické zlúčeniny, ako je napríklad medroxyprogesterónacetát alebo levonorgestrel, ktoré tiež slúžia ako ligandy. Akonáhle sa ligand vyskytuje v tekutine obklopujúcej bunku, prechádza cez membránu prostredníctvom pasívnej difúzie a viaže sa na IR za tvorby

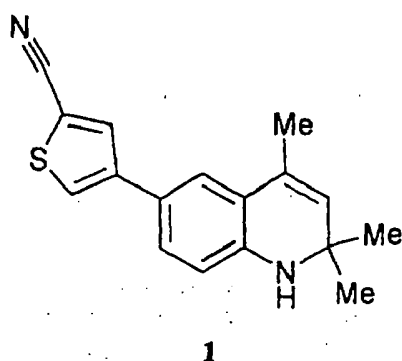
komplexu receptor/ligand. Tento komplex sa viaže na špecifické génové promotory prítomné v bunkovej DNA. Ako je komplex naviazaný na DNA, moduluje produkciu mRNA a proteínu, ktorý je týmto génom kódovaný.

Zlúčenina, ktorá sa viaže na IR a napodobňuje účinok prirodzeného hormónu, sa nazýva agonista, zatiaľ čo zlúčenina, ktorá účinok hormónu inhibuje, je antagonistka.

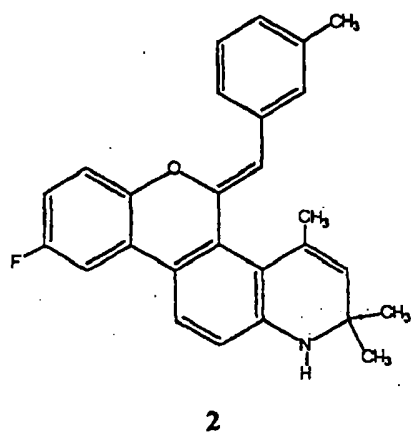
Je známe, že PR agonisti (prírodní a syntetickí) majú dôležitú úlohu v zdravotnom stave žien. PR agonisti sa používajú v prípravkoch na kontrolu počatia, typicky v prítomnosti ER agonistu, alebo môžu byť použité v spojení s PR antagonistom. ER agonisti sa používajú na liečenie menopauzálnych príznakov, ale boli spájané s proliferatívnym účinkom na uterus, ktorý môže viesť na zvýšené riziko karcinómu maternice. Súčasné podávanie PR agonisty toto riziko znižuje alebo ruší.

Bolo preukázané, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu pôsobia ako kompetitívne inhibítory väzby progesterónu na PR a pôsobia ako agonisti vo funkčných modeloch, ako *in vitro* tak *in vivo*. Tieto zlúčeniny môžu byť použité na antikoncepciu, na liečenie fibroidov, endometriózy, karcinómov prsníka, maternice, vaječníkov a prostaty a ako pomenopauzálna hormonálna substitučná terapia.

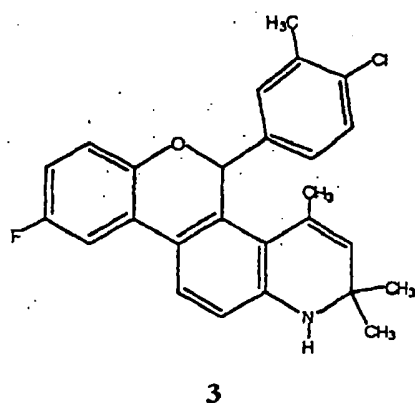
Jones, et al., opísali v patente Spojených Štátov č. 5 688 810 PR antagonistu dihydrochinolín 1.



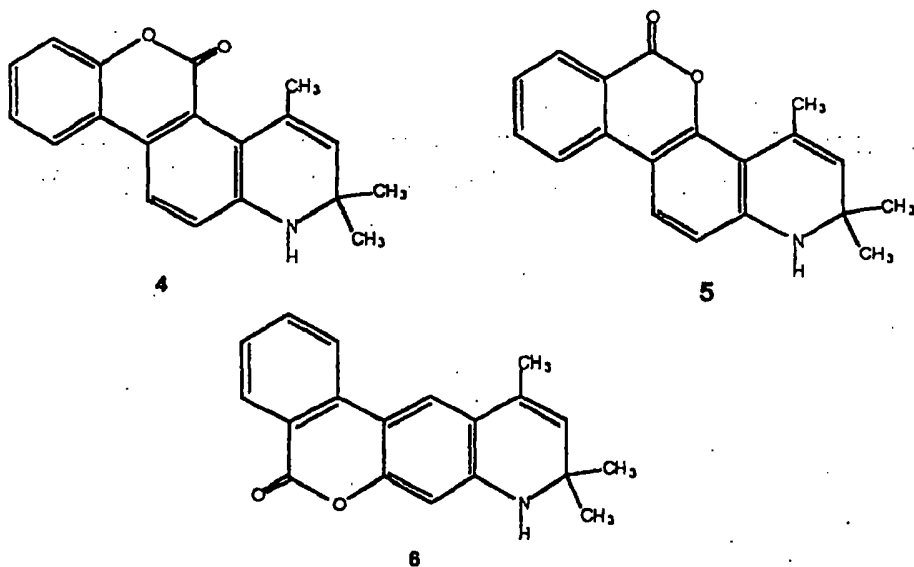
Jones, et al., opísali enoléter 2 (patent Spojených Štátov č. 5 693 646) ako PR ligand.



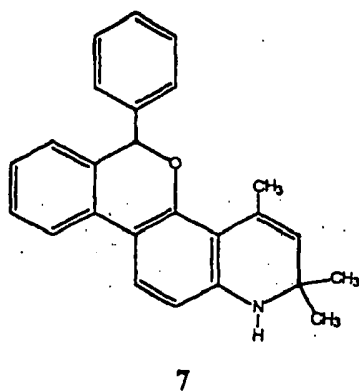
Jones, et al., opísali zlúčeninu 3 (patent Spojených Štátov č. 5 696 127) ako PR ligand.



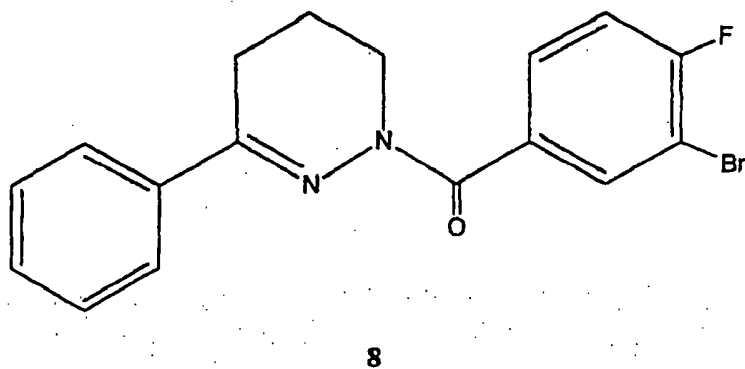
Zhi, et al., opísali laktóny 4, 5 a 6 ako PR antagonistov (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).



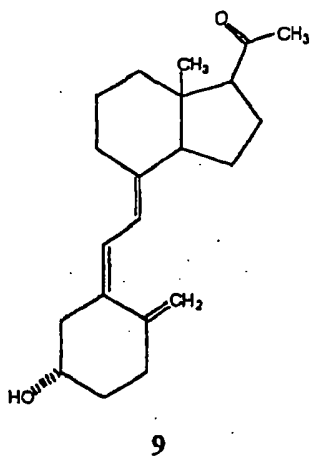
Zhi, et al., opisali éter 7 ako PR antagonistu (J. Med. Chem, 41, 291, 1998).



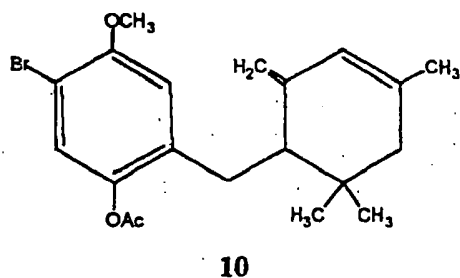
Combs, et al., opisali amid 8 ako ligand pre PR (J. Med. Chem., 38, 4880, 1995).



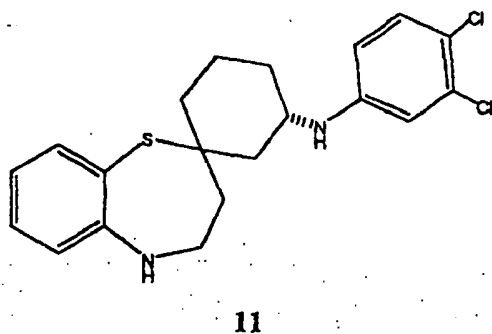
Perlman, et. al., opísali analóg vitamínu D 9 ako PR ligand (Tet. Letters, 35, 2295, 1994).



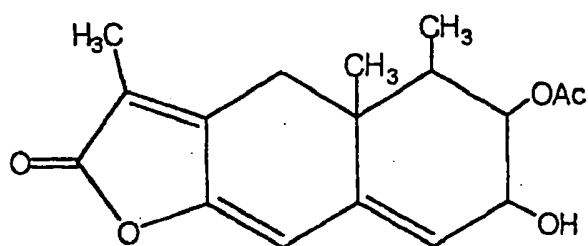
Hamann, et al., opísali PR antagonistu 10 (Ann. N.Y. Acad. Sci., 761, 383, 1995).



Chen, et al., opísali PR antagonistu 11 (Chen, et al., POI-37, 16. Int. Cong. Het. Chem, Montana, 1997).

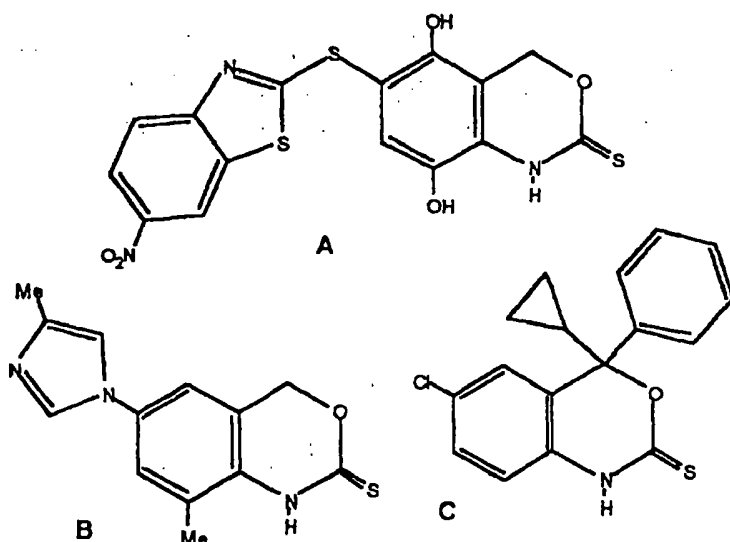


Kurihari, et. al., opísali PR ligand 12 (J. Antibiotics, 50, 360, 1997).

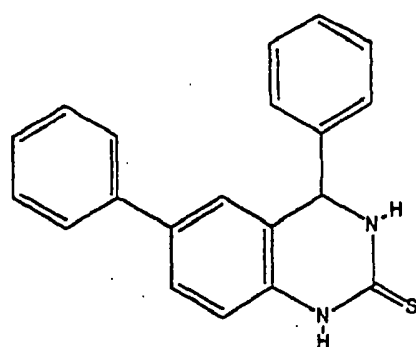


12

Sakata et al. (JP 07159917, CA 123:301431) opísali, že určité benzoxazín-2-tiónové zlúčeniny, ako je napríklad zlúčenina A, môžu byť použité ako fotografické materiály. Kim et al. opísali, že niektoré imidazolom substituované benzotiazíny, ako je napríklad zlúčenina B, môžu byť použité ako kardiotoniká (patent Spojených Štátov č. 5 171 851 a EP 510235). V nedávnej dobe Young et al. (WO95/20389) a Christ et al. (WO98/14436) nárokovali benzoxazín-2-tióny, ako je napríklad zlúčenina C, ako inhibítory HIV reverznej transkriptázy.



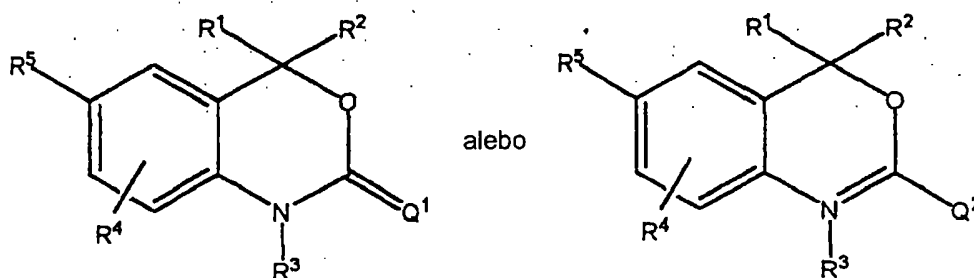
Pflegel et al. (Pharmazie, 37(10), 714-717, 1982) opísali chinazolín-2-tióny, ako je napríklad zlúčenina D, vo svojej štúdii polarografie heterocyklických zlúčenín, ale neopísali žiadnu aktivitu zlúčeniny D.



D

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje zlúčeniny vzorca:



kde:

R^1 a R^2 sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^A alebo skupina $NR^B COR^A$,

alebo R^1 a R^2 sú fúzované a vytvárajú spirocyklický kruh vybraný z a), b) alebo c), uvedené nižšie, každý spirocyklický kruh je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

a) saturovaný spirocyklický alkylový kruh s 3 až 8 členmi, výhodne spirocyklický alkylový kruh s 3 až 6 členmi alebo

b) spirocyklický alkenylový kruh s 3 až 8 členmi, výhodne spirocyklický alkenylový kruh s 3 až 6 členmi alebo

c) spirocyklický kruh s 3 až 8 členmi obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané z O, S a N, výhodne spirocyklický kruh s 3 až 6 členmi obsahujúci jeden až tri heteroatómy,

R^A je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoskupina, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

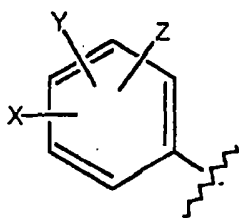
R^B je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkylová skupina alebo substituovaná alkylová skupina alebo COR^C ,

R^c je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^4 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

R^5 je vybraný zo skupín a), b) alebo c) nižšie:

a) R^5 je trisubstituovaný benzénový kruh obsahujúci substituenty X, Y a Z, ako je ukázané nižšie:



X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, tioalkoxyskupina obsahujúca 1

až 3 atómy uhlíka, substituovaná tioalkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO_2 , perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, 5 alebo heterocyklický kruh so 6 členmi obsahujúci 1 až 3 heteroatómy, skupina COR^{D} , skupina OCOR^{D} alebo skupina $\text{NR}^{\text{E}}\text{COR}^{\text{D}}$,

R^{D} je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

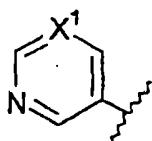
R^{E} je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y a Z sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo tioalkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo

b) R^{S} je heterocyklický kruh s piatimi alebo šiestimi členmi s 1, 2 alebo 3 heteroatómami kruhu vybranými zo skupiny, ktorú tvorí O, S, skupina S(O) , skupina $\text{S(O}_2\text{)}$ alebo skupina NR^{G} a obsahujúcimi jeden alebo dva nezávislé substituenty zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina COR^{F} alebo skupina $\text{NR}^{\text{G}}\text{COR}^{\text{F}}$,

R^F je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^G je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, R^6 je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo

c) alebo R^5 je kruh so šiestimi členmi so štruktúrou:



kde:

X^1 je N alebo skupina CX^2 ,

X^2 je halogén, skupina CN alebo skupina NO_2 ,

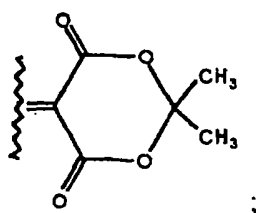
Q^1 je S, skupina NR^7 alebo CR^8R^9 ,

R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,

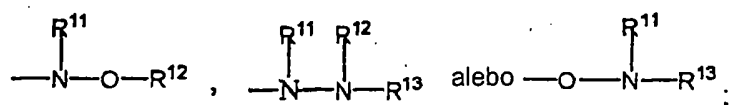
heterocyklická alebo substituovaná heterocyklická skupina, skupina SO_2CF_3 , skupina OR^{11} alebo skupina $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

R^8 a R^9 sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina NO_2 , skupina CN alebo skupina CO_2R^{10} ,

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo CR^8R^9 obsahuje kruh so šiestimi členmi, ako je ukázaný štruktúrou nižšie:



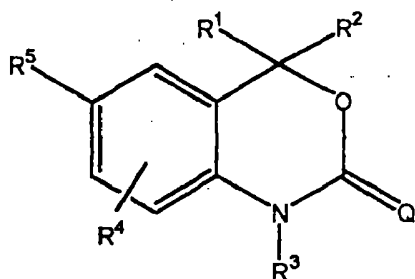
Q^2 je vybraný zo skupín:



R^{11} , R^{12} a R^{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, acylová skupina alebo sulfonylová skupina alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodný zoznam substituentov predstavovaných R^{11} , R^{12} a R^{13} v skupinách zlúčenín opísaných v tomto texte tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, $-C(O)-$ (alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka), $-S(O)_2-$ (alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka), fenylová skupina alebo benzyl.

Výhodnými zlúčeninami podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny vzorca:



kde:

R^1 je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^A alebo skupina $NR^B COR^A$,

R^2 je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,

heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^{A} alebo skupina $\text{NR}^{\text{B}}\text{COR}^{\text{A}}$, alebo

R^1 a R^2 sú fúzované a vytvárajú:

a) spirocyklický alkylový kruh s 3 až 8 členmi voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo

b) spirocyklický alkenylový kruh s 3 až 8 členmi voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo

c) spirocyklický kruh s 3 až 8 členmi obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí O, S a N, kruh je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^{A} je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

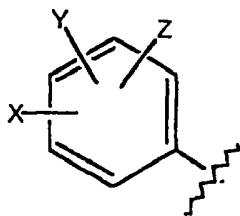
R^{B} je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina

obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina alebo substituovaná alkynylová skupina alebo skupina COR^c ,

R^c je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

R^4 je H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

R^5 je trisubstituovaný benzénový kruh obsahujúci substituenty X, Y a Z, ako je ukázané nižšie,



X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina

obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, tioalkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná tioalkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO_2 , perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 členmi obsahujúci 1 až 3 heteroatómy, skupina COR^D , skupina OCOR^D alebo skupina NR^ECOR^D ,

R^D je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

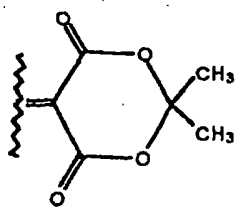
R^E je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y a Z sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo tioalkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo

R^5 je kruh s piatimi alebo šiestimi členmi s 1, 2 alebo 3 heteroatómami zo skupiny, ktorú tvorí O, S, skupina SO, skupina SO_2 alebo skupina NR^6 a obsahujúci jeden alebo dva nezávislé substituenty zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, R^6 je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Q^1 je S, NR^7 , skupina CR^8R^9 ,

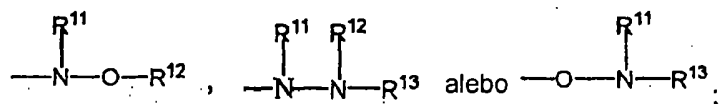
R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina SO_2CF_3 , skupina OR^{11} alebo skupina $NR^{11}R^{12}$,

R^8 a R^9 sú nezávislé substituenty zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina NO_2 , skupina CN alebo skupina CO_2R^{10} ,

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo CR^8R^9 obsahuje kruh so šiestimi členmi, ako je ukázaný štruktúrou nižšie



Q^2 je vybraný zo skupín:



R^{11} , R^{12} a R^{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, acylová skupina alebo sulfonylová skupina alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Dalšie výhodné zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca I kde:

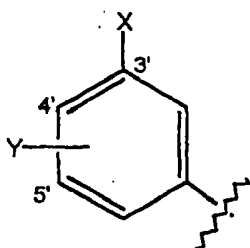
R^1 a R^2 a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo spirocyklická alkylová skupina vytvorená fúziou R^1 a R^2 za tvorby spirocyklického kruhu s 3 až 6 členmi,

R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo skupina COR^C ,

R^C je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

R^4 je H, halogén, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

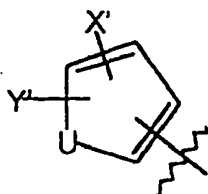
R^5 je disubstituovaný benzénový kruh obsahujúci substituenty X a Y, ako je ukázané nižšie:



X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO₂, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 členmi obsahujúci 1 až 3 heteroatómy alebo tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

Y je substituent vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo

R⁵ je kruh s piatimi členmi so štruktúrou ukázanou nižšie



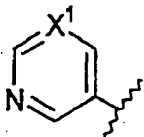
U je O, S alebo skupina NR⁶,

R⁶ je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo CO₂-alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

X' je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, skupina NO₂, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

Y' je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H a alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo

R⁵ je kruh so šiestimi členmi so štruktúrou:



kde:

X¹ je N alebo skupina CX²,

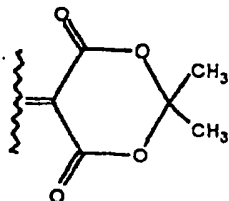
X² je halogén, skupina CN alebo skupina NO₂,

Q je S, NR⁷ alebo CR⁸R⁹,

R⁷ je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina alebo skupina SO₂CF₃,

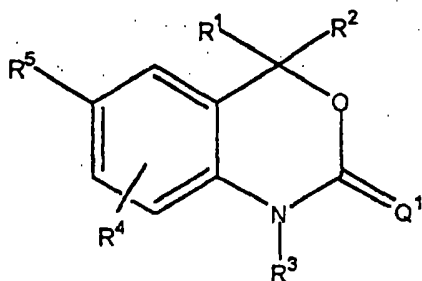
R⁸ a R⁹ sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina NO₂, skupina CN alebo skupina CO₂R¹⁰,

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,
 CR^8R^9 je kruh so šiestimi členmi, ako je ukázaný štruktúrou nižšie



alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca:



kde:

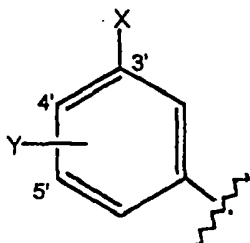
R^1 a R^2 a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina CH_3 a spirocyklická alkylová skupina vytvorená fúziou R^1 a R^2 za tvorby spirocyklického kruhu so 6 členmi,

R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , skupina CH_3 , substituovaná metylová skupina alebo skupina COR^C ,

R^C je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

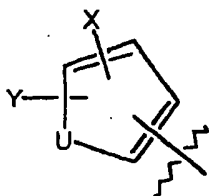
R^4 je H, halogén alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^5 je disubstituovaný benzénový kruh obsahujúci substituenty X a Y, ako je ukázané nižšie



X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, metoxyskupina, skupina NO_2 alebo 2-tiazolová skupina,

Y je substituent vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H a F alebo R^5 je kruh s piatimi členmi so štruktúrou:



U je O, S alebo skupina NH,

X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, skupina NO_2 ,

Y je zo skupiny, ktorú tvorí H a alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

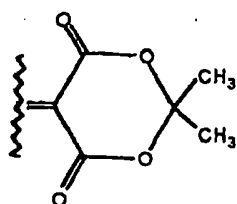
Q^1 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí S, NR^7 alebo CR^8R^9 ,

R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,

heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina alebo skupina SO_2CF_3 ,

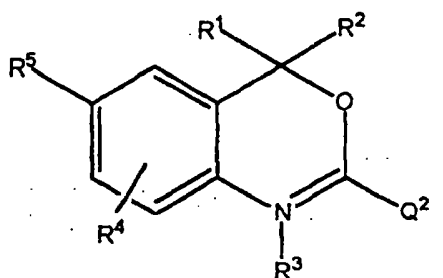
R^8 a R^9 sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina NO_2 , skupina CN alebo skupina CO_2R_{10} ,

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo CR^8R^9 obsahuje kruh so šiestimi členmi štruktúry nižšie:



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia výhodná podskupina podľa tohto vynálezu obsahuje zlúčeniny vzorca:



kde:

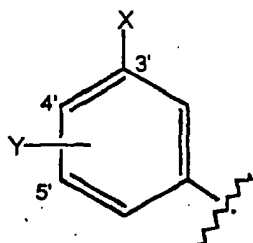
R^1 a R^2 a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina CH_3 a spirocyklická alkylová skupina vytvorená fúziou R^1 a R^2 za tvorby spirocyklického kruhu so 6 členmi,

R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , skupina CH_3 , substituovaná metylová skupina alebo skupina COR^c ,

R^c je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

R^4 je H, halogén alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

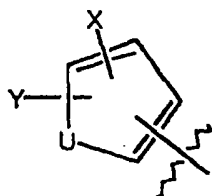
R^5 je disubstituovaný benzénový kruh obsahujúci substituenty X a Y, ako je ukázané nižšie



X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, metoxyskupina, skupina NO_2 alebo 2-tiazolová skupina,

Y je substituent vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H a F alebo

R^5 je kruh s piatimi členmi so štruktúrou:

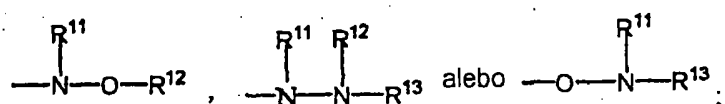


U je O, S alebo skupina NH,

X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, skupina NO₂,

Y je zo skupiny, ktorú tvorí H a alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

Q² je vybraný zo skupín:



R¹¹, R¹² a R¹³ sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, acylová skupina alebo sulfonylová skupina alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu obsahovať asymetrický atóm uhlíka a niektoré zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu obsahovať jedno alebo viacej asymetrických centier a vznikajú z nich teda optické izoméry a diastereoméry. Aj keď je vo vzorci I vynález ukázaný bez ohľadu na stereochemiu, zahŕňa predkladaný vynález tieto optické izoméry a diastereoméry, a tiež racemické a rozštiepené, enantioméne čisté R a S stereoizoméry, a tiež ďalšie zmesi R a S stereoizomérov a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Termín "alkylová skupina" je použitý v tomto texte na označenie skupín saturovaných alifatických uhľovodíkov ako s priamym tak aj s rozvetveným reťazcom, ktoré majú jeden až osem atómov uhlíka, výhodne jeden až šesť atómov uhlíka,

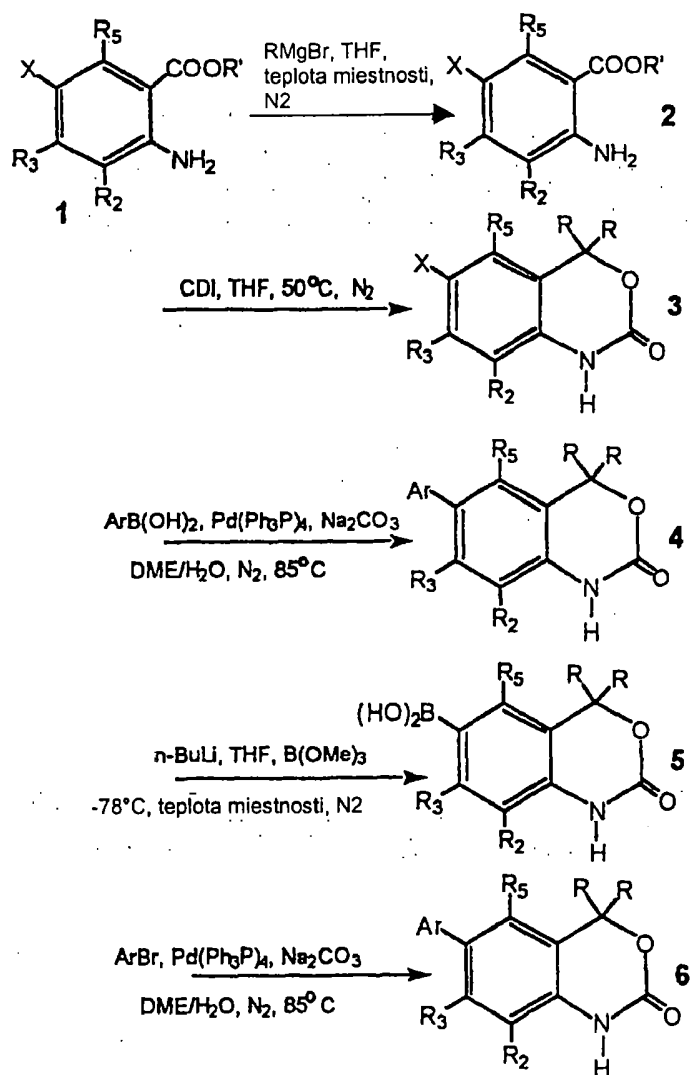
"alkenylová skupina" zahŕňa alkylové skupiny ako s priamym tak aj s rozvetveným reťazcom s aspoň jednou dvojnou väzbou medzi dvoma atómami uhlíka a dvoma až ôsmymi atómami uhlíka, výhodne dvoma až šiestimi atómami uhlíka, "alkynylová" skupina pokrýva skupiny ako s priamym tak aj s rozvetveným reťazcom alkylová skupina s aspoň jednou trojnou väzbou medzi dvoma atómami uhlíka a dvoma až ôsmymi atómami uhlíka, výhodne dvoma až šiestimi atómami uhlíka. Termíny "substituovaná alkylová skupina", "substituovaná alkenylová skupina" a "substituovaná alkynylová skupina" sa týkajú alkylovej skupiny, alkenylovej skupiny a alkynylovej skupiny, ako boli práve opísané, ktoré majú jeden alebo viacej substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, skupina OH, skupina NO₂, amínoskupina, arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná arylová skupina, substituovaná heterocyklická skupina, alkoxy skupina, aryloxy, substituovaná alkyloxy skupina, alkyldikarbonylová skupina, alkyldikarboxy skupina, alkyldiamínoskupina, aryldioskupina. Tieto substituenty môžu byť pripojené ku ktorémukoľvek uhlíku alkylovej skupiny, alkenylovej skupiny alebo alkynylovej skupiny skupín za predpokladu, že pripojenie vytvorí stabilnú chemickú skupinu. Termín "arylová skupina" je použitý v tomto texte na označenie aromatického systému, ktorý môže byť jednoduchý kruh alebo niekoľkonásobný aromatický kruh fúzovaný alebo spojený dohromady tak, že aspoň jedna časť fúzovaných alebo spojených kruhov tvorí kondenzovaný aromatický systém. Arylové skupiny bez obmedzenia tvorí fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, antrylová skupina, tetrahydronaftylová skupina, fenantrylová skupina. Termín "substituovaná arylová skupina" sa týka arylovej skupiny, ako bola práve definovaná, majúca jeden až štyri substituenty zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, skupina OH, skupina NO₂, amínoskupina, alkylová skupina, cykloalkylová skupina,

alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, substituovaná alkyloxy skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarboxy skupina, alkylamín oxyskupina alebo aryltioskupina. Termín "heterocyklická skupina" je použitý v tomto texte na označenie stabilného monocyklického kruhu s 4 až 7 členmi alebo stabilného multicyklického heterocyklického kruhu, ktorý je satureovaný, čiastočne nesatureovaný alebo nesatureovaný a ktorý sa skladá z atómov uhlíka a z jedného až štyroch heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvoria atómy N, O a S. Atómy N a S môžu byť oxidované. Heterocyklický kruh tiež zahŕňa každý multicyklický kruh, v ktorom je každý z vyššie definovaných heterocyklických kruhov fúzaný k arylovému kruhu. Heterocyklický kruh môže byť pripojený na každom heteroatóme alebo atóme uhlíka za predpokladu, že výsledná štruktúra je chemicky stabilná. Také heterocyklické skupiny zahŕňajú napríklad tetrahydrofuranový kruh, piperidinylový kruh, piperazinylový kruh, 2-oxopiperidinylový kruh, azepinylový kruh, pyrrolidinylový kruh, imidazolylový kruh, pyridylový kruh, pyrazinylový kruh, pyrimidinylový kruh, pyridazinylový kruh, oxazolylový kruh, izoxazolylový kruh, morfolinylový kruh, indolylový kruh, chinolinylový kruh, tienylový kruh, furylový kruh, benzofuranylový kruh, benzotienylový kruh, tiamorfolinylový kruh, tiamorfolinylsulfoxidový kruh a izochinolinylový kruh. Termín "substituovaná heterocyklická skupina" je použitý v tomto texte na označenie práve definovaného heterocyklického kruhu majúceho jeden alebo viacej substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, skupina OH, skupina NO₂, amínoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy, substituovaná alkyloxy skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarboxy skupina,

alkylamínokyselinová skupina alebo aryltioskupina. Termín "alkoxy skupina" je použitý v tomto texte na označenie skupiny OR, kde R je alkylová skupina alebo substituovaná alkylová skupina. Termín "aryloxy skupina" je použitý v tomto texte na označenie skupiny OR, kde R je aryllová skupina alebo substituovaná aryllová skupina. Termín "alkylkarbonylová skupina" je použitý v tomto texte na označenie skupiny RCO, kde R je alkylová skupina alebo substituovaná alkylová skupina. Termín "alkylkarboxy skupina" je použitý v tomto texte na označenie skupiny COOR, kde R je alkylová skupina alebo substituovaná alkylová skupina. Termín "amínokyselinová skupina" sa týka ako sekundárneho, tak terciárneho amínu, pričom alkylová skupina alebo substituovaná alkylová skupina, obsahujúca jeden až osem atómov uhlíka, môžu byť buď rovnaké alebo odlišné, a bod pripojenia je na atóme dusíka. Termín "halogén" sa týka prvkov Cl, Br, F alebo I.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť pripravené podľa schém ukázaných ďalej.

Schéma I



Ako je ukázané v schéme I, zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú všeobecne pripravené s použitím vhodnej kondenzačnej reakcie ako posledného kroku. Vhodne substituovaná orto-amínobenzoová kyselina alebo jej deriváty, ako je napríklad etylester ($\text{X} = \text{Br}$, I , Cl alebo latentný kondenzačný prekursor, ako je napríklad alkokyskupina, ktorá môže byť konvertovaná na skupinu OTf vhodnú pre kondenzačnú reakciu) bola podrobená pôsobeniu vhodného organokovového činidla, napr. Grignardovho činidla, v príslušných aprotických rozpúšťadlách, ktoré bez obmedzenia zahŕňajú THF alebo éter,

za vzniku orto-amínokarbinolu 2 v inertnej atmosfére, ako je napríklad argónová alebo dusíková, v $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplote miestnosti. Uzavrenie kruhu karbinolu 2 za vzniku benzoxazín-2-ónov 3 je všeobecne uskutočňované prostredníctvom kondenzačného činidla, ako je napríklad karbonyldiimidazol, fosgén, dimetylkarbonát alebo dietylkarbonát vo vhodnom aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad TFA, pri teplotách v rozmedzí od teploty miestnosti do $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Arylácia benzoxazín-2-ónov 3 za vzniku 4 môže byť uskutočňovaná rôznymi kondenzačnými reakciami, vrátane Suzukiho a Stilleovej reakcie. Tieto reakcie sú všeobecne uskutočňované v prítomnosti katalyzátora na báze prechodného kovu, napr. palládia alebo komplexu niklu často s fosfínovými ligandami, napr. Ph_3P , dppf, dppe alebo palládiumacetátom. Za týchto katalytických podmienok je vhodne substituované nukleofilné činidlo, napr. arylborónová kyselina, arylstannan alebo arylzinková zlúčenina, kondenzované s benzoxazínónmi 3 za vzniku 4. Keď je v reakcii potrebná báza, všeobecne používané bázy bez obmedzenia zahŕňajú hydrouhličitan sodný, uhličitan sodný, fosfát draselný, uhličitan bárnatý alebo acetát draselný. Väčšina všeobecne používaných rozpúšťadiel v týchto reakciách zahŕňa benzén, DMF, izopropanol, toluén, etanol, DME, éter, acetón alebo zmes vyššie uvedených rozpúšťadiel a vody. Kondenzačná reakcia je všeobecne uskutočňovaná v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri teplotách v rozmedzí od teploty miestnosti do $95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Benzoxazínóny 3 môžu byť konvertované na nukleofily, ako je napríklad kyselina borónová, ktorá môže byť kondenzovaná s príslušným elektrofilom, napr. arylbromidom alebo aryljodidom, za vzniku 4 pri použití podmienok kondenzačnej reakcie, ako boli opísané vyššie. Transformácia 3 na 5 môže byť uskutočňovaná ošetrovaním 3 organokovovým činidlom, napr. n-

BuLi, v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad THF alebo éter, a potom nasleduje zastavenie reakčného roztoku vhodným elektrofilom, ako je napríklad trimetylborát, triizopropylborát alebo chlorid zinočnatý pri teplotách v rozmedzí od $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty varu pod spätným chladičom v inertnej atmosfére, ako je napríklad argónová alebo dusíková.

Schéma Ia

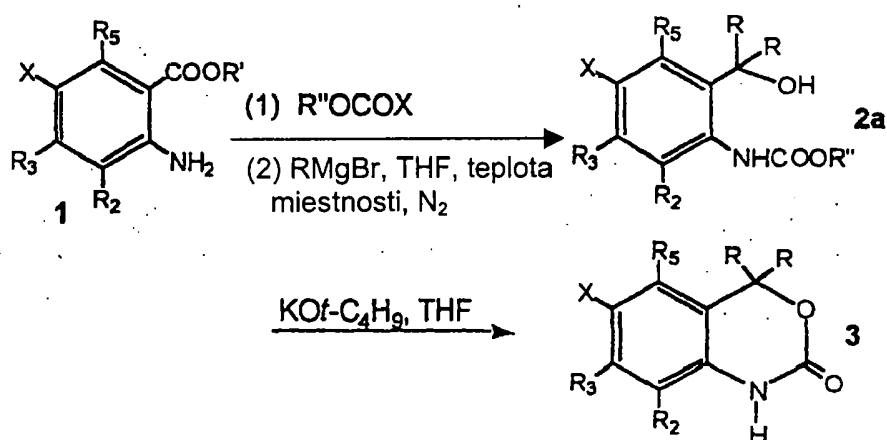


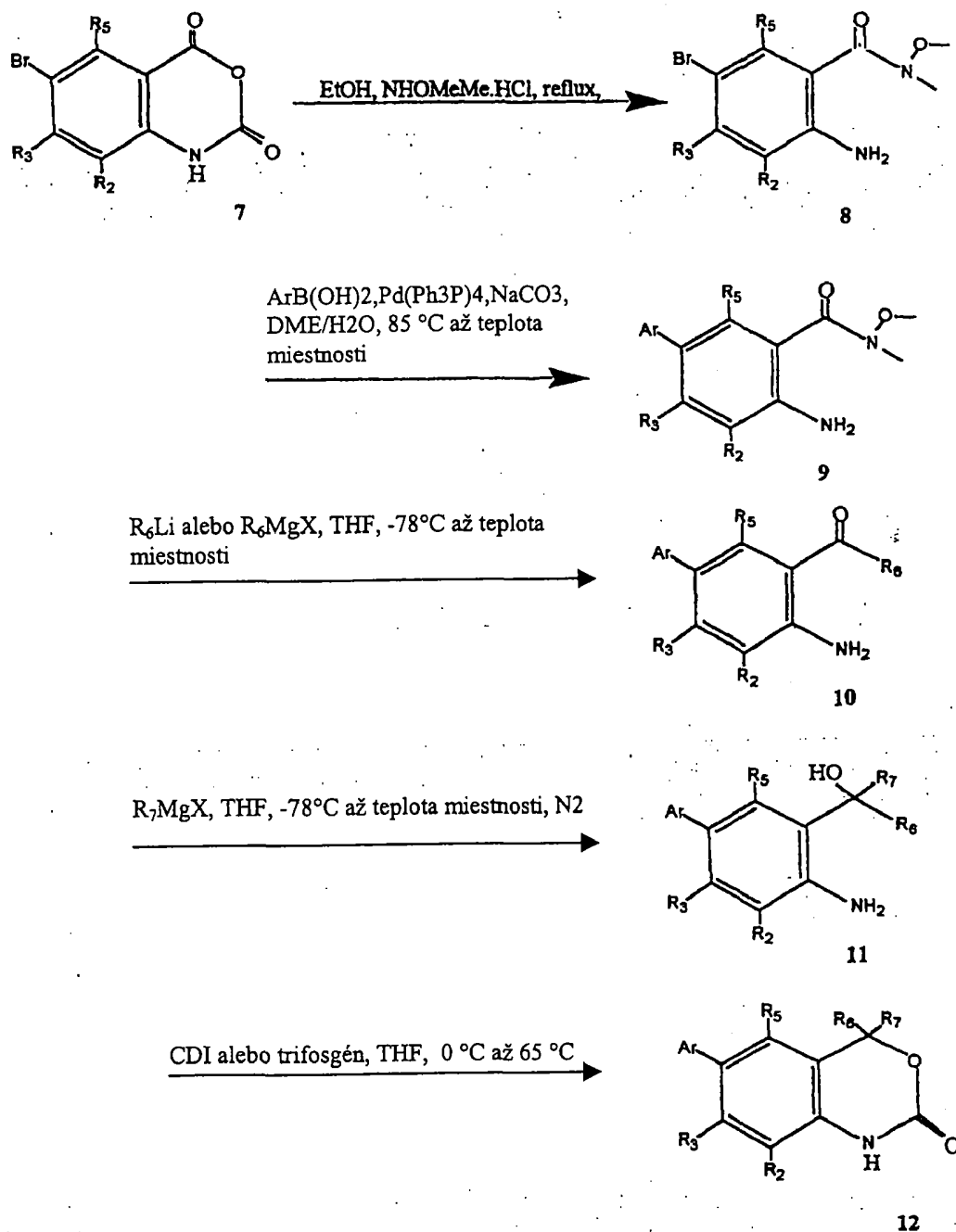
Schéma Ia ukazuje alternatívny postup vedúci na vytvorenie benzoxazinónov 3. Teda, príslušný anilín 1 je chránený vhodnou allenoxykarbonylovou chrániacou skupinou vrátane a bez obmedzenia allyloxykarbonylovej skupiny, t-butoxykarbonylovej skupiny, benzoxykarbonylovej skupiny, etoxykarbonylovej skupiny alebo metoxykarbonylovej skupiny vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad THF, acetonitril, pri prítomnosti bázy alebo bez bázy buď ako katalyzátora alebo ako lapača kyseliny. Chránený anilín je potom podrobený pôsobeniu vhodného organokovového činidla, ako je napríklad organolitné činidlo alebo Grignardovo činidlo, rovnakým spôsobom, ako pri príprave zlúčeniny 2 za vzniku karbinolu 6. Pôsobenie na 2a vhodnou bázou, ako je napríklad t-butoxid draselný, n-butyllítium, hydroxid draselný, v príslušnom rozpúšťadle,

ako je napríklad toluén, THF, alkohol, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri teplotách v rozmedzí od teploty miestnosti do bodu varu relevantného rozpúšťadla dalo vznik benzoxazinónom 3.

Schéma II opisuje postupy na prípravu benzoxazinónov nesúcich dva odlišné substituenty v polohe 4. Weinrebov amíd 8 môže byť pripravený z vhodne substituovaného anhydridu kyseliny izatovej 7, keď je podrobený pôsobeniu hydrochloridu *N*-,*O*-dimetylhydroxylamínu v protickom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, izopropanol, vo vare pod spätným chladičom v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová. Kondenzácia amídu 8 s arylovým elektrofilom, ako je napríklad arylborónová kyselina alebo arylstannan, za vzniku 9, môže byť uskutočňovaná použitím typickej kondenzačnej reakcie, ako je napríklad Suzukiho, Stilleho kondenzačný postup, podobným spôsobom, ako bolo opísané na prípravu benzoxazinónov 4. Ošetrovanie Weinrebovho amídu 9 organokovovými zlúčeninami, ako je napr. alkyllítium, alkynyllítium, aryllítium alebo ich Grignardov analóg, v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad THF alebo éter, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri -78° až pri teplote miestnosti dá vznik amínoketónu 10. Konverzia ketónu 10 na karbinol 11 môže byť uskutočňovaná ošetrovaním 10 organokovovým činidlom, ako je napríklad alkylové, alkynylové alebo arylové Grignardovo činidlo v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad THF alebo éter, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri -78°C až pri teplote miestnosti. Konverzia ketónu 10 na karbinol 11 môže tiež byť uskutočňovaná redukciou ketónovej skupiny 10 na karbinolovú skupinu 11 s použitím príslušného redukčného činidla, ako je napríklad hydrid lítno-hlinový, bórohydrid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad THF, éter alebo bezvodový

alkohol, v inertnej atmosfére pri teplotách v rozmedzí od 0 °C do bodu varu rozpúšťadla. Uzavrenie kruhu karbinolu 11 za vzniku zlúčenín podľa tohto vynálezu môže byť uskutočnené prostredníctvom kondenzačného činidla, ako je napríklad karbonyldiimidazol, fosgén, dimetylkarbonát alebo dietylkarbonát vo vhodnom aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad THF pri teplotách v rozmedzí od teploty miestnosti do 65 °C.

Schéma II



Alebo sorto-amínoketón 10 môže byť pripravený pôsobením na orto-amínobenzonitril 14 organokovovou zlúčeninou, ako je napríklad organolitné činidlo alebo Grignardovo činidlo, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad THF alebo éter, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri teplotách v rozmedzí od -78°C do teploty miestnosti, ako

je ukázané v schéme III. Benzonitril 14 môže byť jednoducho pripravený z vhodne substituovaného benzonitrilu, ako je napríklad brómbenzonitril 13, s použitím vhodnej kondenzačnej reakcie, ako je napríklad Stilleho alebo Suzukiho protokol, uskutočňovanej podobným spôsobom, ako bolo opísané na prípravu Weinrebovho amídu 9.

Schéma III

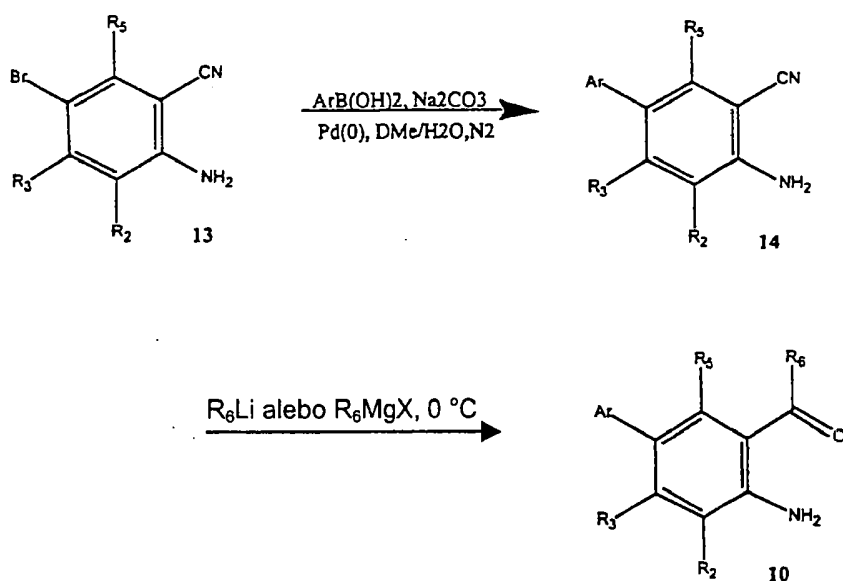
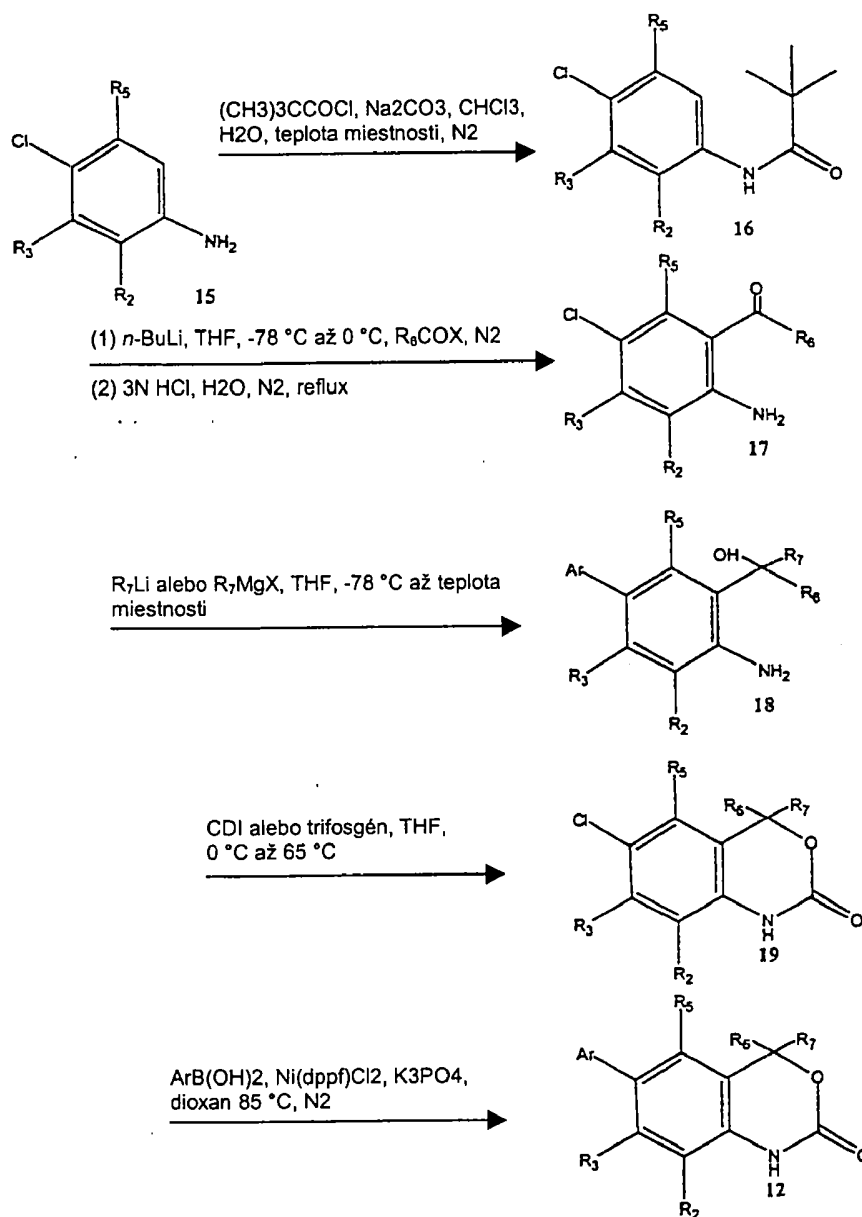


Schéma IV ukazuje postup na prípravu benzoxazinónov so substituentom nižšou perfluóralkylovou skupinou v polohe 4, napr. R^6 je trifluórmetylová skupina. Vhodne substituovaný chlóraniлін 15 bol chránený vhodnou chrániacou reagensiou, ako je napríklad pivaloylchlorid alebo di-terc-butylpyrokarbonát, za vzniku chráneného anilínu 16 vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad acetonitril, acetón, THF, metylénchlorid, alebo zmesi rozpúšťadiel, ako je napríklad metylénchlorid s vodou, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri teplotách v rozmedzí od $0\text{ }^\circ\text{C}$ do $70\text{ }^\circ\text{C}$. Môže byť potrebná vhodná báza, ako je napríklad uhličitan sodný, hydrouhličitan sodný alebo uhličitan draselný, keď reakcia vytvára ako vedľajší produkt kyselinu, napríklad chlór vodík. Pôsobenie na

16 príslušným alkyllítium, ako je napríklad n-butyllítium alebo s-butyllítium, nasledované reakciou s nižšími perfluórkarboxyderivátmi, ako sú napr. trifluóracetylchlorid, 1-(trifluóracetyl)imidazol alebo etyltrifluóracetát, v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad éter alebo THF, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri -78 °C až pri teplote miestnosti poskytlo chránené orto-amínoketóny. Následné odstránenie chrániacej skupiny môže byť uskutočňované reakciou chránených amínoketónov s vhodnou kyselinou, ako je napríklad TFA, 3N vodný roztok chlór vodíka, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid alebo voda pri teplote 0 °C až bod varu rozpúšťadla za vzniku orto-amínoketónu 17.

Schéma IV

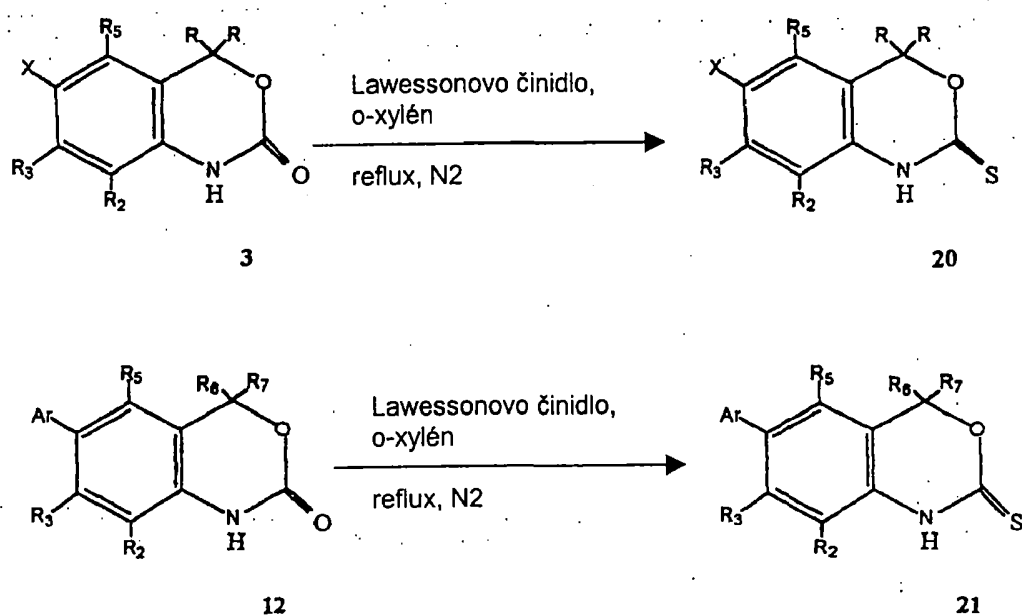


Príprava 6-chlórbenzoxazinónov 19 zo 17 môže byť uskutočnená rovnakým spôsobom, ako bolo opísané pre syntézu benzoxazinónu 12 z ketónu 10. Kondenzácia 19 s arylovou skupinou za vzniku zlúčenín 12 môže byť uskutočňovaná kondenzačnou reakciou katalyzovanou komplexom niklu. Ukázalo sa, že palládiové katalyzátory nie sú v tomto kondenzačnom procese účinnými katalyzátormi. Kondenzačná reakcia 19 s príslušnou arylborónovou kyselinou môže byť uskutočnená v

prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad fosfát draselný, a katalyzátora komplexu niklu (0 alebo II), napr. komplex niklu 1,2-bis(difenylfosfín)etanu, 1,1'-bis(difenylfosfín)ferocénu alebo trifenylfosfínu. Najčastejšie používané rozpúšťadlá v reakcii zahŕňajú dioxan alebo THF. Kondenzačná reakcia bola všeobecne uskutočňovaná v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, pri teplotách v rozmedzí od teploty miestnosti do 95 °C.

Ako je opísané v schéme V, konverzie benzoxazín-2-ónov 3 alebo 12 na benzoxazín-2-tióny 20 alebo 21 môžu byť uskutočnené ošetrením 3 alebo 12 vhodným sírovým činidlom, ako je napríklad Lawessonovo činidlo, v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad o-xylén, chlórbenzén alebo toluén, v inertnej atmosfére, ako je napríklad argónová alebo dusíková, vo varení pod spätným chladičom.

Schéma V



Schémy VI a VII opisujú syntézu ďalších bioizosterických benzoxazinónov. S použitím postupu podobného postupu publikovaného autormi Kondo et al. (Kondo, et al., J. Med. Chem., 33(7), 2012-2015, 1990) môžu byť vytvorené zlúčeniny 22 ošetrovaním amínokarbinolu 11 vhodnými ketén-*S,S*-acetálmí (aspoň jeden z R_{16} alebo R_{17} je elektronakceptorová skupina) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad toluén alebo bezvodový etanol, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, vo vare pod spätným chladičom. Podobne môže byť zlúčenina 23 vytvorená reakciou amínokarbinolu 11 s vhodnými imíno-*S,S*-acetálmí alebo iminoacetálmí (R_{18} je elektronakceptorová skupina) s použitím postupu podobného postupu publikovaného autormi Evers, et al. (Evers, et al., I. Prakt. Chem., 333(5), 699-710, 1991) alebo Haake et al. (Haake et al. Synthesis-Stuttgart, 9, 753-758, 1991) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, v inertnej atmosfére, ako je napríklad argónová alebo dusíková, vo vare pod spätným chladičom. Ďalší postup (napr. Wrobel et al., J. Med. Chem., 32, 2493, 1989) vedúci potenciálne na získanie zlúčenín 22 alebo 23 zo zlúčenín 20 alebo 21 je ilustrovaný v schéme VIIa. Tak zlúčenina 20 alebo 21 je alkylovaná vhodným alkylačným činidlom, ako je napríklad Meerweinovo činidlo, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid. To je potom nasledované nahradením nukleofilu iným vhodným nukleofilom, ako je napríklad anión uhlíka alebo amínová báza, za vzniku zlúčenín 22 alebo 23, ktoré môžu vytvoriť každú tautomernú formu zlúčenín 22 alebo 23.

Schéma VI

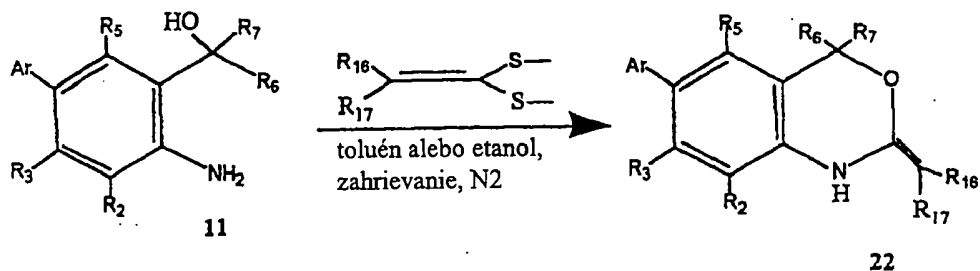


Schéma VII

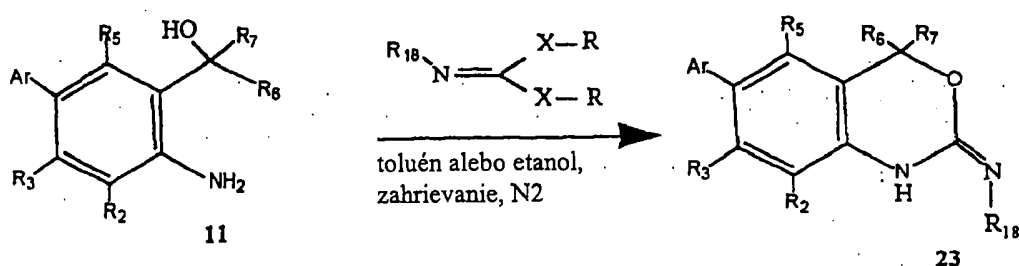
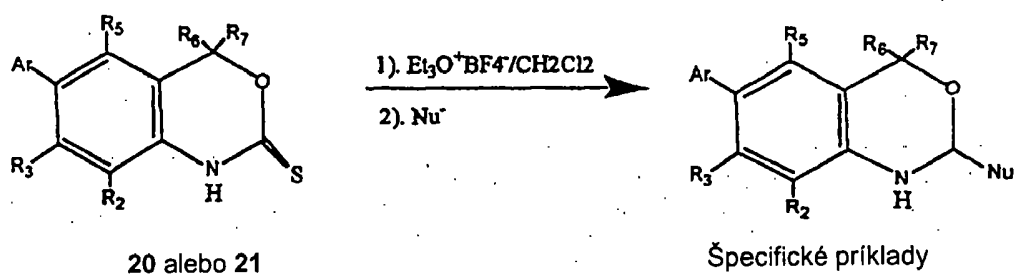
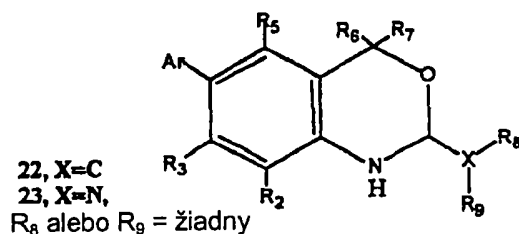


Schéma VIIa



Špecifické príklady

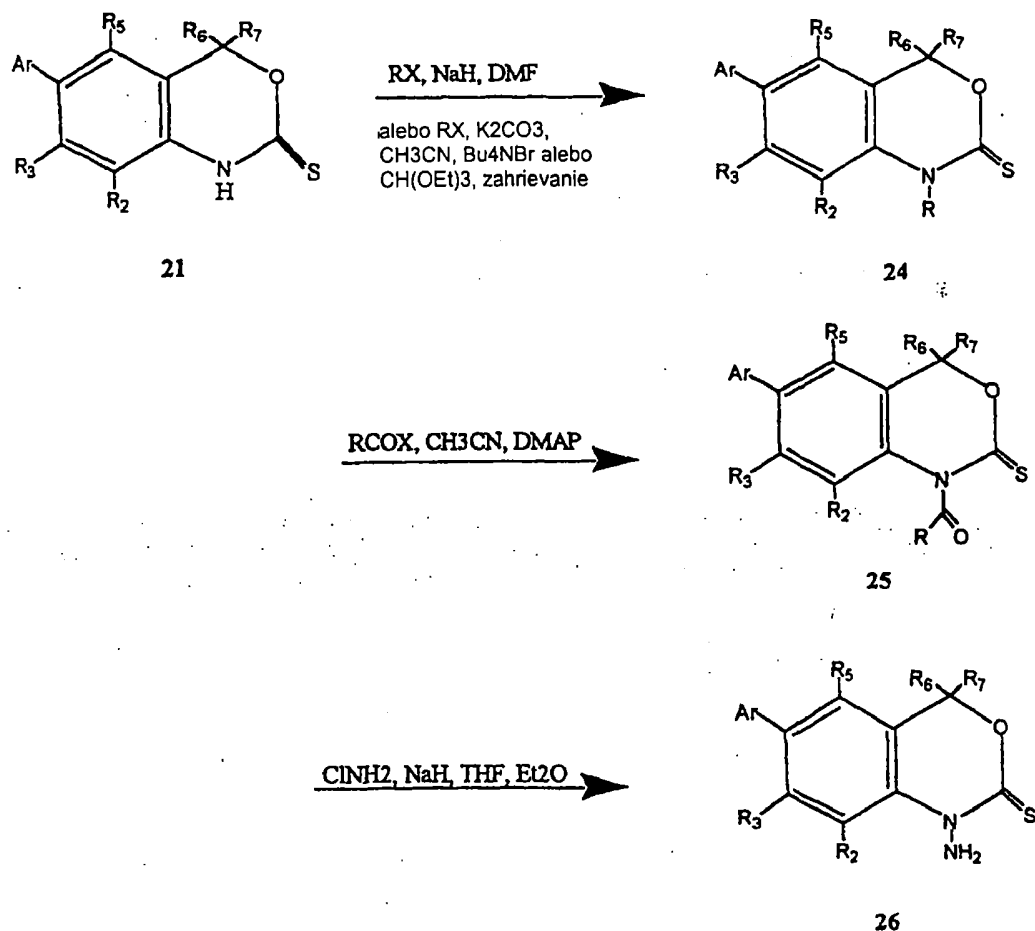


Ako je ukázané v schéme VIII, zlúčenina 21 môže byť ďalej derivovaná v polohe 1 rôznymi postupmi, ktoré vedú na celý rad nových cyklokarbamátových derivátov, vrátane 1-alkylového derivátu, 1-substituovaného alkylového derivátu, 1-karbonylového derivátu, 1-substituovaného karbonylového

derivátu, 1-karboxyderivátu, substituovaného 1-karboxyderivátu. Napríklad, alkylové deriváty alebo substituované alkylové deriváty 24 môžu byť vytvorené ošetrením tiokarbamátu 12 alebo 6 vhodnou bázou, ako je napríklad hydrid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad DMF, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová, a potom nasleduje pridanie príslušného elektrofilu, ako je napríklad alkylbromid alebo substituovaný alkylbromid, jodid alebo triflát. Taká transformácia 21 v polohe 1 môže tiež byť uskutočňovaná s použitím dvojfázových podmienok, ako je ukázané v schéme VIII, v ktorých je alkylácia uskutočňovaná s použitím dvojfázového katalyzátora, ako je napríklad tributylamóniumbromid, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad acetonitril. Ďalší príklad tohto typu modifikácie zahŕňa, ale bez obmedzenia, zahrievanie 21 s trietylortoformiátom za vzniku 1-substituovaných derivátov 24. (Schéma VIII).

Acylácia alebo karboxylácia zlúčeniny 21 v polohe 1 za vzniku zlúčeniny 25 môže byť jednoducho uskutočňovaná ošetrením 12 alebo 6 vhodným acylačným alebo karboxylačným činidlom, ako je napríklad di-t-butyldikarbonát, v prítomnosti vhodného dvojfázového katalyzátora, ako je napríklad DMAP, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad acetonitril, v inertnej atmosfére, ako je napríklad dusíková alebo argónová. Aminácia polohy 1 zlúčeniny 21 za vzniku 26 môže byť uskutočnená s použitím vhodného aminačného činidla, ako je napríklad chlóramin, v prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad hydrid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad THF alebo dietyléter, podľa postupov uvedených v literatúre (Metlesics et al., J. Org. Chem., 30, 1311, 1965).

Schéma VIII



Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité vo forme solí odvodených z farmaceuticky alebo fyziologicky prijateľných kyselín alebo báz. Tieto soli zahŕňajú, bez obmedzenia, nasledujúce soli s anorganickými kyselinami, ako je napríklad chlór vodíková kyselina, sírová kyselina, dusičná kyselina, fosforečná kyselina, a poprípade takými organickými kyselinami, ako je octová kyselina, oxalová kyselina, jantárová kyselina a maleinová kyselina. Ďalšie soli zahŕňajú soli s alkalickými kovmi alebo kovmi alkalických zemín, ako je napríklad sodík, draslík, vápnik alebo horčík, vo forme esterov, karbamátov a ďalších obvyklých foriem "prekurzorov

liečiv", ktoré sa, keď sú podávané v takej forme, premieňajú na účinnú skupinu *in vivo*.

Tento vynález zahŕňa farmaceutické prípravky a liečenie, ktoré zahŕňa podávanie savcovi farmaceuticky účinného množstva jednej alebo viacerých zlúčenín, ako boli opísané vyššie, ako agonistov receptora pre progesterón.

Tento vynález tiež zahŕňa farmaceutické prípravky používajúce zlúčeniny uvedené v tomto texte, výhodne v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo excipientom. Keď sú zlúčeniny použité pre vyššie uvedený účel, môžu byť spojené s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo excipientmi, napríklad rozpúšťadlami, riedidlami a pod. a môžu byť podávané perorálne v tejto forme ako tablety, tobolky, dispergovateľné prášky, granule alebo suspenzie obsahujúce napríklad približne 0,05 až 5% suspendujúceho činidla, sirupy obsahujúce napríklad približne 10 až 50% sacharidy a elixíry obsahujúce napríklad približne 20 až 50% etanolu apod. alebo parenterálne vo forme sterilných roztokov alebo suspenzií na injekciu obsahujúcich približne 0,05 až 5% suspendujúceho činidla v izotonickom médiu. Tieto farmaceutické prípravky môžu obsahovať napríklad približne 25 až približne 90% účinnej zložky v kombinácii s nosičom, obvyklejšie medzi približne 5% až 60% hmotnostnými.

Účinné dávkovanie použitej účinnej zložky kolísava v závislosti na konkrétnej použitej zlúčenine, spôsobe podávania a závažnosti liečeného chorobného stavu. Ale všeobecne sú dosiahnuté uspokojivé výsledky, keď sú zlúčeniny podľa vynálezu podávané v dennej dávke približne 0,5 až približne 500 mg/kg telesnej hmotnosti zvierata, výhodne podávané v rozdelených dávkach dvakrát až štyrikrát denne alebo vo

forme s predĺženým uvoľňovaním. Pre väčšinu väčších savcov je celková denná dávka približne 1 až 100 mg, výhodne približne 2 až 80 mg. Lieková forma vhodná na vnútorné použitie obsahuje približne 0,5 až 500 mg aktívnej zlúčeniny v dokonalej zmesi s pevným alebo tekutým farmaceuticky prijateľným nosičom. Tento dávkový režim môže byť upravený tak, aby bola zaistená optimálna terapeutická odpoveď. Napríklad denne môže byť podávaných niekoľko rozdelených dávok alebo dávka môže byť proporcionálne redukovaná podľa potrieb terapeutickej situácie.

Tieto účinné zlúčeniny môžu byť podávané perorálne, a tiež intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne. Pevné nosiče sú škrob, laktóza, fosfát vápenatý, mikrokryštalická celulóza, sacharóza a kaolín, zatiaľ čo tekuté nosiče sú sterilná voda, polyetylén glykoly, neiontové surfaktanty a jedlé oleje, ako je napríklad kukuričný, arašidový a sezamový olej, ako zodpovedá povahe účinnej zložky a konkrétnej požadovanej forme podávania. Výhodne môžu byť zahrnuté adjuvans obvykle používané na prípravu farmaceutických prípravkov, ako sú napríklad aromatizačné činidlá, farbivá, konzervačné činidlá a antioxidanty, napríklad, vitamín E, askorbová kyselina, BHT a BHA.

Výhodné farmaceutické prípravky, čo sa týka jednoduchosti prípravy a podávania, sú pevné prípravky, konkrétne tablety a tobolky plnené pevnou látkou alebo tobolky plnené tekutinou. Je výhodné perorálne podávanie zlúčeniny.

Tieto aktívne zlúčeniny môžu byť tiež podávané parenterálne alebo intraperitoneálne. Roztoky alebo suspenzie týchto aktívnych zlúčenín ako voľných báz alebo farmakologicky prijateľných solí môžu byť pripravené vo vode vhodne zmiešanej

so surfaktantom, ako je napríklad hydroxypropylcelulóza. Môžu byť tiež pripravené disperzie v glycerole, tekutine, polyetylénglykoloch a ich zmesí v olejoch. V obvyklých podmienkach skladovania a použitia obsahujú tieto prípravky konzervačné činidlá, aby sa zabránilo rastu mikroorganizmov.

Farmaceutické formy vhodné na injekčné použitie zahŕňajú sterilné vodné roztoky alebo disperzie a sterilné prášky na nepredvídanú prípravu sterilných roztokov alebo disperzií pre injekciu. Vo všetkých prípadoch musia byť formy sterilné a musia byť také tekuté, aby bolo jednoduché použiť ich v injekčnej striekačke. Vo výrobných podmienkach a pri skladovaní musia byť stabilné a musia byť chránené proti kontaminačnému pôsobeniu mikroorganizmov, ako sú napríklad baktérie a pliesne. Nosič môže byť rozpúšťadlo alebo dispergačné médium obsahujúce napríklad vodu, etanol (napr. glycerol, propylénglykol a tekutý polyetylénglykol), ich vhodné zmesi a rastlinné oleje.

Nasledujúce príklady ilustrujú prípravu zlúčenín podľa vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2-(2-amíno-5-brómfenyl)propan-2-ol

Roztok 10 g (46 mmol) 2-amíno-5-brómbenzoovej kyseliny v 200 ml suchého THF bol v -78 °C v dusíkovej atmosfére podrobený pôsobeniu 90 ml (270 mmol) roztoku 3,0M metylmagnéziumbromidu v éteri. Reakčná zmes bola pomaly

zahrievaná na teplotu miestnosti, udržiavaná a miešaná počas 48 hodín v dusíkovej atmosfére, a potom bola naliata do 300 ml chladného roztoku 0,5N vodného chlóróvodíka. Zmes bola neutralizovaná vodným roztokom 1N hydroxidu sodného a pridalo sa 300 ml etylacetátu. Organická vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (3x 100 ml). Spojené organické vrstvy boli premyté solankou a usušené (MgSO_4). Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu bol zvyšok purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli (zmes hexanu a etylacetátu 3:2) za vzniku 6 g (57 %) 2-(2-amíno-5-brómfenyl)propan-2-olu ako špinavo bielej pevnej látky: t_b 62-63 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,19 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,12 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,70 (s, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

Príklad 2

6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón

Do roztoku 18 g (78 mmol) 2-(2-amíno-5-brómfenyl)propan-2-olu v 150 ml suchého THF sa pridalo 15,5 g (94 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu v dusíkovej atmosfére. Reakčný roztok bol cez noc zahrievaný v 50 °C. Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol rozpustený v 100 ml etylacetátu. Roztok bol premytý roztokom 1N vodného chlóróvodíka (2x 40 ml), 20 ml solanky a usušený nad MgSO_4 . Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získalo 20 g (100 %) 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu ako bielej pevnej látky: t_b 199-200 °C, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,32 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,48 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 1,61 (s, 6H).

Príklad 3

(1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónová kyselina

Do roztoku 2 g (7,8 mmol) 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu v 60 ml bezvodového THF sa pridalo 2,4 ml (24 mmol) roztoku 10M n-BuLi v hexane, v -78 °C v dusíkovej atmosfére. Po miešaní v -78 °C počas 30 minút bola získaná kašovitá zmes a podrobená pôsobeniu 6,5 ml (28 mmol) triizopropylborátu. Reakčný roztok bol pomaly zahrievaný na teplotu miestnosti a reakcia bola zastavená 60 ml vodného roztoku 1N chlór vodíkovej kyseliny. Pridalo sa 100 ml etylacetátu a organická vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (3x 60 ml). Spojené organické vrstvy boli premyté solankou a usušené nad MgSO₄. Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli (zmes etylacetátu a hexanu 2:1) za vzniku 1,4 g (81 %) (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny ako bielej pevnej látky: tt 249-250 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H, D₂O zameniteľný), 7,90-7,95 (br s, 2H, D₂O zameniteľný), 7,67 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 1,61 (s, 6H), MS (ESI) m/z 222 ([M+H]⁺, 87 %).

Príklad 4

6-(3-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón (Postup A)

Zmes 1,5 g (5,9 mmol) 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, 1,83 g (11,7 mmol) 3-chlór-

fenylborónovej kyseliny, 0,35 g (0,3 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)palládia(0) a 2,48 g (23,4 mmol) uhličitanu sodného v zmesi DME a vody 40 ml/10 ml bola odplynená, aby sa odstránil kyslík, a potom zahrievaná pri 85 °C v dusíkovej atmosfére počas 3 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a zastavená 20 ml saturovaného vodného roztoku chloridu amónneho. Pridalo sa 50 ml etylacetátu a organická vrstva bola oddelená. Vodná vrstva bola extrahovaná 3x 15 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté solankou a usušené nad MgSO_4 . Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli (zmes hexanu a etylacetátu 2:1) za vzniku 1,4 g (82 %) 6-(3-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ónu ako žltkavej pevnej látky: t_t 158-159 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,75 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,46 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 7,0, 1,1$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 1,68 (s, 6H), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,37, H, 4,94, N, 4,84. Namerané: C, 66,14, H, 4,61, N, 4,71.

Príklad 5

6-(3-bróm-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón (Postup B)

Zmes 2,22 g (10 mmol) (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny, 3,05 g (12 mmol) 1,3-dibróm-5-fluórbenzénu, 0,6 g (0,52 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)palládia(0) a 2,2 g (21 mmol) uhličitanu sodného v zmesi DME a vody 70 ml/15 ml bola odplynená, aby sa odstránil kyslík, a potom zahrievaná pri 85 °C v dusíkovej atmosfére počas 3 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu

miestnosti a zastavená 20 ml saturovaného vodného roztoku chloridu amónneho. Pridalo sa 100 ml etylacetátu a organická vrstva bola oddelená. Vodná vrstva bola extrahovaná 3x 30 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté solankou a usušené nad MgSO_4 . Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli (zmes hexanu a etylacetátu 1:1) za vzniku 1,4 g (40 %) 6-(3-bróm-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu ako bielej pevnej látky: t_t 182-183 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,78 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, $J = 8,3,1,8$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 1,69 (s, 6H), $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6) δ -112,46 (m, 1F), MS (CI) m/z 352 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 78 %), 350 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 75 %). Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrFNO}_2$: C, 54,88, H, 3,74, N, 4,00. Namerané: C, 54,83, H, 3,82, N, 3,95.

Príklad 6

3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitril

Zmes 1 g (2,8 mmol) 6-(3-bróm-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, 0,2 g (1,7 mmol) kyanidu zinočnatého a 0,2 g (0,17 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)-palládia(0) v 20 ml suchého DMF bola odplynená, aby sa odstránil kyslík, a potom bola zahrievaná pri 85 °C v dusíkovej atmosfére počas 6,5 hodiny. Reakčný roztok bol ochladený na teplotu miestnosti a naliaty do 100 ml chladného saturovaného vodného roztoku chloridu amónneho. Objavil sa biely precipitát a bol zobraňovaný na filter. Biela pevná látka bola premytá 3x 20 ml destilovanej vody a rozpustená v zmesi 10 ml etylacetátu a 10 ml metanolu. Roztok bol nanosený na

lôžko zo silikagélu a eluovaný zmesou etylacetátu a hexanu (1:1). Potom, čo bolo odstránené rozpúšťadlo, sa získalo 0,7 g (84 %)

3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitrilu ako bielej pevnej látky: tt 253-254 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 8,13 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,68 (s, 6H), $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6) δ -112,25 (m, 1F), MS (EI) m/z 296 (M^+ , 65 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 68,91, H, 4,42, N, 9,45. Namerané: C, 68,85, H, 4,58, N, 9,14.

Príklad 7

4-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-tiofén-2-karbonitril

Produkt bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 4-bróm-2-tiofén-karbonitrilu podľa postupu, ako bol ukázaný v príklade 5, ako žltkavej pevnej látky: tt 230-231 °C (rozklad), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,83 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,78 (s, 6H), MS (EI) m/z 283 ($[\text{M-H}]^-$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 62,57, H, 4,34, N, 9,73. Namerané: C, 62,48, H, 4,31, N, 9,64.

Príklad 8

6-(3-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-tión

Zmes 0,15 g (0,5 mmol) 6-(3-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu a 0,24 g (0,6 mmol) Lawessonovho činidla v bezvodovom o-xyléne bola zahrievaná do varu pod spätným chladičom v dusíkovej atmosfére počas 3 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, zmes hexanu a etylacetátu 6:1) za vzniku 80 mg 52 %) zlúčeniny z názvu ako bielej pevnej látky: tt 183-184 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,78 (t, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,49 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (d, 8,8 Hz), 1,72 (s, 6H), MS (EI) m/z 303 (M^+ , 100 %), 305 (M^+ , 32 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$: C, 63,26, H, 4,64, N, 4,61. Namerané: C, 63,37, H, 4,62, N, 4,54.

Príklad 9

4-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitril

Zmes 0,23 g (0,8 mmol) 4-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitrilu a 0,38 g (0,96 mmol) Lawessonovho činidla v bezvodovom o-xyléne bola zahrievaná do varu pod spätným chladičom v dusíkovej atmosfére počas 3 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, zmes hexanu a etylacetátu 3:1) za vzniku 85 mg (35 %) zlúčeniny z názvu ako žltej pevnej látky: tt 242-243 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 8,50 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 7,71 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 1,69 (s, 6H), MS (APCI) m/z 301 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 59,97, H, 4,03, N, 9,33. Namerané: C, 59,67, H, 3,85, N, 9,14.

Príklad 10

6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-tión

Produkt bol pripravený z 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu a Lawessonovho činidla s použitím postupu z príkladu 9 ako biela pevná látka: tt 221-222,5 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,38 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 1,76 (s, 6H), MS (EI) m/z 272 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 94 %), 274 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %).

Príklad 11

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitril

Produkt bol pripravený z 3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitrilu a Lawessonovho činidla s použitím postupu z príkladu 9 ako žltá pevná látka: 248-249 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12,3 (s, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, $J = 10,48$ Hz), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,92$ Hz), 1,71 (s, 6H), MS (APCI) m/z 313 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{OS}$: C, 65,37, H, 4,19, N, 8,97. Namerané: C, 65,26, H, 4,31, N, 8,61.

Príklad 12

3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitril

Zmes 2,22 g (10 mmol) (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny, 2,18 g (12 mmol) 3-brómbenzonitrilu, 0,6 g (0,52 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)-palládia(0) a 2,2 g (21 mmol) uhličitanu sodného v zmesi DME a vody 70 ml/15 ml bola odplynená, aby sa odstránil kyslík, a potom zahrievaná pri 85 °C v dusíkovej atmosfére počas 3 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a zastavená 20 ml saturovaného vodného roztoku chloridu amónneho. Pridalo sa 100 ml etylacetátu a organická vrstva bola oddelená. Vodná vrstva bola extrahovaná 3x 30 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté solankou a usušené nad MgSO₄. Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou na silikagéli (zmes hexanu a etylacetátu 1:1) za vzniku 0,7 g (25 %)

3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitrilu ako špinavo bielej pevnej látky: *tt* 236-237 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H, D₂O zameniteľný), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,60-7,70 (m, 3H), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,71 (s, 6H), Anal. výpočet pre C₁₇H₁₄N₂O₂·0,1 H₂O: C, 72,89, H, 5,11, N, 10,00. Namerané: C, 72,75, H, 5,05, N, 9,65.

Príklad 13

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitril

Zmes 1 g (3,6 mmol) 3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitrilu a 1,8 g (4,3 mmol) Lawessonovho činidla v 30 ml o-xyléne bola cez noc zahrievaná do varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes bola ochladená na

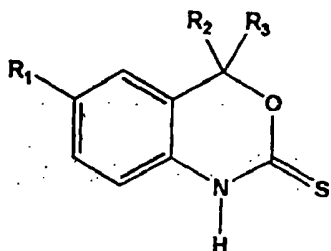
teplotu miestnosti, naliata do 50 ml etylacetátu a premytá 2x 20 ml 1N HCl. Organická vrstva bola usušená nad sulfátom sodným a koncentrovaná. Zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, 20% zmes etylacetátu a hexanu) za vzniku 0,21 g (20 %) 3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitrilu ako bielej pevnej látky: t_b 236-237 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J = 8,07$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, $J = 8,78$ Hz), 1,71 (s, 6H), MS (APCI) m/z 295 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: C, 69,36, H, 4,79, N, 9,52. Namerané: C, 68,35, H, 4,91, N, 9,07

Príklad 14

Účinnosť v príslušných testoch

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu boli testované v príslušných testoch, ako sú opísané nižšie, a ich účinnosť je v rozmedzí 0,01 nM až 5 μM v *in vitro* testoch a 0,001 až 300 mg/kg v *in vivo* testoch. Vybrané príklady sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1



Zlúč.	R ₁	R ₂	R ₃	hPR CV-1 Inhibícia	
				EC50	ovulácie
				(nM)	ED100 (mg/kg)
1	3-chlórfenyl	Me	Me	0,65	ND*
2	4-(2-kyanotiofenyl)	Me	Me	0,3	1
3	3-kyano-5-fluórfenyl	Me	Me	5,1	ND
4	3-kyanofenyl	Me	Me	0,4**	

* ND, neurčené, ** dáta získané s alkalickou fosfatázou

(1) Test proliferácie T47D buniek

Cieľom tohto testu je zistenie progestačnej a antiprogestačnej účinnosti pri použití bunkového proliferáčného testu T47D buniek. Meria sa účinok zlúčeniny na syntézu DNA v bunkách T47D. Materiál a metódy v teste použité sú uvedené ďalej.

a. Rastové médium: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL) obsahujúce 10% (objem/objem) fetálne bovinné sérum (ktoré nebolo inaktivované teplom), 100 U/ml penicilín, 100 mg/ml streptomycín a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

b. Ošetrovacie médium: minimálne základné médium-Minimum Essential Medium (MEM) (kat. č. 51200-038 GIBCO, BRL) bez fenolovej červene, obsahujúce 0,5% fetálne bovinné sérum ošetrené cez aktívne uhlie, 100 U/ml penicilín, 200 mg/ml streptomycín a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

c. Bunková kultúra

Zásobný roztok T47 D buniek je udržiavaný v rastovom médiu. Pre test inkorporácie BrdU boli bunky nanosené na 96 jamkové doštičky (Falcon, Becton Dickinson Labware) v množstve 10 000 buniek/jamku v rastovom médiu. Po inkubácii cez noc

bolo médium zamenené na ošetrovacie médium a bunky sa pestovali ďalších 24 hodín pred ošetrením. Zásobné roztoky zlúčenín sa rozpustili v príslušnom vehikule (100% etanol alebo 50% etanol/50% DMSO), potom nariedili v ošetrovacom médiu a pridali k bunkám. Referenčné zlúčeniny progestínu a antiprogestínu boli použité pre krivky závislosti reakcie na plnej dávke. Konečná koncentrácia vehikula bola 0,1%. V kontrolných jamkách dostali bunky len vehikulum. Antiprogestíny boli testované v prítomnosti 0,03 nM trimegestónu, referenčného progestínového agonistu. 24 hodín po ošetrení bolo médium odstránené a bunky boli značené s 10 mM BrdU (Amersham Life Science, Arlington Heights, IL) v ošetrovacom médiu počas 4 hodín.

d. Test proliferácie buniek

Na konci označenia BrdU bolo médium odstránené a BrdU inkorporácia bola meraná s použitím súpravy ELISA na meranie bunkovej proliferácie (kat. č. RPN 250, Amersham Life Science) podľa inštrukcií výrobcu. Stručne, bunky boli fixované v etanole obsahujúcom fixatív počas 30 minút, potom nasledovala inkubácia v blokovacom pufri počas 30 minút, aby sa znížilo pozadie. Do jamiek bola pridaná protilátka anti-BrdU označená peroxidázou a inkubovaná počas 60 minút. Bunky boli trikrát premyté s PBS a inkubované so substrátom, 3,3',5,5'-tetrametylbenzidínom (TMB), počas 10-20 minút v závislosti na účinnosti testovanej zlúčeniny. Potom bolo do každej jamky pridaných 25 µl 1M kyseliny sírovej na zastavenie farebnej reakcie a bola odčítaná optická hustota v prístroji na odčítanie doštičiek v 450 nm počas 5 minút.

e. Analýza výsledkov:

Dáta transformované na druhú odmocninu boli použité na analýzu rozptylu a vytvorenie nelineárnej krivky závislosti reakcie na dávke ako pre agonistu, tak pre antagonistu. Huberove váhy boli použité na potlačenie vplyvu extrémnych hodnôt. Hodnoty EC_{50} alebo IC_{50} boli vypočítané z transformovaných hodnôt. Bol použitý JMP software (SAS Institute, Inc.) ako pre jednofaktorovú analýzu rozptylu, tak pre analýzy nelineárnej reakcie v štúdiách s jednou dávkou aj v štúdiách závislosti reakcie na dávke.

f. Referenčné zlúčeniny:

Trimegeston a medroxyprogesterónacetát (MPA) boli referenčné progestíny a RU486 bol referenčný antiprogestín. Všetky referenčné zlúčeniny boli použité na stanovenie kriviek závislosti reakcie na dávke v plnom rozsahu a boli vypočítané hodnoty EC_{50} alebo IC_{50} .

Tabuľka 2

Zistené EC_{50} , štandardná chyba (SE) a 95% intervaly spoľahlivosti (CI) pre jednotlivé štúdie

Zlúčenina	Pokus	EC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				spodný	horný
Trimegeston	1	0,017	0,003	0,007	0,040
	2	0,014	0,001	0,011	0,017
	3	0,019	0,001	0,016	0,024
MPA	1	0,019	0,001	0,013	0,027
	2	0,017	0,001	0,011	0,024

Tabuľka 3

Zistené IC_{50} , štandardná chyba a 95% interval spoľahlivosti pre antiprogestín RU486

Zlúčenina	Pokus	IC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				spodný	horný
RU486	1	0,011	0,001	0,008	0,014

2	0,016	0,001	0,014	0,020
3	0,018	0,001	0,014	0,022

EC₅₀: koncentrácia zlúčeniny, ktorá dáva polovicu maximálneho zvýšenia pri BrdU inkorporácii s SE,

IC₅₀: koncentrácia zlúčeniny, ktorá dáva polovicu maximálneho zníženia pri BrdU inkorporácii s SE indukovanej 0,1 trimegestónom.

(2) Test decidualizácie laboratórneho potkana

Cieľom tohto postupu je vyhodnotiť účinok progestínov a antiprogestínov na maternicovej decidualizácii laboratórneho potkana a porovnať relatívnu účinnosť rôznych testovaných zlúčenín. Materiál a metódy v teste použité sú uvedené ďalej.

a. Metódy: Testované zlúčeniny boli rozpustené v 100% etanole a zmiešané s kukuričným olejom (vehikulum). Zásobné roztoky testovaných zlúčenín v oleji (Mazola™) boli potom pripravené zahrievaním (~80 °C) zmesi, aby sa odparil etanol. Testované zlúčeniny potom boli nariedené 100% kukuričným olejom alebo 10% etanolom v kukuričnom oleji pred ošetrením zvierat. Nebol zistený žiadny rozdiel decíduálnej reakcie, keď boli porovnané tieto dve vehikulá.

b. Zvieratá (RACUC protokol č. 5002)

Dospelé samice laboratórneho potkana kmeňa Sprague-Dawley s uskutočnenou ovariektómiou (staré ~60 dní a s hmotnosťou 230 g) boli získané od firmy Taconic (Taconic Farms, NY) po chirurgickom výkone. Ovariektómia bola uskutočňovaná aspoň 10 dní pred ošetrením, aby sa znížila cirkulácia pohlavných steroidov. Zvieratá boli chované v cykle 12 hodín svetlo/tma a bola im podávaná štandardná potrava pre laboratórne potkany a voda ad libitum.

c. Ošetrovanie

Laboratórni potkani boli zvážení a náhodne roztriedení do skupín po 4 alebo 5 pred ošetrovaním. Testované zlúčeniny v 0,2 ml vehikula boli podávané subkutánnou injekciou v tyle alebo žalúdočnou sondou s použitím objemu 0,5 ml. Zvieratá boli ošetrované raz denne počas siedmych dní. Na testovanie antiprogestínov boli zvieratám podávané testované zlúčeniny a dávka progesterónu spôsobujúca EC_{50} (5,6 mg/kg) počas prvých troch dní ošetrovania. Po deciduálnej stimulácii pokračovalo podávanie progesterónu zvieratám až do uskutočnenia nekropsie štyri dni pozdejšie.

d. Dávkovanie

Dávky boli pripravené na základe mg/kg priemernej telesnej hmotnosti skupiny. Vo všetkých štúdiách bola zahrnutá kontrolná skupina dostávajúca vehikulum. Určovanie kriviek závislosti reakcie na dávke bolo uskutočňované s použitím dávok s polovičným logaritmickým zvýšením (napr. 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 mg/kg...).

e. Deciduálna indukcia

Približne 24 hodín po tretej injekcii bola indukovaná deciduálna indukcia v jednom maternicovom rohu poškriabaním antimezometriálneho luminálneho epitelu tupou ihlou kalibra 21 G. Kontralaterálny roh nebol poškriabaný a slúžil ako nestimulovaná kontrola. Približne 24 hodín po poslednom ošetrovaní boli laboratórni potkani usmrtení CO_2 asfyxiou a bola určená telesná hmotnosť. Maternice boli odstránené a zbavené tuku. Decidualizovaný (D-roh) a kontrolný (C-roh) maternicový roh boli zvážené oddelene.

f. Analýza výsledkov:

Nárast hmotnosti decidualizovaného maternicového rohu bol vypočítaný pomerom D-roh/C-roh a pre maximalizáciu normality a homogenity rozptylu bola použitá logaritmická transformácia. Huberov M-faktor bol použitý na potlačenie vplyvu extrémnych hodnôt po transformácii ako na vytvorenie krivky závislosti reakcie na dávke, tak pre jednofaktorovú analýzu rozptylu. Bol použitý JMP software (SAS Institute, Inc.) ako pre jednofaktorovú analýzu rozptylu, tak pre analýzy nelineárnej reakcie.

g. Referenčné zlúčeniny:

Všetky referenčné zlúčeniny boli použité na stanovenie kriviek závislosti reakcie na dávke v plnom rozsahu a boli vypočítané hodnoty EC_{50} pre dané čerstvé hmotnosti maternice.

Tabuľka 4

Zistené EC_{50} , štandardná chyba (SE) a 95% intervaly spoľahlivosti (CI) pre jednotlivé štúdie

Zlúčenina	Pokus	EC_{50} (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
				spodný	horný
Progesterón	1	5,50	0,77	4,21	7,20
	2	6,21	1,12	4,41	8,76
3-Ketodesogestrel	1	0,11	0,02	0,07	0,16
	2	0,10	0,05	0,11	0,25
	3	0,06	0,03	0,03	0,14
Levonorgestrel	1	0,08	0,03	0,04	0,16
	2	0,12	0,02	0,09	0,17
	3	0,09	0,02	0,06	0,13
	4	0,09	0,02	0,06	0,14
MPA	1	0,42	0,03	0,29	0,60
	2	0,39	0,05	0,22	0,67
	3	0,39	0,04	0,25	0,61

Tabuľka 5

Zistené priemerné EC_{50} , štandardná chyba a 95% intervaly spoľahlivosti pre krivky závislosti reakcie na dávke 3 referenčných zlúčenín

Zlúčenina	EC ₅₀ (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
			spodný	horný
Progesterón	5,62	0,62	4,55	7,00
3-Ketodesogestrel	0,10	0,02	0,07	0,14
Levonorgestrel	0,10	0,01	0,08	0,12

Tabuľka 6

Zistené IC₅₀, štandardná chyba a 95% interval spoľahlivosti pre antiprogestín RU486

Zlúčenina	Pokus	IC ₅₀ (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
				spodný	horný
RU486	1	0,21	0,07	0,05	0,96
	2	0,14	0,02	0,08	0,27

Koncentrácia: koncentrácia zlúčeniny v teste (štandard mg/kg telesnej hmotnosti).

Spôsob podávania: spôsob, akým bola zlúčenina podávaná zvieratám.

Telesná hmotnosť: priemerná celková telesná hmotnosť zvieraťa (štandard kg).

D-roh: čerstvá hmotnosť decidualizovaného maternicového rohu (štandard mg).

C-roh: čerstvá hmotnosť kontrolného maternicového rohu (štandard mg)

Deciduálna reakcia: $[(D-C)/C] \times 100\%$.

Progestačná aktivita: zlúčeniny, ktoré významne ($p < 0,05$) indukujú decidualizáciu v porovnaní s vehikulom ošetrovanou kontrolou, sú považované za aktívne.

Antiprogestačná aktivita: zlúčeniny, ktoré významne ($p < 0,05$) znižujú decidualizáciu indukovanú progesterónom v EC₅₀.

EC₅₀ pre maternicovú hmotnosť: koncentrácia zlúčeniny, ktorá dáva polovicu maximálneho zvýšenia deciduálnej reakcie (štandard mg/kg).

IC₅₀ pre maternicovú hmotnosť: koncentrácia zlúčeniny, ktorá dáva polovicu maximálneho zníženia decíduálnej reakcie indukovanej progesterónom v EC₅₀ (štandard mg/kg).

(3) PRE-luciferázový test v bunkách CV-1

Cieľom tohto testu je zistenie progestačnej alebo antiprogestačnej účinnosti zlúčenín, test je založený na účinku zlúčenín na PRE-luciferázou reportérovú aktivitu CV-1 buniek co-transfekovaných s plazmidmi s humánnym PR a PRE-luciferázou. Materiál a metódy v teste použité sú uvedené ďalej.

a. Médiá: Rastové médium: DMEM (BioWhittaker) obsahujúce 10% (objem/objem) fetálne bovinné sérum (inaktivované teplom), 0,1 mM MEM neesenciálne amínokyseliny, 100 U/ml penicilín, 100 mg/ml streptomycín a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL). Experimentálne médium: DMEM (BioWhittaker), bez fenolovej červene, obsahujúce 10% (objem/objem) fetálne bovinné sérum ošetrované cez aktívne uhlie (inaktivované teplom), 0,1 mM MEM neesenciálne amínokyseliny, 100 U/ml penicilín, 100 mg/ml streptomycín a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

b. Bunková kultúra, transfekcia, ošetrovanie a luciferázový test

Zásobný roztok CV-1 buniek je udržiavaný v rastovom médiu. Ko-transfekcia je uskutočňovaná s použitím $1,2 \times 10^7$ buniek, 5 mg pLEM plazmidu s hPR-B vloženým do miest SphI a BamHI, 10 mg pGL3 plazmidu s dvoma PRE v protismere od luciferázovej sekvencie a 50 mg sonikovanej DNA teľacieho tymu ako DNA nosič v 250 ml. Elektroporácia bola uskutočňovaná pri 260 V a 1 000 mF v prístroji Biorad Gen Pulser II. Po elektroporácii boli bunky resuspendované v rastovom médiu a nanosené na 96 jamkovú doštičku v množstve 40 000 buniek/jamku v 200 μ l. Po inkubácii cez noc bolo médium zamenené na

experimentálne médium. Bunky potom boli podrobené pôsobeniu referenčných alebo testovaných zlúčenín v experimentálnom médiu. Antiprogestačná aktivita zlúčenín bola testovaná v prítomnosti 3 nM progesterónu. 24 hodín po ošetrovaní bolo médium odstránené, bunky boli trikrát premyté s D-PBS (GIBCO, BRL). Do každej jamky sa pridalo 50 µl pufru na lýziu buniek (Promega, Madison, WI) a doštičky boli trepané počas 15 minút na trepačke mikrotitračných doštičiek (Lab Line Instrument, Inc.). Luciferázová aktivita bola meraná s použitím luciferázovej reagentie od firmy Promega.

c. Analýza výsledkov:

Každé ošetrovanie spočívalo v aspoň 4 opakovaníach. Logaritmicky transformované dáta boli použité na analýzu rozptylu a vytvorenie nelineárnej krivky závislosti reakcie na dávke ako pre agonistu tak pre antagonistu. Huberove váhy boli použité na potlačenie vplyvu extrémnych hodnôt. Hodnoty EC_{50} alebo IC_{50} boli vypočítané z transformovaných hodnôt. Bol použitý JMP software (SAS Institute, Inc.) ako pre jednofaktorovú analýzu rozptylu, tak pre analýzy nelineárnej reakcie.

d. Referenčné zlúčeniny:

Progesterón a trimegestón boli referenčné progestíny a RU486 bol referenčný antiprogestín. Všetky referenčné zlúčeniny boli použité na stanovenie kriviek závislosti reakcie na dávke v plnom rozsahu a boli vypočítané hodnoty EC_{50} alebo IC_{50} .

Tabuľka 8

Zistené EC_{50} , štandardná chyba (SE) a 95% intervaly spoľahlivosti (CI) pre referenčné progestíny z troch jednotlivých štúdií

Zlúčenina	Pokus	EC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				spodný	horný

Progesterón	1	0,616	0,026	0,509	0,746
	2	0,402	0,019	0,323	0,501
	3	0,486	0,028	0,371	0,637
Trimegestón	1	0,0075	0,0002	0,0066	0,0085
	2	0,0081	0,0003	0,0070	0,0094
	3	0,0067	0,0003	0,0055	0,0082

Tabuľka 9

Zistené IC_{50} , štandardná chyba (SE) a 95% intervaly spoľahlivosti (CI) pre antiprogestín RU486 z troch jednotlivých štúdií

Zlúčenina	Pokus	IC_{50} (nM)	SE	95% CI	
				spodný	horný
RU486	1	0,028	0,002	0,019	0,042
	2	0,037	0,002	0,029	0,048
	3	0,019	0,001	0,013	0,027

Progestačná aktivita: zlúčeniny, ktoré významne ($p < 0,05$) zvyšujú PRE-luciferázovú aktivitu v porovnaní s vehikulom ošetrovanou kontrolou, sú považované za aktívne.

Antiprogestačná aktivita: zlúčeniny, ktoré významne ($p < 0,05$) znižujú PRE-luciferázovú aktivitu indukovanú 3 nM progesterónom.

EC_{50} : koncentrácia zlúčeniny, ktorá dáva polovicu maximálneho zvýšenia PRE-luciferázovej aktivity (štandard-nM) s SE.

IC_{50} : koncentrácia zlúčeniny, ktorá dáva polovicu maximálneho zníženia PRE-luciferázovej aktivity indukovanej 3 nM progesterónom (štandard-nM) s SE.

Príklad 15

WAY-166494: 6-(3-fluórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

4-amino-3'-fluór[1,1'-bifenyl]-3-karbonitril bol pripravený z 3-fluórfenylborónovej kyseliny a 2-amino-5-

brómbenzonitrilu podľa postupu z príkladu 4. Roztok 6,65 g (31,3 mmol) 4-amíno-3'-fluór[1,1'-bifenyl]-3-karbonitrilu v 100 ml bezvodového THF bol po kvapkách podrobený pôsobeniu 21 ml (63 mmol) 3,0M metylmagnéziumbromidu v éteri pri teplote miestnosti v dusíkovej atmosfére. Reakčná zmes bola potom zahrievaná do mierneho varu pod spätným chladičom počas 1,5 hodiny, ochladená na teplotu miestnosti a podrobená pôsobeniu 30 ml 3N vodného roztoku chlóravodíka. Výsledná zmes bola zahrievaná pod spätným chladičom počas 3 hodín, ochladená na teplotu miestnosti a pH zmesi upravené na pH 5 až 6 pridaním saturovaného vodného roztoku uhličitanu sodného. Pridalo sa 100 ml etylacetátu, organická vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná 3x 50 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli usušené (MgSO_4) a evaporované. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na silikagéli (zmes hexanu a etylacetátu 3:1) za vzniku 3,1 g (43 %) 1-(4-amíno-3'-fluór[1,1'-bifenyl]-3-yl)etanónu: tt 156-157 °C.

Roztok 3 g (13 mmol) 1-(4-amíno-3'-fluór[1,1'-bifenyl]-3-yl)etanónu v 60 ml bezvodového metanolu bol potom podrobený pôsobeniu bórohydridu sodného pridávaným po častiach pri teplote miestnosti v dusíkovej atmosfére. Po pridaní bola reakčná zmes miešaná počas 4 hodín, podrobená pôsobeniu 50 ml saturovaného vodného roztoku sulfátu amónneho a 100 ml etylacetátu. Organická vrstva bola oddelená, usušená (MgSO_4) a evaporovaná vo vákuu. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na silikagéli (zmes hexanu a etylacetátu 3:1) za vzniku 2 g (67 %) 1-(4-amíno-3'-fluór[1,1'-bifenyl]-3-yl)etanolu ako bielej pevnej látky: tt 136-137 °C.

Zmes 0,2 g (0,87 mmol) vyššie uvedeného alkoholu a trifosgénu v 20 ml bezvodového THF bola miešaná pri teplote miestnosti v dusíkovej atmosfére. Po 15 minútach bola zmes

podrobená pôsobeniu 30 ml saturovaného vodného roztoku hydrouhličitanu sodného a 40 ml etylacetátu. Organická vrstva bola oddelená, usušená (MgSO_4) a evaporovaná za vzniku 0,18 g (81 %) 6-(3-fluórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ónu ako bielej pevnej látky: t_t 160-161 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,13-7,20 (m 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 5,57 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 1,63 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). MS (ESI) m/z 256 $[\text{M-H}]^-$.

Roztok 0,15 g (0,58 mmol) 6-(3-fluórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ónu v toluéne bol podrobený pôsobeniu Lawessonovho činidla podľa postupu v príklade 9 za vzniku 0,08 g (50 %) 6-(3-fluórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiónu ako špinavo bielej pevnej látky: t_t 173-174 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,64 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 1,67 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), MS (ESI) m/z 272 $[\text{M-H}]^-$.

Príklad 16

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-4-metyltiofén-2-karbonitril

5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-4-metyltiofén-2-karbonitril bol pripravený podľa postupu v príklade 5 s použitím (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 5-bróm-4-metyl-2-tiofénkarbonitrilu ako špinavo biela pevná látka: t_t 195-200 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,2 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,28 (s, 3H), 1,64 (s,

6H), MS (APCI) m/z 299 $[M+H]^+$, Anal. výpočet pre $C_{16}H_{14}N_2O_2S$, C, 64,41, H, 4,75, N, 8,89. Namerané: C, 64,64, H, 4,62, N, 9,39.

Do roztoku 5 g (16,7 mmol) 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)4-metyltiofén-2-karbonitrilu v bezvodovom toluéne sa pridalo 6 g (14,8 mmol) Lawessonovho činidla pri teplote miestnosti v dusíkovej atmosfére. Reakčná zmes bola zahrievaná pod spätným chladičom počas 2 hodín, nechala sa vychladnúť na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne so silikagélom (zmes THF a hexanu 1:3) za vzniku 2,4 g (46 %) zlúčeniny z názvu ako žltkavej pevnej látky: t_t 211-212 °C, ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 2,30 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), MS (ESI) m/z 313 $[M-H]^-$, Anal. výpočet pre $C_{16}H_{14}N_2OS_2$, C, 61,12, H, 4,49, N, 8,91. Namerané: C, 60,91, H, 4,48, N, 8,66.

Príklad 17

terc-butyl-2-kyano-5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-1-karboxylát

Roztok 5,0 g (20 mmol) 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 580 mg (0,5 mmol) tetrakis-(trifenylfosfín)palládia(0) v 200 ml toluéne bol miešaný v dusíkovej atmosfére počas 25 minút. Do roztoku bolo postupne pridánych 8,24 g (39 mmol) 1-terc-butoxykarbonylpyrol-2-borónovej kyseliny v 50 ml absolútneho etanolu a 5,39 g (39 mmol) uhličitanu draselného v 50 ml vody. Zmes bola zahrievaná na 80 °C počas 16 hodín a nechala sa vychladnúť. Reakčná zmes bola naliata do 200 ml vodného saturovaného

roztoku hydrouhličitanu sodného a extrahovaná 3x 200 ml etylacetátu. Organické vrstvy boli spojené, premyté 200 ml vody a 100 ml solanky a usušené nad sulfátom horečnatým. Roztok bol filtrovaný, koncentrovaný vo vákuu a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne so silikagélom (30% zmes etylacetátu a hexanu) za vzniku 4,0 g (58 %) terc-butylesteru 2-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)pyrol-1-karboxylovej kyseliny ako žltohnedej pevné látky, tt 172-173 °C.

Do roztoku 2,0 g (5,8 mmol) terc-butylesteru 2-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)pyrol-1-karboxylovej kyseliny v 50 ml THF bezvodového v -78 °C sa pridalo 0,66 ml (6,7 mmol) chlórsulfonylizokyanátu. Po 90 minútach sa pridalo 9 ml (116 mmol) DMF a reakcia sa nechala zahriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes bola naliata do 50 ml vody a produkt bol extrahovaný 2x 50 ml etylacetátu. Organické vrstvy boli spojené, premyté 50 ml solanky, usušené nad sulfátom horečnatým, filtrované a koncentrované vo vákuu. Purifikácia veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne so silikagélom (30% zmes etylacetátu a hexanu) poskytla 1,1 g (52 %) terc-butylesteru 2-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-kyano-pyrol-1-karboxylovej kyseliny ako bieleho prášku, tt 165-167 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 9H), 1,61 (s, 6 H), 6,44 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,36 ('d', 1H, J = 1,5 Hz), 10,36 (s, 1H), MS (EI) m/z 367 [M]⁺.

Do 1,3 g (35 mmol, 1 ekv) terc-butylesteru 2-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-kyano-pyrol-1-karboxylovej kyseliny v 130 ml toluénu sa pridalo 1,58 g (3,9 mmol, 1,1 ekv) Lawessonovho činidla a

reakčná zmes bola zahrievaná na 80 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol rozpustený v zmesi acetónu a dichlórmetanu a adsorbovaný na silikagél. Purifikácia veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne (10% zmes etylacetátu a hexanu) poskytla 0,51 g (38 %) produktu ako žltých kryštálov. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,35 (s, 9 H), 1,64 (s, 6 H), 6,47 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 12,28 (s, 1H), MS (ESI) $[\text{M-H}]^- = 382$, Anal. výpočet pre $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 62,64, H, 5,52, N, 10,96. Namerané: C, 62,53, H, 5,6, N, 10,87.

Príklad 18

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-2-karbonitril

Do roztoku 0,5 g (1,3 mmol, 1 ekv) terc-butyl-2-kyano-5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-1-karboxylátu v 5 ml THF sa pridalo 0,27 g (3,9 mmol, 3 ekv) NaOEt v 5 ml EtOH a reakcia bola zahrievaná na 80 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlá boli odstránené vo vákuu a zvyšok bol rozdelený medzi 100 ml etylacetátu a 100 ml vody. Vrstvy boli oddelené a vodná vrstva bola extrahovaná 100 ml etylacetátu. Organické vrstvy boli spojené, premyté 50 ml solanky, usušené nad sulfátom horečnatým, filtrované a koncentrované vo vákuu. Purifikácia veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne (10% zmes etylacetátu a hexanu) poskytla 0,27 g (73 %) zlúčeniny z názvu ako hnedého prášku, t_{t} 261-262 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,68 (s, 6 H), 6,72-6,73 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,66-7,70 (m, 2H), 12,26 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), MS (ESI) $[\text{M-H}]^- = 282$,

Anal. výpočet pre $C_{15}H_{13}N_3OS$: C, 63,58, H, 4,62, N, 14,83.
Namerané: C, 63,25, H, 4,78, N, 15,11.

Príklad 19

[6-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)pyridin-2-yl]acetonitril

[6-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)pyridin-2-yl]acetonitril bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 s použitím (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a (6-bróm-2-pyridyl)acetonitrilu (J. Org. Chem., 53, 786-790, 1988), ako špinavo biela pevná látka: tt 210-212,5 °C, ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1,68 (s, 6 H), 4,27 (s, 2 H), 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H), 10,42 (s, 1H), MS (ESI) $[M-H]^-$ = 292, Anal. výpočet pre $C_{17}H_{15}N_3O_2$: C, 69,61, H, 5,15, N, 14,33. Namerané: C, 68,49, H, 5,19, N, 13,74.

Do 80 mg (0,27 mmol, 1 ekv) [6-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)pyridin-2-yl]acetonitrilu v 10 ml p-xyléne sa pridalo 55 mg (0,14 mmol, 0,5 ekv) Lawessonovho činidla a reakcia bola zahrievaná do varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Reakcia bola ochladená na teplotu miestnosti a adsorbovaná na silikagél. Purifikácia veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne (50% zmes etylacetátu a hexanu) so silikagélom poskytla 40 mg (48 %) zlúčeniny z názvu ako špinavo bielej pevnej látky: tt 215-217 °C, ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 1,71 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,89-7,99 (m, 2 H), 8,04-8,11 (m, 2H), 12,32 (s, 1H), MS (ESI) $[M-H]^-$ = 308, Anal.

výpočet pre $C_{17}H_{15}N_3OS$: C, 66,00, H, 4,89, N, 13,58. Namerané: C, 64,43, H, 4,65, N, 12,95.

Príklad 20

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-metyl-1H-pyrol-2-karbonitril

1 g (2,7 mmol) terc-butylesteru 2-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-kyanopyrol-1-karboxylovej kyseliny bol vložený do banky s guľatým dnom s objemom 25 ml uzavrenej gumenou zátkou vybavenou prívodom dusíka a ihlou umožňujúcou výtok plynu. Bol udržiavaný prudký tok dusíka, keď bola banka vložená do olejového kúpeľa a zahrievaná na 160 °C. Po 20 minútach v tejto teplote bola banka odstránená z olejového kúpeľa a nechala sa vychladnúť. Žltý zvyšok bol premytý vo väčšej banke zmesou dichlórmetanu a etylacetátu a adsorbovaný na malé množstvo silikagélu. Purifikácia veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne so silikagélom (40% zmes etylacetátu a hexanu) poskytla 340 mg (47 %) 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-2-karbonitrilu ako žltého prášku: tt 241-242 °C, ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 1,65 (s, 6 H), 6,67 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,65 ('d', 1H, J = 1,6 Hz), 10,32 (s, 1H), 12,54 (bs, 1H), MS (EI) m/z 267 M^+ , Anal. výpočet pre $C_{15}H_{13}N_3O_2$: C, 67,41, H, 4,90, N, 15,72. Namerané: C, 67,19, H, 4,96, N, 15,35.

Do roztoku 71 mg (0,27 mmol, 1 ekv) 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-2-karbonitrilu v 0,5 ml dimetylformamídu sa pridalo 0,18 g (0,135 mmol, 5

ekv) uhličitanu draselného. Po 10 minútach sa pridalo 0,05 ml (0,81 mmol, 3 ekv) jódmétanu a suspenzia bola miešaná počas 2 hodín, naliata do 5 ml vody a produkt bol extrahovaný 3x 5 ml etylacetátu. Vrstvy boli potom oddelené, vodná vrstva extrahovaná 3x 10 ml etylacetátu a spojené organické vrstvy boli premyté solankou, usušené nad MgSO_4 a purifikované veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne so silikagélom za elúcie 30 % zmesou etylacetátu a hexanu za vzniku 30 mg (41 %) 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-metyl-1H-pyrol-2-karbonitrilu ako bielej pevnej látky, MS (ES) m/z 280 $[\text{M}-\text{H}]^-$, Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 68,3, H, 5,37, N, 14,9. Namerané, C, 68,4, H, 5,51, N, 14,6.

Do roztoku 6,0 g (22 mmol, 1 ekv) 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-metyl-1H-pyrol-2-karbonitrilu v 600 ml toluénu sa pridalo 5,9 g (15 mmol, 0,65 ekv) Lawessonovho činidla a reakcia bola zahrievaná na 80 °C počas 2 hodín. Reakcia bola ochladená na teplotu miestnosti, naliata do 200 ml vody a extrahovaná 2x 200 ml etylacetátu. Organické vrstvy boli spojené, premyté 50 ml solanky, usušené nad sulfátom horečnatým, filtrované a koncentrované vo vákuu. Purifikácia veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne (5-10% zmes etylacetátu a hexanu) poskytla 2,0 g (31 %) zlúčeniny z názvu ako svetlo žltej pevnej látky: t_t 225-228 °C. ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 1,67 (s, 6 H), 3,72 (s, 3 H), 6,37 (dd, 1H, $J = 0,8, 4,1$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 0,8, 4,1$ Hz), 7,13 (m, 1H), 7,47 (m, 2 H), 12,30 (s, 1H), MS (ESI) $[\text{M}-\text{H}]^- = 296$, Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C, 64,62, H, 5,08, N, 14,13. Namerané: C, 64,7, H, 5,12, N, 14,17.

Príklad 21

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-2-karbotiamíd

Do 6,0 g (22,5 mmol) 4,4-dimetyl-6-(5-kyano-1H-pyrol-2-yl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu v 100 ml p-xyleny sa pridalo 5,9 g (14,6 mmol, 0,65 ekv) Lawessonovho činidla a reakcia bola zahrievaná do varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Reakcia bola ochladená na teplotu miestnosti, koncentrovaná vo vákuu a adsorbovaná na silikagél. Purifikácia veľmi rýchlou chromatografiou na kolóne (30% zmes etylacetátu a hexanu) so silikagélom poskytla 1,2 g (17 %) zlúčeniny z názvu ako žltého prášku: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,69 (s, 6 H), 6,65 (dd, 1H, $J = 2,2, 3,8$ Hz), 6,98 (dd, 1H, $J = 2,2, 3,8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J = 1,6, 8,2$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,92 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318$, $[\text{M}-\text{H}]^- = 316$, Anal. výpočet pre $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$: C, 56,76, H, 4,76, N, 13,24. Namerané: C, 56,78, H, 4,87, N, 12,54.

Príklad 22

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-3-karbonitril

5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-3-karbonitril bol pripravený podľa postupu v príklade 5 s použitím (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 2-bróm-4-tiofénkarbonitrilu, ako špinavo biela pevná látka: tt 255-260 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, $J = 1,1$

Hz), 7,88-7,87 (d, 1H $J = 1,3$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,56-7,54 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 1,64 (s, 6H), MS(-ESI) m/z 283 $[M-H]^-$.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podobne ako v príklade 16 s použitím 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-3-karbonitrilu a Lawessonovho činidla. Produkt bol získaný vo forme žltých kryštálov: tt. 258-259 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 7,96 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,11-7,08 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 1,69 (s, 6H), MS (ESI) m/z 299 $[M-H]^-$, Anal. výpočet pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,0, H, 4,24, N, 9,05. Namerané C, 58,33, H, 3,85, N, 8,39.

Príklad 23

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-etyl-1H-pyrol-2-karbonitril

Do roztoku 1,3 g (5 mmol) 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-2-karbonitrilu v 25 ml dimetylformamídu bol pridaný 1 g (7,5 mmol) uhličitanu draselného a 0,4 ml (5,1 mmol) jódmetanu a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 3 hodín. Zmes bola triturovaná zmesou etylacetátu a vody a etylacetátová vrstva bola oddelená, usušená nad sulfátom horečnatým a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol rekryštalizovaný zo zmesi etylacetátu a hexanu za vzniku 0,4 g (27 %) 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-etyl-1H-pyrol-2-karbonitrilu: tt. 200-202 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,64 (s, 6H), 4,07 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,29 (d, $J =$

4,1 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 10,42 (s, 1H), MS (ESI) m/z 294 [M-H]⁻.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-etyl-1H-pyrol-2-karbonitrilu a Lawessonovho činidla. Produkt bol získaný vo forme bielych ihličiek: tt 212-213 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,25 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,68 (s, 6H), 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 12,33 (s, 1H), MS (ESI) m/z 310 [M-H]⁻.

Príklad 24

4-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-2-tiofénkarbonitril

1-(2-amíno-5-brómfenyl)cyklohexanol bol pripravený podľa postupu z príkladu 1 s použitím 2-amíno-5-brómbenzoovej kyseliny a Grignardovho činidla pripraveného z 1,5-dibrómpentanu, ako číry olej: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,07 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,49 (s, 2H, D₂O zameniteľný), 5,00 (s, 1H, D₂O zameniteľný), 2,01 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,44-1,61 (m, 4H), 1,16-1,34 (m, 2H), MS (ESI) m/z 270/272 ([M+H]⁺, 98 %/100 %).

6-bróm-spiro(4H-3,1-benzoxazín-4,1'-cyklohexan-2-(1H)ón] bol pripravený z 1-(2-amíno-5-brómfenyl)cyklohexanolu a karbonyldiimidazolu podľa postupu z príkladu 2. Produkt bol získaný ako špinavo biela pevná látka: tt 208-210 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,39 (dd,

1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 5H), 1,25-1,35 (m, 1H), MS (APCI) m/z 296 ([M+H]⁺, 68 %).

Spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benz-oxazín-6-yl)borónová kyselina bola pripravená podľa postupu z príkladu 4 s použitím 6-bróm-spiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1'-cyklohexan-2-(1H)ónu, ako špinavo biela pevná látka: tt 223-225 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H, D₂O zameniteľný), 7,92 (s, 2H, D₂O zameniteľný), 7,67 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0, 1,1 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 1,96 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,57-1,88 (m, 7H), 1,24-1,34 (m, 1H), MS (ESI) m/z 262 [M+H]⁺.

4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-2-tiofénkarbonitril bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 zo spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 3-bróm-5-kyano-tiofénu, ako biele kryštály: tt 230-232 °C, IR (KBr) 2200 cm⁻¹, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 6,93-6,91 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,73-1,64 (m, 5H), 1,38-1,31 (m, 1H), MS(+)APCI m/z 325 [M+H]⁺, Anal. výpočet pre C₁₈H₁₆N₂O₂S·1/4 H₂O: C, 65,73, H, 5,06, N, 8,52. Namerané: C, 65,55, H, 5,06, N, 8,22.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-2-tiofénkarbonitrilu, ako žltá pevná látka: tt 225-227 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,47 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,47 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 8,2, 1,91 Hz), 7,32 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,19 Hz), 2,28-2,29 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 5H), 1,37-1,3 (m, 1H), MS (ES) m/z 339 ([M-H]⁻).

Príklad 25

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxaz-6-yl)-2-fluórbenzonitril

3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-4-fluórbenzonitril bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 5-bróm-2-fluórbenzonitrilu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 229-230 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, $J = 7,39, 2,12$ Hz), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 297 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 68,91, H, 4,42, N, 9,45. Namerané: C, 68,74, H, 4,83, N, 9,10.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-2-fluórbenzonitrilu, ako biela pevná látka: tt 258-259 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12,3 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,72-7,7 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,07$ Hz), 1,7 (s, 6H), LC/MS (ES) m/z 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{OS}$: C, 64,99, H, 4,24, N, 8,66. Namerané: C, 64,7, H, 4,09, N, 8,66.

Príklad 26

6-(5-brómpyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(5-bróm-pyridín-3-yl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo-[d][1,3]oxazín-2-ón bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 3,5-dibróm-pyridínu podľa postupu z príkladu 6, ako biela pevná látka: tt 211-212 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 2,09 Hz), 8,40 (t, 1H, J = 2,02 Hz), 7,72-7,68 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 54,07, H, 3,93, N, 8,41. Namerané: C, 54,15, H, 3,89, N, 8,31.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 6-(5-bróm-pyridín-3-yl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 252-253 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,7 (s, 6H), LC/MS (ES) m/z 347/349 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), Anal. výpočet pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{OS}$: C, 51,32, H, 3,79, N, 7,98 Namerané: C, 50,95, H, 3,56, N, 7,72

Príklad 27

6-(3-chlór-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-chlór-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo-[d][1,3]oxazín-2-ón bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 1-bróm-3-chlór-5-fluórbenzénu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 193-194 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,72 Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 306 ($[\text{M}+\text{H}]^+$,

100 %), Anal. výpočet pre $C_{16}H_{13}ClFNO_2$: C, 62,86, H, 4,29, N, 4,58. Namerané: C, 62,98, H, 4,1, N, 4,6.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-chlór-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu: tt 204-205 °C, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 10,0 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (bs, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,23$ Hz), 1,9 (s, 6H), LC/MS (ES) m/z 320/322 ($[M-H]^+$).

Príklad 28

6-(3-bróm-5-metylfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-bróm-5-metylfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený s použitím (4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 3,5-dibrómtoluénu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 231-233 °C, ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,4 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,67$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), MS (ESI) m/z 344/346 ($[M-H]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $C_{17}H_{16}BrNO_2$: C, 58,98, H, 4,66, N, 4,05. Namerané: C, 58,82, H, 4,62, N, 3,94.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 6-(3-bróm-5-metylfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako žltá pevná látka: tt 183-184 °C, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,8 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 4H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 2,4 (s, 3H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 360/362 ($[M-H]^+$).

Príklad 29

6-(3-bróm-5-trifluórmetoxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-bróm-5-trifluórmetoxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený s použitím (4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 1,3-dibróm-5-trifluórmetoxybenzénu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 214-216 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 1,68 (s, 6H), MS (ESI) m/z 414 ($[\text{M-H}]^-$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}_3$: C, 49,06, H, 3,15, N, 3,37. Namerané: C, 49,16, H, 3,05, N, 3,30.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-bróm-5-trifluórmetoxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako žltá pevná látka: tt 192-193 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,4 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,22$ Hz), 1,9 (s, 6H), MS (ES) m/z 431/433 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 30

3-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-5-fluórbenzonitril

3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-5-fluórbenzonitril bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 zo spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 3-bróm-5-fluórbenzo-

nitrilu, ako biely prášok: tt 250-253 °C, IR (KBr) 2220 cm⁻¹, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 7,80-7,7 (m, 3H), 6,98-6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,99-1,97 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 6H), 1,37-1,33 (m, 1H). MS (EI) m/z 336 (M⁺), Anal. výpočet pre C₂₀H₁₇FN₂O₂·H₂O: C, 67,78, H, 5,40, N, 7,90. Namerané: C, 67,9, H, 4,93, N, 7,67.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-5-fluórbenzonitrilu: tt 235-237 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,3-1,26 (m, 10H), MS (ES) m/z 351 ([M-H]⁻).

Príklad 31

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-metylbenzonitril

3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-metylbenzonitril bol pripravený zo (4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 3-bróm-5-metylbenzonitrilu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 256-258 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J = 8,11 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), MS (APCI) m/z 293 ([M+H]⁺, 100 %), Anal. výpočet pre C₁₈H₁₆N₂O₂: C, 73,96, H, 5,52, N, 9,58. Namerané: C, 73,26, H, 5,46, N, 9,24.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-kyano-5-metylfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu: tt 230-231 °C,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,1 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, $J = 8,2$), 2,5 (s, 3H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 307 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 32

6-(3,5-dichlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3,5-dichlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo-[d][1,3]oxazín-2-ón bol pripravený z 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu a 3,5-dichlórfenylborónovej kyseliny podľa postupu z príkladu 4, ako biela pevná látka: tt 245-246 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,56 (bs, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 7,98$ Hz), 1,7 (s, 6H), MS (EI) m/z 321 ($[\text{M+H}]^+$, 40 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: C, 59,32, H, 4,11, N, 4,32. Namerané: C, 59,13, H, 4,29, N, 4,17.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3,5-dichlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu: tt 206-208 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,5 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,3-7,29 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,23$), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 336/338 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 33

WAY-164904: 5-(4,4-dimetyl-1,2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)izoftalonitril

5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)izoftalonitril bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-

2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 5-brómizoftalonitrilu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 288-289 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,40 (d, 1H, $J = 0,77$ Hz), 7,80-7,75 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,7 (s, 6H), MS (EI) m/z 303 ($[\text{M}^+]$, 20 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,65 \text{ H}_2\text{O}$: C, 64,92, H, 4,93, N, 12,62. Namerané: C, 64,74, H, 4,69, N, 12,32.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)izoftalonitrilu: tt 240-242 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,4 (s, 1H), 8,03 (d, 2H, $J = 1,25$ Hz), 7,92 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, $J = 8,22, 1,89$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,24$ Hz), 1,84 (s, 6H), MS (ES) m/z 318 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 34

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-2-furonitril

5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)furan-2-karbonitril bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 z 1,0 g (5,6 mmol) 2-bróm-5-kyanofuranu (J. Med. Chem., 40(23), 3804-3819, 1997) a 1,8 g (8,18 mmol) (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny, ako 0,39 g (1,45 mmol, 17 %) bielej pevnej látky: tt 257-260 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,19 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 1,66 (s, 6H), MS ((+)APCI) $m/z = 269$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 5-(1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-2-furankarbonitrilu: tt 200 °C, rozklad, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,1 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,26, 1,68$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 1,59$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8,31$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 3,72$ Hz), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 283 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 35

4,4-dietyl-6-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

4,4-dietyl-6-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený z 4,4-dietyl-6-jód-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 3-nitrofenylborónovej kyseliny podľa postupu z príkladu 4, ako špinavo biela pevná látka: tt 193-194 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 8,38 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz), 8,20 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,61 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 2,09 (q, 4H, $J = 7,4$ Hz), 0,96 (t, 6H, $J = 8,3$ Hz), MS (EI) m/z 325 ($[\text{M-H}]^-$, 100 %). Anal. výpočet pre $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,17, H, 5,65, N, 8,44. Namerané: C, 65,31, H, 5,60, N, 8,10.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 4,4-dietyl-6-(3-nitro-fenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako žltá pevná látka: tt 180-181 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,1 (s, 1H), 8,38 (t, 1H, $J = 1,94$ Hz), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, $J = 7,99$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 8,24, 1,89$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J =$

1,71 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 2,2-2,03 (m, 4H), 0,96 (t, 6H, J = 7,33 Hz), MS (ES) m/z 341 ([M-H]⁻).

Príklad 36

6-(3-chlórphenyl)-4-metyl-4-fenyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

Zmes 7,78 g (30 mmol) 2-amino-5-bróm-N-metoxý-N-metylbenzamídu, 5,63 g (36 mmol) 3-chlórphenylborónovej kyseliny, 1,73 g (1,5 mmol) tetrakis(trifenylfósfín)palládia(0) a 7,63 g (72 mmol) uhličitanu sodného v zmesi DME a vody 150 ml/30 ml bola odplynená, aby sa odstránil kyslík, a zahrievaná pri 85 °C v dusíkovej atmosfére počas 3 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a podrobená pôsobeniu 30 ml solanky a 100 ml etylacetátu. Organická vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná 3x 40 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté solankou a usušené nad MgSO₄. Po odstránení rozpúšťadla bol zvyšok purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, zmes hexanu a etylacetátu 1:1) za vzniku 5 g (57 %) 5-(3-chlórphenyl)-N-metoxý-N-metylbenzamídu ako hnedého oleja. Do roztoku 5 g (17,2 mmol) tohto benzamídu v bezvodovom THF bol po kvapkách pridávaný roztok 28,6 ml 1,4M metyllítia v 40 ml éteru, v -78 °C v dusíkovej atmosfére. Po miešaní počas 30 minút bola reakčná zmes podrobená pôsobeniu 50 ml saturovaného vodného roztoku chloridu amónneho v -78 °C. Pridalo sa 100 ml etylacetátu, organická vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná 3x 20 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté (solankou) a usušené (MgSO₄). Po odstránení rozpúšťadla bol zvyšok purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, zmes hexanu a etylacetátu 2:1) za vzniku 2 g (47 %) 1-(4-amino-3'-chlórbifenyl-3-yl)etanónu ako

žltej pevnej látky: t_t 89-90 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,89 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,51 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 3H), 6,73 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,38 (br, 2H), 2,65 (s, 3H), MS (EI) m/z 268 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 60 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}$: C, 68,44, H, 4,92, N, 5,70. Namerané: C, 68,40, H, 4,89, N, 5,61.

6-(3-chlórfenyl)-4-metyl-4-fenyl-1,4-dihydrobenzo-[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený z 0,2 g (0,82 mmol) 1-(4-amíno-3'-chlórbifenyl-3-yl)etanónu a fenylmagnéziumbromidu, nasledované pôsobením CDI v THF, ako biela pevná látka: t_t 179-180 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 9H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 2,12 (s, 3H), MS (ESI) m/z 348 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$: C, 72,10, H, 4,61, N, 4,00: Namerané: C, 71,72, H, 4,86, N, 3,91.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-chlórfenyl)-4-metyl-4-fenyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: t_t 202-203 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,49-7,30 (m, 9H), 6,91 (d, 1H, $J = 8,19$ Hz), 2,2 (s, 3H), MS (ES) m/z 364 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Príklad 37

4-allyl-6-(3-chlórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

Do roztoku 0,2 g (0,82 mmol) 1-(4-amíno-3'-chlórbifenyl-3-yl)etanónu v 10 ml bezvodového THF boli pridané 3 ml (3 mmol) roztoku 1,0M allylmagnéziumbromidu v éteri, pri teplote 0 °C v dusíkovej atmosfére. Reakčný roztok bol pomaly

zahrievaný na teplotu miestnosti a miešaný v dusíkovej atmosfére počas 1 hodiny. Pridalo sa 10 ml saturovaného vodného roztoku chloridu amónneho, a potom nasledovalo pridanie 50 ml etylacetátu. Organická vrstva bola oddelená a vodná vrstva bola extrahovaná 3x 10 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy boli premyté solankou a usušené nad MgSO_4 . Po odstránení rozpúšťadla bol zvyšok purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, zmes hexanu a etylacetátu 3:1) za vzniku meziproduktu amínokarbinolu, ktorý bol použitý v budúcom kroku bez ďalšej purifikácie.

Do roztoku vyššie uvedeného amínokarbinolu v bezvodovom THF sa pridalo 0,38 g (2,3 mmol) CDI pri teplote miestnosti v dusíkovej atmosfére. Reakčný roztok bol zahrievaný pri 55 °C počas 12 hodín, a potom ochladený na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, zmes hexanu a etylacetátu 2:1) za vzniku 130 mg (52 %) 4-allyl-6-(3-chlórphenyl)-4-metyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu ako bielej pevnej látky: t_t 128-129 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 5,70-5,85 (m, 1H), 5,17 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), MS (ESI) m/z 314 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 40 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$: C, 68,90, H, 5,14, N, 4,46. Namerané: C, 68,90, H, 5,18, N, 4,43.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 4-allyl-6-(3-chlórphenyl)-4-metyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu: t_t 150-151 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, $J = 8,22$ Hz), 5,81-5,72 (m,

1H), 5,19-5,13 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), MS (ES) m/z 328 ([M-H]⁻).

Príklad 38

3-chlór-5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)benzonitril

3-chlór-5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo-[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitril bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 1-bróm-3-chlórbenzonitrilu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 256-257 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 1,7 (s, 6H), MS (ESI) m/z 311 ([M-H]⁻, 100 %), Anal. výpočet pre C₁₇H₁₃ClN₂O₂: C, 65,29, H, 4,19, N, 8,96. Namerané: C, 65,25, H, 3,92, N, 8,71.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 3-chlór-5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitrilu: tt 249-251 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,7 (s, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,24, 1,86 Hz), 7,3 (d, 1H, J = 1,73 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 327/329 ([M-H]⁻).

Príklad 39

6-(3,5-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3,5-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 z (4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 1-bróm-3,5-difluórbenzénu, ako biela pevná látka: tt 218-219 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,49 (d, 2H, $J = 7,73$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J = 9,29$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,88$ Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 290 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 66,43, H, 4,53, N, 4,84. Namerané: C, 66,01, H, 4,46, N, 4,67.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3,5-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu: tt 224-225 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,7 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J = 8,16, 1,74$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 1,66$ Hz), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, $J = 8,23$ Hz), 6,85-6,78 (m, 1H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 304 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 40

6-(3-fluór-5-metoxifyenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-fluór-5-metoxifyenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 3-bróm-5-fluóranizolu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 181-182 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,97-6,94 (d, 1H, $J = 8,89$ Hz), 6,80 (dt, 1H, $J = 10,95, 2,12$ Hz), 3,8 (s, 3H), 1,7 (s, 6H), MS (ESI) m/z 302 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre

$C_{17}H_{16}FNO_3 \cdot 0,1 H_2O$: C, 67,36, H, 5,39, N, 4,62. Namerané: C, 67,11, H, 5,44, N, 4,48.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-fluór-5-metoxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 170-171 °C, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,2 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J = 8,18, 1,84$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 1,66$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 8,23$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J = 2,11$ Hz), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 316 ($[M-H]^+$).

Príklad 41

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-metoxybenzonitril

Zmes 4,2 g (19,0 mmol) (4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny, 5,1 g (19,0 mmol) 3-kyano-5-metoxybenzyltriflátu, 1,1 g (0,95 mmol) tetrakis-(trifenylfosfín)palládia(0), 4,0 g (38,0 mmol) uhličitanu sodného, 5 g (57 mmol) bromidu litného v 50 ml DME a 25 ml vody bola miešaná počas 15 minút v 50 °C v dusíkovej atmosfére. Tento roztok bol potom zahrievaný v 85 °C počas 1 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a pridalo sa 100 ml etylacetátu. Organické vrstvy boli premyté dvakrát 100 ml vodného chloridu amónneho a raz 100 ml solanky, usušené nad sulfátom horečnatým a koncentrované. Purifikácia chromatografiou (silikagél, 40% zmes etylacetátu a hexanu) poskytla 0,69 g (53 %) 3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-metoxybenzonitrilu ako bielej pevnej látky: tt 254-255 °C, ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,4 (s, 1H),

7,84 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,55 (bs, 1H), 7,4 (bs, 1H), 6,99 (d, 1H, $J = 7,94$ Hz), 3,88 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), MS (EI) m/z 308 ($[M+H]^+$, 30 %), Anal. výpočet pre $C_{18}H_{16}N_2O_3$: C, 68,13, H, 5,40, N, 8,83. Namerané: C, 68,03, H, 5,22, N, 8,46.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-metoxybenzonitrilu, ako špinavo biela pevná látka: tt 201-202 °C, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,1 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J = 8,16, 1,8$ Hz), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 1,69$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 3,9 (s, 3H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 323 ($[M-H]^-$).

Príklad 42

6-(3-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený z 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 1-bróm-3-fluórbenzénu podľa postupu z príkladu 4, ako svetlo žltá pevná látka: tt 181-182 °C, ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,4 (s, 1H), 7,62-7,44 (m, 5H), 7,16 (t, 1H, $J = 2,22$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 8,83$), 1,67 (s, 6H), MS (EI) m/z 271 ($[M+H]^+$, 40 %), Anal. výpočet pre $C_{16}H_{14}FNO_2$: C, 69,91, H, 5,3, N, 5,1. Namerané: C, 70,0, H, 5,32, N, 4,92.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 6-(3-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 194-195 °C, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8,9 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, $J =$

8,15, 1,73 Hz), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,21$ Hz), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 286 ($[M-H]^-$).

Príklad 43

6-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-fluór-5-trifluórmetyl)fenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ón bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 1 bróm-3-fluór-5-trifluórmetylbenzénu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 207-208 °C, ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,94-7,9 (m, 2H), 7,73-7,7 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,58$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,68$ Hz), 1,7 (s, 6H), MS (EI) m/z 339 ($[M+]$, 60 %), Anal. výpočet pre $C_{17}H_{13}F_4NO_2$: C, 60,18, H, 3,86, N, 4,13. Namerané: C, 59,9, H, 3,99, N, 4,06.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-fluór-5-trifluórmetyl)fenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 204-206 °C, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,2 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H, $J = 8,14, 1,97$ Hz), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,14$ Hz), 1,83 (s, 6H), MS (ES) m/z 354 ($[M-H]^-$).

Príklad 44

6-(2-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(2-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 1-bróm-2-fluórbenzénu, ako špinavo biele kryštály: tt 164-165 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 6,98 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 1,64 (s 6H).

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(2-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 171-173 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 7,5-7,13 (m, 6H), 6,88 (d, 1H, $J = 8,14$ Hz), 1,80 (s, 6H), MS (ES) m/z 286 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 45

6-(3,4-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-tión

6-(3,4-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 1-bróm-3,4-difluórbenzénu, ako špinavo biele kryštály: tt 207-208 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,40-7,63 (m, 4H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 1,62 (s, 6H).

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3,4-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako žltá pevná látka: tt 209-211 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,94 (s, 1H), 7,44 (dd,

1H, J = 8,35, 1,98 Hz), 7,36-7,22 (m, 4H), 6,87 (d, 1H, J = 8,35 Hz), 1,81 (s, 6H), MS (ES) m/z 304 ([M-H]⁻).

Príklad 46

6-(4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 1-bróm-4-fluórbenzénu, ako špinavo biele kryštály: tt 232-233 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 1,63 (s, 6H).

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 221-223 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 7,5-7,44 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 8,14 Hz), 1,81 (s, 6H), MS (ES) m/z 286 ([M-H]⁻).

Príklad 47

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-4-fluórbenzonitril

3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-4-fluórbenzonitril bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 5-bróm-2-fluórbenzonitrilu podľa postupu z príkladu 5, ako

biela pevná látka: tt 229-230 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, $J = 7,39, 2,12$ Hz), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 1,7 (s, 6H), MS (APCI) m/z 297 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 68,91, H, 4,42, N, 9,45. Namerané: C, 68,74, H, 4,83, N, 9,10.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-4-fluór-benzonitrilu, ako žltá pevná látka: tt 250-251 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,83 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, $J = 8,34, 2,19$ Hz), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,34$ Hz), 1,81 (s, 6H), MS (ES) m/z 311 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Príklad 48

6-(2,3-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(2,3-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 2,3-difluórbenzyltriflátu, ako žltá pevná látka: tt 166-167 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 7,0 (m, 1H), 1,7 (s, 6H), MS (EI) m/z 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 66,43, H, 4,53, N, 4,84. Namerané: C, 66,15, H, 4,37, N, 4,64.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(2,3-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná

látka: tt 197-198 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,2-7,13 (m, 3H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,14$ Hz), 1,80 (s, 6H), MS (ES) m/z 304 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 49

3-(8-bróm-4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitril

Do zmesi 0,5 g (1,7 mmol) 3-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitrilu a 0,2 g (2,4 mmol) acetátu sodného v 5 ml octovej kyseliny sa pridalo 0,12 ml (2,34 mmol) brómu pri teplote miestnosti v dusíkovej atmosfére. Reakčná zmes bola miešaná počas 20 hodín, a potom naliata do 30 ml ľadovej vody. Precipitát bol zobraňovaný na filter a premytý 3x 5 ml vody za vzniku 0,48 g (75 %) 3-(8-bróm-4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitrilu ako špinavo bielej pevnej látky: tt 216-217 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 1,66 (s, 6H). MS (ESI) m/z 373, 375 $[\text{M-H}]^-$.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 3-(8-bróm-4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitrilu: tt 219-220 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,05 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 1,98$ Hz), 7,6 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,4-7,36 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), MS (ES) m/z 304 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 50

4,4-dimetyl-6-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

4,4-dimetyl-6-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený z 6-jód-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 3-nitrofenylborónovej kyseliny podľa postupu z príkladu 4, ako žltkavá pevná látka: tt 244-245 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 8,47 (s, 1H), 8,14-8,20 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 1,68 (s, 6H), MS (EI) m/z 297 ($[\text{M-H}]^-$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64,42, H, 4,73, N, 9,39. Namerané: C, 63,93, H, 4,91, N, 8,71.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 4,4-dimetyl-6-(3-nitro-fenyl)-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako žltá pevná látka: tt 224-226 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,89 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, $J = 7,97$ Hz), 7,57 (dd, 1H, $J = 8,21, 1,3$ Hz), 7,40 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, $J = 8,22$ Hz), 1,80 (s, 6H), MS (ES) m/z 313 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 51

6-(3-chlórfenyl)-4,4-dietyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-chlórfenyl)-4,4-dietyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený z 4,4-dietyl-6-jód-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 3-chlórfenylborónovej kyseliny podľa postupu z príkladu 4, ako biela pevná látka: tt 150-

151 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,50 (s, 1H), 7,31-7,44 (m, 4H), 7,16 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 2,03 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz), MS (EI) m/z 315 (M^+ , 53 %). Anal. výpočet pre $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C, 68,46, H, 5,75, N, 4,44. Namerané: C, 68,16, H, 5,81, N, 4,32.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-chlórfenyl)-4,4-dietyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: t_{t} 148-150 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,27 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, $J = 1,64$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 8,22$ Hz), 2,18-2,01 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7,33$ Hz), MS (ES) m/z 303/332 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 52

6-(3-metoxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-metoxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený podľa postupu z príkladu 4 z 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 3-metoxyfenylborónovej kyseliny, ako žltá pevná látka: t_{t} 164-165 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,3 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, $J = 7,89$ Hz), 7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,88$ Hz), 6,91 (dd, 1H, $J = 8,13, 2,35$ Hz), 3,8 (s, 3H), 1,7 (s, 6H), MS (ESI) m/z 284 ($[\text{M+H}]^+$, 30 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 72,07, H, 6,05, N, 4,94. Namerané: C, 70,58, H, 5,73, N, 4,67.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-metoxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka:

tt 142-143 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,96 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 8,2, 1,84 Hz), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 2,21 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 8,09, 2,46 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 298 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 53

6-(2-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(2-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený podľa postupu z príkladu 4 z 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 2-chlórfenylborónovej kyseliny, ako biela pevná látka: tt 181-182 °C, MS (ESI) m/z 288 ($[\text{M+H}]^+$, 70 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: C, 66,79, H, 4,90, N, 4,87. Namerané: C, 66,78, H, 4,82, N, 4,55.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(2-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 171-172 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 7,51-7,47 (m 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 6,87 (d, 1H, J = 8,14 Hz), 1,79 (s, 6H), MS (ES) m/z 302/304 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 54

4-benzyl-6-(3-chlórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

Zmes 0,14 g (0,42 mmol) 1-(4-amíno-3-chlór-bifenyl-3-yl)-1-benzyl-etanolu (pripraveného z 1-(4-amíno-3'-chlór-bifenyl-3-yl)etanónu a benzylmagnéziumbromidu podľa postupu opísaného vyššie) a 0,04 g (0,14 mmol) trifosgenu v 10 ml suchého THF bola miešaná v dusíkovej atmosfére počas 10 minút. THF bol odstránený a zvyšok bol purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, 35% zmes etylacetátu a hexanu) za vzniku 0,045 g (30 %) 4-benzyl-6-(3-chlór-fenyl)-4-metyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu ako špinavo bielej pevnej látky: t_t 187-188 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,1 (s, 1H), 7,70 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,6 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,22-7,17 (m, 3H), 7,06-7,0 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, $J = 9,14$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 14,3$ Hz), 3,06 (d, 1H, $J = 14,3$ Hz), 1,68 (s, 3H), MS (ESI) m/z 364 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C, 72,63, H, 4,99, N, 3,85. Namerané: C, 71,82, H, 5,09, N, 3,58.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 4-benzyl-6-(3-chlór-fenyl)-4-metyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako biela pevná látka: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,09 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,03$, 1,83 Hz), 7,38-7,22 (m, 7H), 7,04-6,97 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, $J = 8,22$ Hz), 3,22 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), MS (ES) m/z 378/380 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Príklad 55

6-(3-bróm-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-bróm-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ón bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-

2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 1,3-dibróm-5-fluórbenzénu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 182-183 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H, D_2O zameniteľný), 7,78 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 1,69 (s, 6H), $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6) δ -112,46 (m, 1F), MS (CI) m/z 352 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 78 %), 350 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 75 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrFNO}_2$: C, 54,88, H, 3,74, N, 4,00. Namerané: C, 54,83, H, 3,82, N, 3,95.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-bróm-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu, ako žltá pevná látka: tt 221-222 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,28 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, $J = 1,71$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 2,07$ Hz), 7,17 (dt, 1H, $J = 9,54, 1,99$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,25$ Hz), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 364/366 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Príklad 56

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitril

5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitril bol pripravený podľa postupu z príkladu 5 s použitím 5-bróm-2-tiofénkarbonitrilu a (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny, ako špinavo biela pevná látka: tt 264-266 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,3 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,60-7,66 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 1,65 (s, 6H), MS (APCI) m/z 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 302 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$. Anal. výpočet pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63,36, H, 4,25, N, 9,85. Namerané: C, 63,01, H, 4,36, N, 9,39.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitrilu, ako žltá pevná látka: tt 242-244 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J = 3,89$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J = 8,23, 1,56$ Hz), 7,35 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, $J = 3,89$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 8,26$ Hz), 1,8 (s, 6H), MS (ES) m/z 299 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 57

3-fluór-5-(8-fluór-4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)benzonitril

N-(terc-butoxykarbonylamíno)-3-fluórbenzoová kyselina (Takagishi et al., Synlett, 4, 360-2, 1992, tt 159-161 °C) bola zbavená chrániacej skupiny s použitím trifluóroctovej kyseliny za vzniku o-amínobenzoovej kyseliny, ktorá bola potom podrobená pôsobeniu metylmagnéziumbromidu za vzniku o-amínodimetylkarbinolu. 2,23 g (13,2 mmol) o-amínodimetylkarbinolu bolo podrobené pôsobeniu 2,8 g (17,2 mmol) 1,1-karbonyldiimidizolu v 20 ml THF v 50 °C počas 12 hodín. Roztok bol potom ochladený na teplotu miestnosti a pridalo sa 100 ml etylacetátu. Organická vrstva bola premytá 2x 25 ml vodného roztoku 10% HCl, usušená nad MgSO_4 a koncentrovaná. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou (silikagél, 10% zmes etylacetátu a hexanu) za vzniku 1,3 g (50 %) 8-fluór-4,4-dimetyldihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu ako bielej pevnej látky: tt 127-128 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 1,6 (s, 6H), MS (APCI) m/z 196 ($[\text{M+H}]^+$, 100 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$: C, 61,53, H, 5,16, N, 7,18. Namerané: C, 61,27, H, 5,37, N, 7,02.

8-fluór-(1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónová kyselina bola pripravená z 6-bróm-8-fluór-4,4-dimetyl-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu s použitím postupu z príkladu 4.

3-fluór-5-(8-fluór-4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitril bol pripravený z 8-fluór-(1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 5-bróm-3-fluórbenzonitrilu podľa postupu z príkladu 5, ako biela pevná látka: tt 256-257 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,5 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,06 (dt, 1H, $J = 10,48, 2,16$ Hz), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H, $J = 11,89, 1,81$ Hz), 7,63 (s, 1H), 1,7 (s, 6H), MS (EI) m/z 314 ($[\text{M}^+]$, 60 %).

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 s použitím 3-fluór-5-(8-fluór-4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitrilu, ako žltá pevná látka: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (dt, 1H, $J = 9,25, 2,0$ Hz), 7,39 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 1,8 (s, 6H).

Príklad 58

3-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)benzonitril

3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)benzonitril bol pripravený podľa postupu B zo spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 3-brómbenzonitrilu, ako žltohnedý prášok: tt 245-247 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz),

7,68-7,61 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,75-1,64 (m, 5H), 1,40-1,32 (m, 1H), MS (EI) m/z 318 $[M^+]$, Anal. výpočet pre $C_{20}H_{18}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$: C 73,38, H, 5,85, N, 8,56. Namerané: C, 73,86, H, 5,81, N, 8,22.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)benzonitrilu, ako biela pevná látka: tt 222-224 °C, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,77 (dt, 1H, $J = 7,79, 1,35$ Hz), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 7,77$ Hz), 7,48 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,93$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 1,78$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,39-1,24 (m, 2H), MS (ES) m/z 333 ($[M-H]^+$).

Príklad 59

5-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-4-metyl-2-tiofénkarbonitril

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-4-metyl-2-tiofénkarbonitril bol pripravený podľa postupu B zo spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 2-bróm-3-metyl-5-kyano-tiofénu, ako biely prášok: tt 200-203 °C, ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,4 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,0 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,27 (s, 3 H), 2,00-1,62 (m, 9H), 1,42-1,23 (m, 1H), MS(EI) m/z 338 (M^+), Anal. výpočet pre $C_{19}H_{18}N_2O_2S$: C, 67,43, H, 5,36, N, 8,28. Namerané: C, 67,12, H, 5,45, N, 8,05.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-

3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-4-metyl-2-tiofénkarbonitrilu, ako žltá pevná látka: tt 199-201 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,17, 1,9$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 8,18$ Hz), 2,3 (s, 3H), 2,05-1,70 (m, 7H), 1,36-1,25 (m, 3H), MS (ES) m/z 353 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 60

5-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-2-tiofénkarbonitril

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-2-tiofénkarbonitril bol pripravený podľa postupu B zo spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 2-bróm-5-kyanotiofénu, ako žltohnedý prášok: tt 243-245 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 7,98-7,97 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,67-7,60 (m, 3H), 6,97-6,94 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 5H), 1,45-1,21 (m, 1H), MS (EI) m/z 324 (M^+). Anal. výpočet pre $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 65,08, H, 5,04, N, 8,18. Namerané: C, 64,84, H, 5,09, N, 8,40.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-2-tiofénkarbonitrilu, ako žltá pevná látka: tt 232-233 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 7,6 (d, 1H, $J = 3,93$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, $J = 8,25$ Hz), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,38-1,33 (m, 2H), MS (ES) m/z 339 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 61

6-(3-chlór-4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-chlór-4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ón bol pripravený z 6-bróm-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu a 1-bróm-3-chlór-4-fluórbenzénu podľa postupu A, ako biela pevná látka: tt 211-212 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, $J = 7,13, 2,19$ Hz), 7. 71-7,66 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,49 (t, 1H, $J = 8,95$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,01$ Hz), 1,67 (s, 6H), MS (EI) m/z 305 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 20 %), Anal. výpočet pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$: C, 62,86, H, 4,29, N, 4,58. Namerané: C, 62,52, H, 4,45, N, 4,42.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 6-(3-chlór-4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-ónu, ako biela pevná látka: tt 196-197 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,29 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, $J = 6,89, 2,28$ Hz), 7,45 (dd, 1H, $J = 8,21, 1,91$ Hz), 7,41-7,27 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, $J = 8,66$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 8,22$ Hz), 1,81 (s, 6H), MS (ES) m/z 320 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Príklad 62

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-4-propyltiofén-2-karbonitril

5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-4-n-propyltiofén-2-karbonitril bol pripravený podľa postupu B zo spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-

benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 2-bróm-3-*n*-propyl-5-tiofénkarbonitrilu. Biele kryštály: tt 160-162 °C, IR (KBr) 2220 cm⁻¹, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 2,59-2,48 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 0,85 (t, 3H, J = 7,3 Hz). MS(-ESI) m/z [M-H]⁻ 325, Anal. výpočet pre C₁₈H₁₈N₂O₂S·3/4 H₂O: C, 63,60, H, 5,78, N, 8,24. Namerané: C, 63,48, H, 5,59, N, 8,04.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-4-propyl-tiofén-2-karbonitrilu. Žltá pevná látka: tt 174-175 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,43 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,17, 1,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 1,62 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,18 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 7,53 Hz), 1,79 (s, 6H), 1,60 (m, 2H, J = 7,56 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz), MS (ES) m/z 341 ([M-H]⁻).

Príklad 63

4-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-2-furonitril

4-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)furan-2-karbonitril bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 4-bróm-2-furankarbonitrilu podľa postupu B. Špinavo biela pevná látka: tt 255-256 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H, D₂O zameniteľný), 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 1,65 (s, 6H), MS (ESI) m/z 269 (M+H, 72 %). Anal. výpočet pre C₁₅H₁₂N₂O₃: C, 67,16, H, 4,51, N, 10,44. Namerané: C, 67,14, H, 4,59, N, 10,07.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 4-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)furan-2-karbonitrilu.

Špinavo biela pevná látka: tt 214-216 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,87$ Hz), 7,35 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,79 (s, 6H), MS (ES) m/z 283 ($[\text{M-H}]^-$).

Príklad 64

4-butyl-5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)tiofén-karbonitril

5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-4-n-butyltiofén-2-karbonitril bol pripravený podľa postupu B zo spiro-(4,1'-cyklohexan-1,4-dihydro-2-oxo-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)borónovej kyseliny a 2-bróm-3-n-butyl-5-tiofénkarbonitrilu. Biele kryštály: tt 167-168 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 2,59 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 1,63 (s, 6H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,48-1,17 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz). MS(-ESI) m/z $[\text{M-H}]^-$ 339. Anal. výpočet pre $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 66,16, H, 5,99, N, 8,12. Namerané: C, 66,33, H, 5,92, N, 7,85.

Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 4-butyl-5-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitrilu. Žltá pevná látka: tt 174-175 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, $J = 8,19, 1,84$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,18$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 7,61$

Hz), 1,80 (s, 6H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,29 Hz), MS (ES) m/z 355 ([M-H]⁻).

Príklad 65

6-(3-brómfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión

6-(3-brómfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]-oxazin-2-ón bol pripravený z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 1,3-dibrómbenzénu podľa postupu B. Biela pevná látka: tt 174-175 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,6-7,51 (m, 3H), 7,4 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,57 Hz), 1,64 (s, 6H), MS (EI) m/z 331 ([M⁺], 60 %), 333 ([M⁺], 60 %), Anal. výpočet pre C₁₆H₁₄BrNO₂: C, 57,85, H, 4,25, N, 4,22. Namerané: C, 57,7, H, 4,36, N, 4,09.

Zmes 3 g (9,04 mmol) 6-(3-brómfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ónu a 1,83 g (4,51 mmol) Lawessonovho činidla v 30 ml toluénu bola zahrievaná na 110 °C počas 24 hodín. Reakcia bola ochladená, toluén odstránený vo vákuu a zvyšok purifikovaný veľmi rýchlou chromatografiou (silikagél, 20% zmes etylacetátu a hexanu) za vzniku 1,93 g (61 %) 6-(3-brómfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiónu ako žltej pevnej látky: tt 191-193 °C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 1,7 (s, 6H), MS (ES) m/z 347 ([M-H]⁻, 100 %), Anal. výpočet pre C₁₆H₁₄BrNOS: C, 55,18, H, 4,05, N, 4,02 Namerané: C, 55,17, H, 3,93, N, 3,97

Príklad 66

2-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)tiofén-3-karbonitril

2-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-3-karbonitril bol pripravený podľa postupu B z (1,4-dihydro-4,4-dimetyl-2-oxo-2H-3,1-benzoxín-6-yl)borónovej kyseliny a 2-bróm-3-tiofénkarbonitrilu. Špinavo biela pevná látka: tt 200-202 °C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 1,63 (s, 6H), MS(-ESI) m/z 283 $[\text{M-H}]^-$

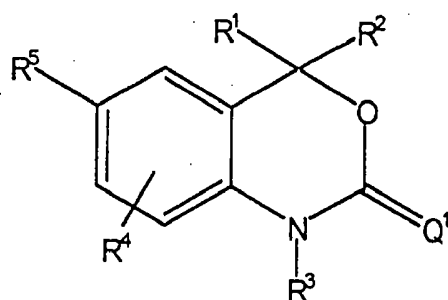
Zlúčenina z názvu bola pripravená podľa postupu z príkladu 16 z východzej látky 2-(4,4-dimetyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-3-karbonitrilu.

Žltá pevná látka: tt 194-195 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 5,39$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 5,33$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,18$ Hz), 1,80 (s, 6H), MS (ES) m/z 299 ($[\text{M-H}]^-$).

Všetky publikácie citované v tomto opise sú zahrnuté formou odkazu. Aj keď bol vynález opísaný s ohľadom na konkrétne výhodné uskutočnenia, je jasné, že môžu byť vytvorené rôzne modifikácie bez odchýlenia od vynálezeckej myšlienky. Tieto modifikácie spadajú do rozsahu vynálezu definovaného pripojenými patentovými nárokmi.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina vzorca:



kde:

R^1 a R^2 sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkynylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^A a skupina $NR^B COR^A$

alebo R^1 a R^2 sú fúzané a vytvárajú kruh vybraný zo skupiny, ktorá sa skladá z a), b) a c), pričom každý kruh je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí H a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, teda:

a) saturevaného spirocyklického kruhu tvoreného atómami uhlíka s 3 až 8 členmi,

b) spirocyklického kruhu tvoreného atómami uhlíka s 3 až 8 členmi majúceho vo svojom hlavnom reťazci jednu alebo viacej dvojných väzieb medzi dvoma atómami uhlíka, alebo

c) spirocyklického kruhu s 3 až 8 členmi, ktorý obsahuje vo svojom hlavnom reťazci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí O, S a N,

R^A je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, aminoskupina, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^B je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina, substituovaná alkynylová skupina alebo COR^C ,

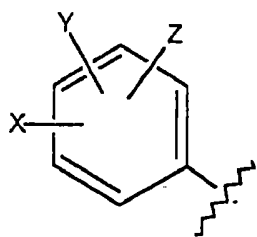
R^C je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^4 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov

uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkoxy skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

R^5 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí (i) a (ii):

(i) substituovaný benzénový kruh obsahujúci substituenty X, Y a Z, ako je ukázané nižšie:



X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO_2 , perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 alebo 6 členmi obsahujúci 1 až 3 heteroatómy, skupina COR^D , skupina OCOR^D a skupina NR^ECOR^D ,

R^D je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^E je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y a Z sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a

kde nie všetky X, Y a Z sú H,

(ii) heterocyklický kruh s piatimi alebo šiestimi členmi obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1, 2 alebo 3 heteroatómy kruhu vybrané zo skupiny, ktorú tvorí O, S, skupina $S(O)$, skupina $S(O_2)$ a skupina NR^6 , a obsahujúci jeden alebo dva nezávislé substituenty zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina COR^F alebo skupina $NR^G COR^F$,

R^F je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^G je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^6 je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

Q^1 je S, skupina NR^7 alebo $CR^8 R^9$,

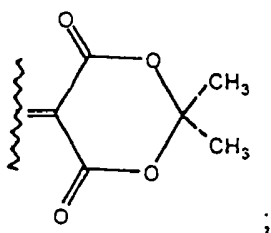
za podmienky, že keď Q^1 je S, R^5 je benzénový kruh (i) substituovaný s jedným alebo dvoma substituentami alebo kruh s 5 alebo 6 členmi (ii) obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1, 2 alebo 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí O, S a skupina NR^6 , a R^1 je alkenylová skupina, substituovaná

alkenylová skupina, alkynylová skupina alebo substituovaná alkynylová skupina, R^2 nie je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná cykloalkylová skupina, alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina a substituovaná alkynylová skupina, alebo keď R^2 je alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina alebo substituovaná alkynylová skupina, R^1 nie je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná cykloalkylová skupina, alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina a substituovaná alkynylová skupina,

R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina SO_2CF_3 , skupina OR^{11} a skupina $NR^{11}R^{12}$,

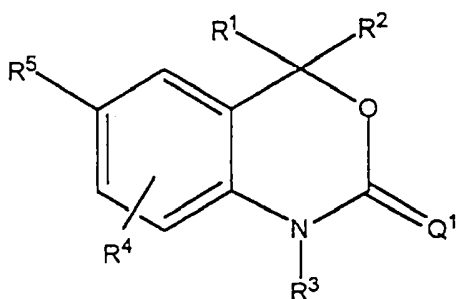
R^8 a R^9 sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina NO_2 , skupina CN a skupina CO_2R^{10} ,

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo CR^8R^9 je kruh so šiestimi členmi, znázornený štruktúrou nižšie:



R^{11} a R^{12} sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, acylová skupina a sulfonylová skupina alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina štruktúry:



kde:

R^1 je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^A alebo skupina $NR^B COR^A$,

R^2 je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka,

substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^{A} alebo skupina $\text{NR}^{\text{B}}\text{COR}^{\text{A}}$

alebo R^1 a R^2 sú fúzované a vytvárajú spirocyklický kruh vybraný zo skupiny pozostávajúcej z a), b) a c), pričom každý kruh je voliteľne substituovaný 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí H a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, teda

a) saturevaného spirocyklického kruhu tvoreného atómami uhlíka s 3 až 8 členmi,

b) spirocyklického kruhu tvoreného atómami uhlíka s 3 až 8 členmi majúceho vo svojom hlavnom reťazci jednu alebo viacej dvojných väzieb medzi dvoma atómami uhlíka, a

c) spirocyklického kruhu s 3 až 8 členmi, ktorý obsahuje vo svojom hlavnom reťazci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí O, S a N,

R^{A} je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkokyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoskupina, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^{B} je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

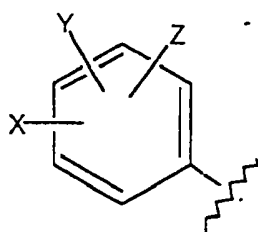
R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina, substituovaná alkynylová skupina alebo COR^{C} ,

R^c je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

R^4 je H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

R^5 je (i) alebo (ii):

(i) substituovaný benzénový kruh obsahujúci substituenty X, Y a Z, ako je ukázané nižšie,



X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, tioalkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná tioalkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO_2 , perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 členmi

obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1 až 3 heteroatómy, skupina COR^D , skupina OCOR^D alebo NR^ECOR^D ,

R^D je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^E je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y a Z sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

kde nie všetky X, Y a Z sú H, alebo

(ii) kruh s piatimi alebo šiestimi členmi obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1, 2 alebo 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí O, S, skupina S(O) , skupina $\text{S(O}_2\text{)}$ a skupina NR^6 a obsahujúci jeden alebo dva nezávislé substituenty zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^6 je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, za podmienky, že keď Q^1 je S, R^5 je benzénový kruh (i) substituovaný s jedným alebo dvoma substituentami alebo kruh s 5 alebo 6 členmi (ii) obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1, 2 alebo 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí O, S a skupina NR^6 a R^1 je alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina alebo substituovaná alkynylová skupina, R^2 nie je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná

cykloalkylová skupina, alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina a substituovaná alkynylová skupina alebo keď R^2 je alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina alebo substituovaná alkynylová skupina, R^1 nie je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná cykloalkylová skupina, alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina a substituovaná alkynylová skupina,

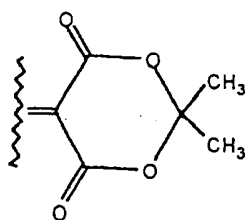
Q^1 je S, skupina NR^7 alebo CR^8R^9 ,

R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická, substituovaná heterocyklická skupina a skupina SO_2CF_3 ,

R^8 a R^9 sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina NO_2 , skupina CN a skupina CO_2R^{10} ,

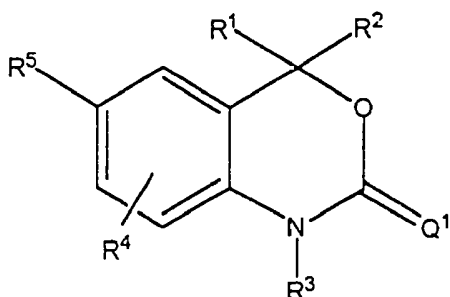
R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka

alebo CR^8R^9 obsahuje kruh so šiestimi členmi, ako je ukázaný štruktúrou nižšie:



alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

3. Zlúčenina štruktúry:



kde

R¹ a R² a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo R¹ a R² sú fúzované a vytvárajú saturevaný spirocyklický kruh tvorený atómami uhlíka s 3 až 6 členmi,

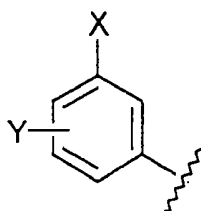
R³ je H, skupina OH, skupina NH₂, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo skupina COR^c,

R^c je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R⁴ je H, halogén, skupina NO₂, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R⁵ je (i) alebo (ii):

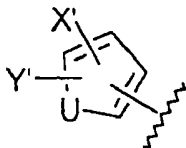
(i) substituovaný benzénový kruh štruktúry:



kde:

X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO₂, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 členmi obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1 až 3 heteroatómy a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo

(ii) kruh s piatimi členmi štruktúry:



kde:

X' je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO₂, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 členmi obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1 až 3 heteroatómy a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y' je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

U je O, S alebo skupina NR⁶,

R^6 je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo CO_2 -alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

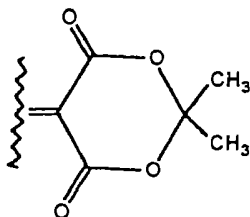
Q^1 je S, NR^7 alebo CR^8R^9 ,

R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina a skupina SO_2CF_3 ,

R^8 a R^9 sú nezávislé substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina NO_2 , skupina CN a skupina CO_2R^{10} ,

R^{10} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

CR^8R^9 je kruh so šiestimi členmi, ako je ukázaný štruktúrou nižšie



alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde:

R^1 je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov

uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^A alebo skupina NR^BCOR^A ,

R^2 je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina, skupina COR^A alebo skupina NR^BCOR^A

alebo R^1 a R^2 sú fúzované a vytvárajú kruh vybraný zo skupiny pozostávajúcej z a), b) a c):

a) saturevaného spirocyklického kruhu tvoreného atómami uhlíka s 3 až 6 členmi,

b) spirocyklického kruhu tvoreného atómami uhlíka s 3 až 6 členmi majúceho vo svojom hlavnom reťazci jednu alebo viacej dvojných väzieb medzi dvoma atómami uhlíka, a

c) spirocyklického kruhu s 3 až 6 členmi, ktorý obsahuje vo svojom hlavnom reťazci jeden až tri heteroatómy,

R^A je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, substituovaná alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, amínoskupina, amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná amínoalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^5 je kruh s piatimi alebo šiestimi členmi, kde jeden alebo dva nezávislé substituenty sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina

obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^7 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická, substituovaná heterocyklická skupina a skupina SO_2CF_3 .

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde:

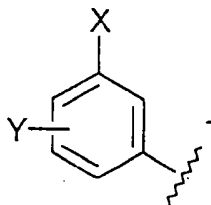
R^1 a R^2 a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo R^1 a R^2 sú fúzované a vytvárajú satureovaný spirocyklický kruh tvorený atómami uhlíka s 3 až 6 členmi,

R^3 je H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo skupina COR^C ,

R^C je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^4 je H, halogén, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^5 je substituovaný benzénový kruh štruktúry:



kde:

X je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO₂, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 členmi obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1 až 3 heteroatómy a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, R⁷ je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina a skupina SO₂CF₃.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde:

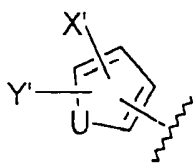
R¹ a R² a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo R¹ a R² sú fúzané a vytvárajú saturovaný spirocyklický kruh tvorený atómami uhlíka s 3 až 6 členmi,

R³ je H,

R^c je H, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R⁴ je H, halogén, skupina NO₂, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R⁵ je kruh s 5 členmi štruktúry:



kde:

X' je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí halogén, skupina CN, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina NO₂, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, heterocyklický kruh s 5 členmi obsahujúci vo svojom hlavnom reťazci 1 až 3 heteroatómy a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, Y' je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí H, halogén, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

U je O, S alebo skupina NR⁶,

R⁷ je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí skupina CN, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, substituovaná cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná heterocyklická skupina a skupina SO₂CF₃.

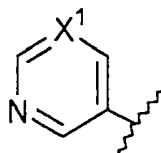
7. Zlúčenina podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 4, kde:

R¹ a R² a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo R¹ a R² sú fúzované a vytvárajú saturevaný spirocyklický kruh tvorený atómami uhlíka s 3 až 6 členmi,

R³ je H,

R^4 je H, halogén, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka,

R^5 je kruh so 6 členmi štruktúr:



kde:

X^1 je N alebo CX^2 ,

X^2 je halogén, skupina CN alebo skupina NO_2 .

8. Zlúčenina podľa nároku 1, čo je

6-(3-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazín-2-tión,

4-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitril,

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitril,

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-yl)benzonitril,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-metyl-1H-pyrol-2-karbonitril,

6-(3-fluórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-4--
metyltiofén-2-karbonitril,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-
pyrol-2-karbonitril,

terc-butyl-2-kyano-5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-
benzoxazín-6-yl)-1H-pyrol-1-karboxylát,

[6-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-
yl)pyridin-2-yl]acetonitril,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1H-
pyrol-2-karbotiamíd,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazín-6-
yl)tiofén-3-karbonitril,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-1-
etyl-1H-pyrol-2-karbonitril,

4-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-
6-yl)-2-tiofénkarbonitril,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-2-
fluórbenzonitril,

6-(5-brómpyridin-3-yl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-
benzoxazín-2-tión,

6-(3-chlór-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-
benzoxazín-2-tión,

6-(3-bróm-5-metylfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

6-(3-bróm-5-trifluórmetyloxyfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

3-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-5-fluórbenzonitril,

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-metylbenzonitril,

6-(3,5-dichlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

5-(4,4-dimetyl-1,2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)izoftalonitril,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-2-furonitril,

4,4-dietyl-6-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

6-(3-chlórfenyl)-4-metyl-4-fenyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

4-allyl-6-(3-chlórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

3-chlóro-5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)benzonitril,

6-(3,5-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

6-(3-fluór-5-metoxifyenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-metoxybenzonitril,

6-(3-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

6-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

6-(2-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

6-(3,4-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

6-(4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

3-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-4-fluórbenzonitril,

6-(2,3-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tiÓN,

3-(8-bróm-4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-5-fluórbenzonitril,

4,4-dimetyl-6-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

6-(3-chlórfenyl)-4,4-dietyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

6-(3-metoxifyenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

6-(2-chlórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

4-benzyl-6-(3-chlórfenyl)-4-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

6-(3-bróm-5-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitril,

3-fluór-5-(8-fluór-4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)benzonitril,

3-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)benzonitril,

5-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-4-metyl-2-tiofénkarbonitril,

5-(1,2-dihydro-2-tioxospiro[4H-3,1-benzoxazín-4,1-cyklohexan]-6-yl)-2-tiofénkarbonitril,

6-(3-chlór-4-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión,

5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-4-propyltiofén-2-karbonitril,

4-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)-2-furonitril,

6-(3-brómfenyl)-4,4-dimetyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-2-tión, alebo

2-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)tiofén-3-karbonitril

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

9. Zlúčenina podľa nároku 3, čo je 4-butyl-5-(4,4-dimetyl-2-tioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazín-6-yl)tiofén-2-karbonitril alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

10. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 9 a farmaceuticky prijateľný nosič alebo excipient.

11. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva.

12. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva použiteľného na podávanie pacientovi, ktorým je savec, ako kontraceptíva.

12. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva použiteľného na podávanie pacientovi, ktorým je savec, na liečenie karcinómov alebo adenokarcinómov endometria, vaječníkov, prsníka, časti hrubého čreva alebo prostaty.

13. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva použiteľného na podávanie pacientovi, ktorým je savec, na liečenie dysfunkčného krvácania, maternicových leiomyomát, endometriózy, syndrómu polycystických vaječníkov, fibroidov, alebo na hormonálnu substitučnú terapiu.