



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040178 A2

HR P20040178 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 401/12**
C 07 D 413/12
C 07 D 295/185
C 07 D 407/12
C 07 D 417/12
C 07 D 451/02
A 61 K 31/445
A 61 P 25/28

(21) Broj prijave u HR: P20040178A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 23.02.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/HU02/00071
Datum podnošenja međunarodne prijave: 23.07.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/010159
Datum međunarodne objave: 06.02.2003.

(31) Broj prve prijave: P 0103055
P 0202213
(32) Datum podnošenja prve prijave: 24.07.2001.
10.07.2002.
(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: HU
HU

(71) Podnositelj prijave:

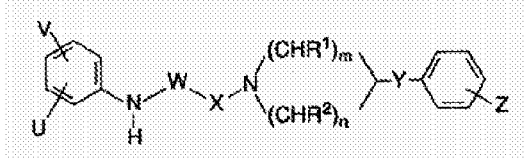
(72) Izumitelj:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, HU
György Domány, Bimbó u. 114/a, 1022 Budapest, HU
Csilla Horváth, Dér u. 42, 1105 Budapest, HU
Sándor Farkas, Olajliget u. 42, 1103 Budapest, HU
Gisella Bartáné Szalai, Avarszállás u. 38, 1162 Budapest, HU
József Nagy, Váci út 136/A, 1138 Budapest, HU
Sándor Kolok, Nagysándor József u. 8, 1195 Budapest, HU
Éva Kovácsné Bozó, Liget u. 40, 1102 Budapest, HU
István Borza, Margó Tivadar u. 218, 1186 Budapest, HU
István Vágó, Denevér u. 64, 1121 Budapest, HU
Attila Bielik, Telepes u. 104, 1147 Budapest, HU
Györgyi Ingáczné Szendrei, Zsókaár u. 25, 1157 Budapest, HU
György Keserú, Berkenye u. 9, 2089 Telki, HU
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: DERIVATI PIPERIDINA KAO ANTAGONISTI NMDA RECEPTORA NOVI AMIDI KARBOKSILNE KISELINE

(57) Sažetak: Prezentirani izum se prvo odnosi na nove derivate amida karboksilne kiseline formule (I)



gdje su oba $-(CHR^1)_m$ i $-(CHR^2)_n$ $-CH_2-CH_2$ -skupina, susjedne V i U skupine zajedno formiraju i s jednim ili više identičnih ili različitih dodatnih hetero atoma i $-CH=$ i/ili $-CH_2$ -skupinama po izboru substituiranim 4-7 članim homo- ili heterociklični prstenom, preferirano morfolin, pirol, pirolidin, okso- ili tiokso-pirolidin, pirazol, pirazolidin, itnidazol, imidazolidin, okso- ili tiokso-imidazol ili imidazolidin, 1,4-oksazolin, oksazol, oksazolidin, okso- ili tiokso-oksazolidin, ili 3-okso-1,4-oksazin prsten, X je $-CO$ -skupina, W je $-CO-$, $-CH_2-$ ili $-CH(-alkil)-$ skupina - gdje je alkil C_1-C_4 alkil skupina, Y je atom kisika, također C_1-C_4 alken, C_2-C_4 alkinilen, cikloalkilen, aminokarbonil, $-NH-$, $-N(alkil)-$, $-CH_2O-$, $CH(OH)-$, $-OCH_2-$ skupina, -gdje alkil je C_1-C_4 alkil skupina, Z je vodik ili atom halogena, nitro, amino, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 alkoksi, cijano, trifluormetil, hidroksil ili karboksil skupina, i optički antipodi ili racemati i/ili njihove farmaceutski prihvatljive soli formirane s kiselinama ili bazama i na farmaceutske sastave koji sadržavaju spojeve amida karboksilne kiseline formule (I) ili njihove optičke antipode ili racemate ili, soli kao aktivne tvari. Nadalje predmet izuma su postupci proizvodnje spojeva amida karboksilne kiseline formule (I), i farmaceutska proizvodnja lijekova koji sadržavaju u te spojeve kao i na postupak tretiranja s tim spojevima, što znači aplikaciju sisavcima - uključujući ljude - učinkovite količine/količina aktivnih tvari formule (I) prezentiranog izuma isto tako i lijekovi. Novi derivati amida karboksilne kiseline formule (I) prezentiranog izuma su visoko učinkoviti i selektivni antagonisti NMDA receptora, i osim toga mnogi od spojeva su selektivni antagonisti NR2B podtipa NMDA receptora.

HR P20040178 A2

OPIS IZUMA

Izum se donosi na derivate novih amida karboksilne kiseline koji su antagonisti NMDA receptora ili su intermedijeri za proizvodnju istih.

Pozadina izuma

N-metil-D-aspartat (NMDA) receptori su kationski kanali čije je otvaranje posredovano vezanjem liganda, a smješteni su u staničnoj membrani neurona. Prekomjerna aktivacija NMDA receptora s glutamatom, njegovog prirodnog liganda, može dovesti do preopterećenja stanice s kalcijem. Ti okidači kaskade intracelularnog događanja tako mijenjaju funkcije stanice a mogu dovesti do smrti neurona [TINS, 10, 299-302 (1987)]. Antagonisti NMDA receptora mogu se koristiti za tretiranje mnogih poremećaja koji su povezani s porastom otpuštanja glutamata, glavnog ekscitatornog neurotransmitera u centralnom nervnom sustavu.

Znanja o strukturi NMDA receptora, funkciji i farmakologiji su ekspanzirala uslijed novijih spoznaja molekularne biologije. NMDA receptori su heteromerni sklop koji se sastoji od najmanje jedne NR1 subjedinice i najmanje jedne od četiri različite NR2 subjedinice (NR2A-D). Distribucija obje je opsežna u CNS-u i farmakološka osjetljivost NMDA receptora sastavljenih od različitih NR2 subjedinica je različita. Osobito je zanimljiva NR2B subjedinica zbog njezine ograničene distribucije (visoka gustoća forebrain i želatinozne tvari u leđnoj moždini). Spojevi odabrani za taj subtip su dostupni [Curr.Pharm.Des., 5, 381-404 (1999)] i ispitana je njihova učinkovitost na životinjskom modelu inzulta [Stroke, 28, 2244-2251 (1997)], traumatskom oštećenju mozga [Brain Res., 792, 291-298 (1998)], Parkinson-ovoj bolesti [Exp. Neurol., 163, 239-243 (2000)], neuropskim i inflamatornom bolovima [Neuropharmacology, 38, 611-623 (1999)]. Osim toga, NR2B subtip selektivnih antagonista NMDA receptora očekivano posjeduju male ili nepovoljne nuspojave koje su tipično uzrokovane a ne; selektivnim antagonistima NMDA receptora, odnosno psihotomimetičkim učincima kao što su vrtoglavica, glavobolja, halucinacije, disforia i smetnje kongenitivnih i motornih funkcija.

NR2B subtip može postići selektivni NMDA antagonizam sa spojevima koji selektivno vežu i djeluju na, na alosterno modulatorno mjesto NR2B podjedinice receptora. To mjesto vezivanja može se označiti studijom premještanja (vezivanja) sa specifičnim radioligandima kao što je [¹²⁵I]-ifenprodil [J.Neurochem., 61, 120-126 (1993)] ili [³H]-Ro 25,6981 [J.Neurochem., 61, 2147-2155 (1998)]. Od ifenprodila koji je bio prvi, preko Nedovoljno specifičnih, poznatih liganda ovog receptora, koji isto imenovan mjestom vezanja ifenprodila.

Strukturno bliski analozi derivatima amida karboksilne kiseline formule CD poznati su iz literature.

Centar za heterociklične spojeve Florida [Department of Chemistry, University of Florida, P O Box 117200, Gainesville, FL, 32611-72000, ; USA] osigurao je za biološka ispitivanja miligramsku količinu tri spoja formule (I): N-(4-bromfenil)-4-(fenilmetil)-1-piperidinacetamida, 4-[[okso[4-(fenilmetil)-1-piperidinil]acetil]amino]benzojeve kiseline i etil ester 4-[[okso[4-(fenilmetil)-1-piperidinil]acetil]amino]benzojeve kiseline.

Okso-ctilamino derivati opisani su kao intermedijeri za inhibitore trombina [Bioorg.Med.Chem.Letters, 9, 925. (1999)]. U publikaciji se ne opisuje antagonistični učinak na NMDA receptor.

N-(4-benzilfenil)-4-(fenilmetil)-1-piperidinacetamid je naveden u patentu br. US 6,048,900 kao selektivni antagonist neuropeptida Y receptora.

N-(2-formil-6-metilfenil)-4-(fenilmetil)-1-piperidinacetamid je opisan u patentu br. AU 639529 kao intermedijer za karbostiril derivat koji se koristi kao antiaritmik.

Aminocetarilidi isto su poznati [Rev.Chim. (Bucharest), 33(7), 601. (1982); CA 97:174467a] kao lokalni anestetik i antifibrilatorno sredstvo.

Derivati piperidina i analozi substituirani s fenolom ili ekvivalentima fenola koji imaju NR2B selektivno djelovanje NMDA antagonista opisani su u međunarodnoj patentnoj aplikaciji WO90/14087, WO90/14088, WO97/23202, WO97/23214, WO97/23215, WO97/23216, WO97/23458, WO99/21539, WO2000/25109, EP648,744 i u US 5,436,255. Spojevi koji sadržavaju 2-benzoksazolin strukturu s izvjesnim biološkim djelovanjem su opisani u međunarodnoj patentnoj aplikaciji WO98/18793 i WO2000/00197. Drugi NR2B selektivni antagonisti NMDA koji imaju kondenziranu heterocikličku strukturu opisani su u WO2001/30330, WO2001/32171, WO2001/32174, WO2001/32177, WO2001/32179, WO2001/32615, WO2001/32634.

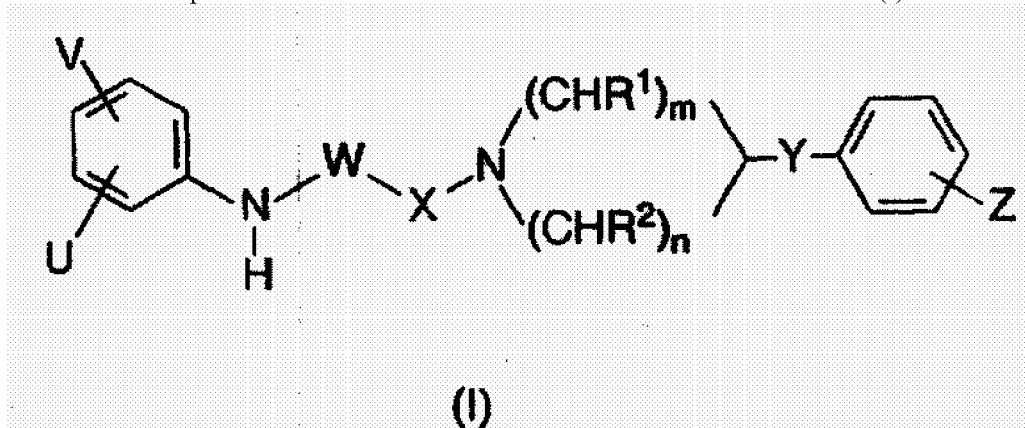
Međutim, postoji potreba za novim antagonistima NMDA tako da je cilj NR2B receptor.

Sažetak izuma

Neočekivano smo našli da novi derivati amida karboksilne kiseline formule; (I) prezentiranog izuma su funkcionalni antagonisti NMDA receptora, čiji cilj su NMDA receptori primarno preko vezanja na mjesto gdje se veže ifenprodil. Radi toga, vjerujemo da je NR2B subtip specifičnih antagonista.

Detaljni opis izuma

Prezentirani izum odnosi se prvenstveno na nove darivate amida karboksilne kiseline formule (I)



gdje
 su oba $-(CHR^1)_m$ - i $-(CHR^2)_n$ - CH_2-CH_2 -skupina,
 susjedne V i U skupine zajedno formiraju i s jednim ili više identičnih ili različitih dodatnih hetero atoma i $-CH=i$ /ili $-CH_2$ -skupinama po izboru substituirani 4-7 člani homo- ili heterociklični prsten, preferirano morfolin, pirol, pirolidin, okso- ili tiokso-pirolidin, pirazol, pirazolidin, imidazol, imidazolidin, okso- ili tiokso-imidazol ili imidazolidin, 1,4-oksazin, oksazol, oksazolidin, okso- ili tiokso-oksazolidin, ili 3-okso-1,4-oksazin prsteni,
 X je $-CO$ -skupina,
 W je $-CO$ -, $-CH_2$ - ili $-CH(-alkil)$ - skupina - gdje alkil je C_1-C_4 alkil skupina,
 Y je atom kisika, također C_1-C_4 alken, C_2-C_4 alkinilen, cikloalkilen, aminokarbonil, $-NH$ -, $-N(alkil)$ -, $-CH_2O$ -, $CH(OH)$ -, $-OCH_2$ -skupina, -gdje je alkil C_1-C_4 alkil skupina-
 Z je vodik ili atom halogena, nitro, amino, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 alkoksi, ciano, trifluornetil, hidroksil ili karboksil skupina, i optički antipodi ili racemati i/ili njihove farmaceutski prihvatljive spli formirane s kiselinama ili bazama.

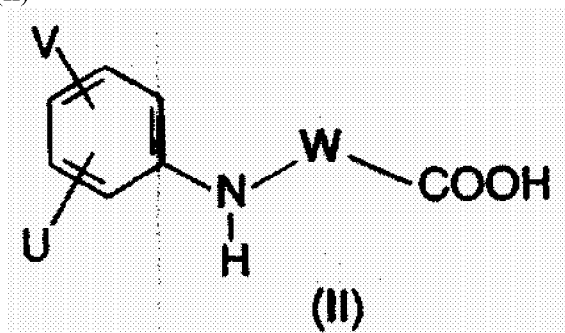
Nadalje predmet prezentiranog izuma su farmaceutski sastavi koji sadržavaju slojeve amida karboksilne kiseline formule (I) ili optičke antipode ili racemate ili njihove soli kao aktivne tvari.

Nadalje predmet izuma su postupci proizvodnje spojeva amida karboksilne kiseline formule (I), i farmaceutska proizvodnja lijekova koji sadržavaju te spojeve, kao i postupci tretiranja s tim spojevima,; što znači aplikaciju sisavcima da budu tretirani - uključujući ljude - učinkovitom količinom/količinama spojeva formule (I) prezentiranog izuma ili kao lijekova.

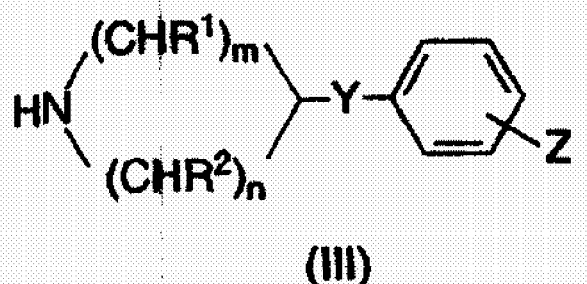
Novi derivati amida karboksilne kiseline formule (I) prezentiranog izuma su visoko učinkoviti i selektivni antagonisti NMDA receptora, i osim toga mnogi od spojeva su selektivni antagonisti NR2B subtipa NMDA receptora.

U skladu s izumom spojevi amida karboksilne kiseline formule (I) mogu se proizvesti sljedećim postupcima

a) karboksilne kiseline formule (II)

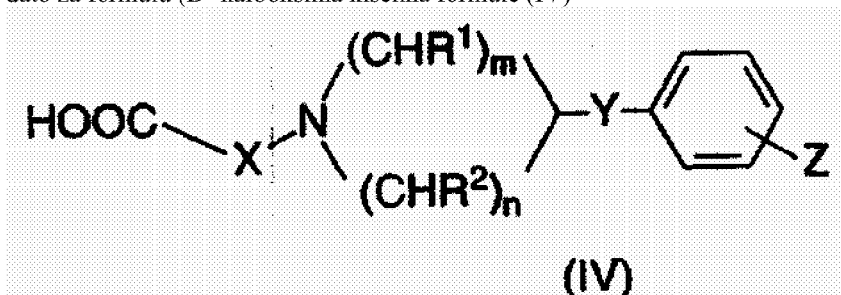


- gdje je značenje U, V i W dato za formulu (I) - ili njegov rektivni derivat koji je reagirao s aminom formule (III)

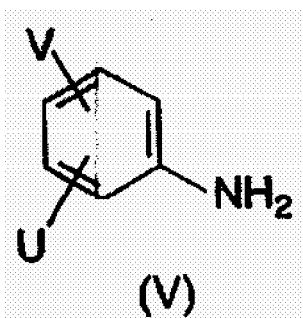


- gdje je značenje R¹, R², Y, Z, n i m kao što je prije dato za formulu (I) -, ili

- 5 b) za proizvodnju spojeva formule (I) koja ima -CO-skupinu na mjestu W- gdje je značenje R¹, R², Y, Z, U, V, X, n i m su kao što je prije dato za formulu (D- karboksilna kiselina formule (IV)

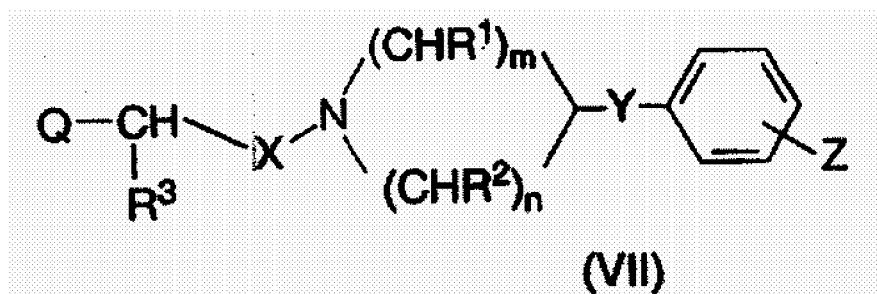


- gdje je značenje X, R¹, R², Y, Z, n i m kao što je opisano gore za formulu (I) - ili njihove reaktivne derivate koji su reagirali s aminom formule (V)

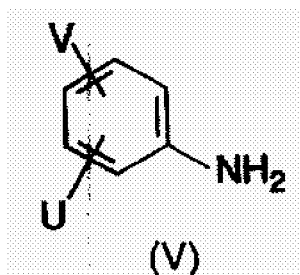


- 10 - gdje je značenje U i V kao što je dato za formulu (I) -, ili

- 15 c) za proizvodnju spojeva formule (I) koji imaju -CH₂- ili -CH(-alkil) - skupinu na mjestu W - gdje je alkil C₁-C₄ alkil skupina a značenja X, R¹, R², Y, Z, U, V, X, n i m su kao što je dato prije za formulu (I)- halogeni derivati spoja formule (VII)

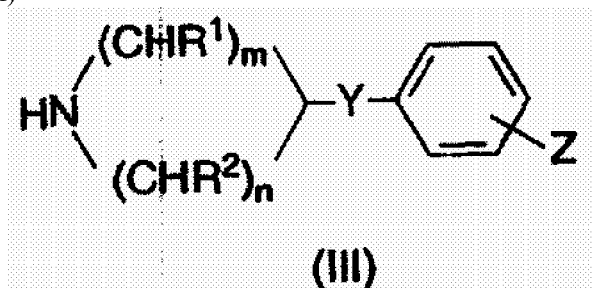


- gdje je značenje Q halogeni atom, R³ je vodikov atom ili C₁-C₄ alkil skupina i X, R¹, R², Y, Z, n i m su kao što je navedeno gore za formulu (I) - koji je reagirao s aminom formule (V)



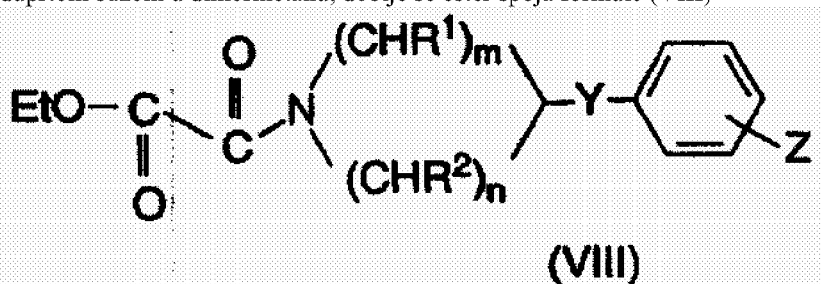
- gdje je značenje U i V dato prije za formulu (I) -, ili

d) sekundarni amin formule (III)



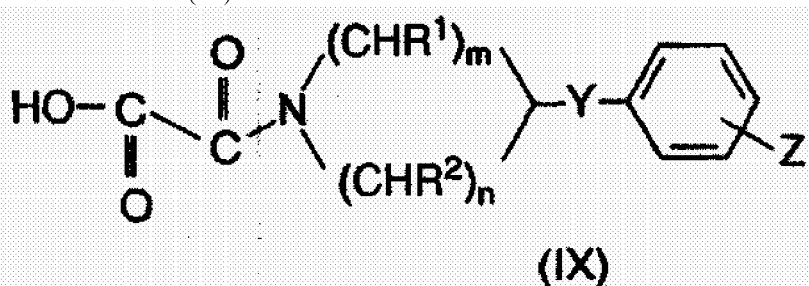
5

- gdje R^1 , R^2 , m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je dato za formulu (I) - reagirao je s etil oksalilkloridom u prisutnosti čvrsto-poduprtom bazom u diklormetanu, dobije se ester spoja formule (VIII)

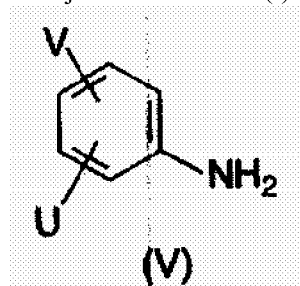


10

- gdje R^1 , R^2 , m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je dato za formulu (I) - koja je saponificirana s jakim bazičnim ionskim izmjenjivačem smole u etanolu i dobije se oksalamidna kiselina formule (IX)



gdje R^1 , R^2 , m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je dato za formulu (I) koja je reagirala s amidom formule (V)



15

- gdje značenje U i V je prije dato za formulu (I) - u diklormetan/dimetilformamid smjesi u prisutnosti 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilkarbodiimid,

a dobiveni spojevi formule (I) - gdje R^1 , R^2 , Y, Z, U, V, X, W, N i M su definirani gore - u navedenom slučaju su transformirani u drugi spoj formule (I) uvođenjem drugih substituenata i/ili modifikacijom i/ili odstranjivanjem postojećih, i/ili formiranjem soli s kiselinama i/ili oslobađanjem derivata amida karboksilne kiseline formule (I) iz dobivene kiseline dodatnih soli tretiranjem s bazama i/ili derivata amida karboksilne kiseline formule (I) mogu se transformirati u soli tretiranjem s bazama i/ili su razdvojeni u njihove optičke antipode.

Formiranje amidne veze preferirano se izvodi pripravljanjem aktivnog derivata iz karboksilne kiseline formule (III) ili (IV) koja je reagirala s aminom formule (III) ili (V) preferirano u prisutnosti baze.

Transformacija karboksilne kiseline u aktivni derivat može se izvesti in situ tijekom formiranja amidne veze u prikladnom otapalu (na primjer dimetilformamidu, acetonitrilu, kloriranom ugljikovodiku ili; ugljikovodiku). Aktivni derivati mogu biti kiseli kloridi (na primjer pripremljeni iz karboksilne kiseline s tionil kloridom), smjesa anhidrida (na primjer proizvedena iz karboksilne kiseline sa izobutil klorformatom uz prisutnosti baze, npr. trietilamina), aktivnih estera (na primjer proizvedeni iz karboksilne kiseline s hidroksibenzotriazolom i dicikloheksil-karbodiimidom ili O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronij heksafluorofosfata (HBTU) uz prisutnost baze npr. trietilamina), kiselog azida (na primjer proizvedeni iz hidrazida karboksilne kiseline). Aktivni derivati mogu se proizvesti na temperaturi između sobne i 0 °C. Prikladni aminom formule (II) ili (V) dodaje se kao baza ili kao sol formirana s anorganskom kiselinom u tako dobivenu otopinu ili suspenziju uz prisutnost faze, na primjer trietilamina, potrebnog za oslobađanje amina. Slijedi reakcija kondenzacije tankoslojnom kromatografijom. Potrebno vrijeme reakcije je 6-20 sati. Prerađivanje reakcijske smjese može se izvesti različitim metodama.

Formiranje amidne veze preferirano se izvodi dovodenjem do refluksa u odgovarajućem otapalu amina formule (V) s halogenim spojem formule (IV) ili (VII) uz prisutnost organske baze (na primjer trietilamina, piridina, piperidina) ili anorganske baze (na primjer natrij karbonata ili kalij karbonata) ili natrij jodida. Odgovarajuće otapalo može biti aprotičko otapalo (na primjer toluen, klorirani ugljikovodik) ili dipolarno aprotičko otapalo (na primjer keton, acetonitril ili dimetilformamid). Reakciji slijedi tankoslojna kromatografija. Vrijeme potrebno; za reakciju je 20-50 sati. Prerađivanje reakcijske smjese) može se izvesti različitim metodama.

Kada reakcijska smjesta postane suspenzija, precipitat se odfiltrira, ispere s vodom i/ili organskim otapalom i rekristalizira iz odgovarajućeg otapala da bi se dobio čisti produkt. Ako se kristalizacijom ne dobije čisti produkt može se koristiti kolonska kromatografija za purifikaciju. Kolonska kromatografija se izvodi na uobičajenoj fazi uz upotrebu Kieselgel 60 kao adsorbenta i uz različite sisteme otapala, npr. toluen/metanol, kloroform/metanol ili toluen/acetone, kao eluenta. Ukoliko; je na kraju acilacije ili alkilacije reakcijska smjesa otopina, ostaci se kristaliziraju ili purificiraju kolonskom kromatografijom kao što je opisano gore. Strukture produkata su determinirane IR, NMR i masenom spektrometrijom.

Dobiveni derivati: amida karboksilne kiseline formule (I) neovisno o postupku proizvodnje - u navedenom slučaju mogu se transformirati u drugi spoj formule (I) uvođenjem drugih substituenata i/ili modifikacijom i/ili odstranjivanjem nekih postojećih, i/ili formiranjem soli s kiselinama i/ili oslobađanjem derivata amida karboksilne kiseline (I) iz dobivenih soli nastalih dodavanjem kiselina tretiranjem s bazama i/ili slobodnih derivata amida karboksilne kiseline formule (I) mogu se transformirati u soli tretiranjem s bazom.

Na primjer odvajanje metil i benzil skupine iz metoksi i benzil oks skupina, gdje stoje za Z, vodi do derivata fenola. Odvajanje benzil skupine može se izvesti na primjer s katalitičkom hidrogenacijom ili s vodikovim bromidom u otopini octene kiseline, (cijepanje metil skupine može se izvesti s brom tribromidom u otopini diklormetana. Spojevi formule (I) koji sadržavaju plobodnu fenol hidroksi skupinu mogu se transformirati u aciloksi ili sulfoksi derivate s različitim sredstvima za acilaciju i sulfonilaciju. Reakcije se izvode na sobnoj temperaturi u kloriranim ugljikovodicima upotrebom kiselih klorida ili kiselih anhidrida kao sredstva za acilaciju u prisutnosti baze (na primjer trietilamina ili natrij karbonata). Derivati amida karboksilne kiseline formule (I) sadržavaju nitro skupinu (I) koja se može transformirati u amine katalitičkom hidrogenacijom a amini mogu daljnjom reakcijom dati amide kao što je opisano za acilaciju fenolnih hidroksi skupina. Slobodne hidroksi skupine može se esterificirati s kiselim anhidridom ili kiselim halogenidom u prisutnosti baze.

Karboksilne kiseline formule (II) ili (IV), primarni ili sekundarni amini formule (III) ili (IV) i halogeni spojevi formule (VII) su i komercijalno dostupni ili se mogu sintetizirati različitim poznatim postupcima. Sintaza nekih karboksilnih kiselina formule (II) ili (IV) koji nisu komercijalno dostupni ili halogenih spojeva (VIII) je opisana u Primjerima. Slijedeći te postupke mogu se isto proizvesti druge karboksilne kiseline formule (II) ili (IV) koje nisu komercijalno dostupne ili halogene spojeve formule (VII).

Protokoli pokusa5 Određivanje funkcionalne aktivnosti NMDA antagonista spojeva u primarnoj kulturi kortikalnih neurona štakora bazirano na mjerenju koncentracije intracelularnog kalcija fluorimetrom za očitavanje ploča

Poznato je da tijekom postnatalnog razvoja da se sastav subjedinica neurglnih NMDA receptora mijenja. Jednako će promjene biti uočene i u kulturi neuronskih stanica [Eur.J.Neurosci., 10, 1704-1715 (1998)]. U skladu s literaturnim podacima i našim imunokemijskim ispitivanjima kulture stanica neurona kroz 4-7 dana *in vitro* pretežno je izražena NR2B subjedinica, zajedno s NR1 jedinicom. Zbog toga, funkcionalni test JNMDA antagonizma u tim stanicama odražava se uglavnom na djelovanje na receptore koji sadržavaju NR2B subjedinicu. Od kada je poznato da NMDA receptori propuštaju ione kalcija na; temelju ekscitacije, proširuju se na aktivaciju NMDA receptora a njihova inhibicija funkcionalnim antagonistima može se odrediti mjerenjem porasta intracelularne koncentracije kalcija nakon aplikacije agonista (NMDA) u stanice. Budući da je veoma visoka homolognost između NMDA receptora štakora i čovjeka (99, 95, 97 % za NR1, NR2A, i NR2B subjedinice); vjeruje se da je mala, ako je, razlika u njihovoj farmakološkoj osjetljivosti. Zato, dobiveni rezultati s (kloriranim ili nativnim) NMDA receptorima štakora mogu se dobro ekstrapolirati na humane.

Mjerenje intracelularnog kalcija izvodi se na primarnoj kulturi neokortikalnih stanica napravljenoj od 17 dana starih embrija Charles River štakora [za detalje o pripremi kulture neokortikalnih stanica vidi Johnson, M.I.; Bunge, R.P. (1992): Primary celi culjtures of peri feral and central neurons and glia. In: Protoqbls for Neural Celi Culture; eds: Fedoroff, S.; Richardson JA. The Humana Press Inc., 13-38]. Nakon izolacije, stanice se prenese na standardne ploče za mikrotitraciju s , 96-jažica i kultura se održava u atmosferi 95% zrak-5% CO₂ na 37 °C do ispitivanja.

Kultura se koristi za *in vitro* mjerenje intracelularnog kalcija nakon 4-7 dana. Stanice se operete s fluorescentnom Ca²⁺-senzitivnom Ikojom, Fluo-4/AM (2-2.5 μM) prije testiranja. Opterećivanje se prekine ispiranjem dva puta s otopinom koja se koristi tijekom mjerenja (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 5 mM HEPES [4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetan-sulfonska kiselina], 5 mM HEPES-Na, 20 mM glukoze, 10 μM glicina, pH=7.4). Potom se doda ispitivani spoj rastopljen u gore navedenoj otopina (90 μl/jažica). Mjerenje intercelularnog kalcija izvodi s5 fluorimetrom za očitavanje ploča. Porast je induciran aplikacijom 40 μM NMDA u fluor-4-fluorescence tako se reflektira intracelularna koncentracija kalcija. Inhibitorna snaga ispitivanog spoja se određuje mjerenjem redukcije porasta kalcija u prisutnosti različitih koncentracija spoja. Nakon mjerenja, standardni postupak kaibracije [Meth.Cell.Biol., 4£,155-181 (1994)] primijenjen je za pretvaranje podataka fluorescencije na vrijednost koncentracije kalcija.

Inhibitorni potencijal spoja na pojedinoj točki koncentracije izražen je u postocima inhibicije kontrolnog NMDA odgovora. Sigmoidalna krivulja koncentracija-inhibicija se nanese iznad podataka i IC₅₀ vrijednost definirane kao koncentracija koja proizvodi polovicu od maksimalne inhibicije koja se može postići sa spojem. Srednja vrijednost IC₅₀ derivira se iz najmanje tri neovisna pokusa.

40 Određivanje vezivanja spojeva NR2B subjedinice s [³H]-Ro 25,6981 ispitivanjem vezivanja

Metoda je u suštini jednaka onoj koju je opisao Mutel et al. [J.Neurochem., JFO,] 2147-2155 (1998)] osim temperature inkubacije i koncentracije radioliganda. Ukratko, membrane se izoliraju iz mužjaka Wistar štakora. One se inkubiraju u prisutnosti i odsutnosti ispitivanog spoja kroz 2 sata na sobnoj temperaturi. Ne-specifično vezanje se određuje upotrebom 10 μM Ro-25,6981, i uobičajeno je manje od 7% od ukupnog vezivanja. Primjenjena koncentracija radioliganda (³H-Ro-25,6981) je =4 nM. IC₅₀ vrijednost (50 % inhibicijske koncentracije) se određuje iz sigmoidal fits plotted over concentartion-displacement curves.

Biološki aktivitet spojeva

IC₅₀ vrijednost za odabrane primjere spojeva ovog izuma u funkcionalnom NMDJA. antagonizmu i u testu vezivanja je navedena u Tablici 1 i komparirana s onima određenim za jako potentne poznate referentne spojeve.

Spojevi ovog izuma pokazuju IC₅₀ vrijednost manju od 50 μM u funkcionalnom NMDA antagonizmu i u testu vezivanja. Tako su spojevi i farmaceutske kompozicije ovog izuma su NR2B subtip specifičnih NMDA antagonista. Neki od spojeva imaju bolju aktivnost u usporedbi s poznatim referentnim spojevima (vidi Tablicu 1).

Tablica 160 NMDA antagonizaja/aktivitet vezivanja spojeva na nativni neuron/ membranu neurona štakora

ID kod spoja	NMDA IC ₅₀ [μM]	Ro-vezivanje IC ₅₀ [μM]	Kod referentnog spoja	NMDA IC ₅₀ [μM]	Ro-vezivanje IC ₅₀ [μM]
70001623	0.0007	0.0047	CI-1041	0.006	0.004
70001824	0.0014	0.0044	Co-101244	0.023	0.0033
70001861	0.0024	0.0055	EMD 95885	0.035	0.0072
70001620	0.0032	0.018	CP 101,606	0.041	0.0084
70001863	0.048	0.091	Co-111103	0.060	0.0084
70001844	0.113	0.214	Ro 25.6981	0.159	0.0059
70001843	0.533	0.972	ifenprodil	0.483	0.096
70001759	4.71	>30			

NMDA IC₅₀: IC₅₀ je određen metodom intracelularne koncentracije Ca²⁺ na kortikalnim neuronima
 Ro-vezivanje IC₅₀: IC₅₀ je određen metodom vezivanja [³H]-Ro 25,6981 na cerebralne membrane štakora

- 5 Referentni spojevi su slijedeći:
 CI-1041: 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etansulfinil}-3H-benzooksazol-2-one
 Co 101244: 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-4-hidroksi-4-(metil-benzil)piperidin;
 EMD 95885: 6-[3-(4-fluorbenzil)piperidin-1-il]propionil]-2,3-dihidro-benzoksasazol-2-on
 CP-101,606: (1S,2S)-1-(4-hidroksifenil)-2-(4-hidroksi-4-fenil-piperidin-1-il)-1-propanol
 10 Co-111103: 1-[2-(4-hidroksifenil)etil]-4-(4-fluorbenzil) piperidin
 Ro 256981: R- (R*, S*)-1-(4-hidroksifenil)-2-metil-3-[4-(fenilmetil)piperidin-1-il]-1-propanol.
 Ifenprodil: ezfitro-2-(4-benzilpiperidin)-1-(4-hidroksifenil)-1-propanol

Mišji formalin test za mjerenje učinka in vivo

- 15 Injekcija razrijeđenog formalina u zadnju nogu štakora ili miša poznato je da izaziva bifaznu bol koja je povezana s ponašanjem a 4jeri se vremenom trajanja lizanja/grizenja oštećene noge. Ef^{u9a} faza je općenito definirana kao bol koja se odnosi na (fletektiranu u vremenskom intervalu od 15-60 minuta nakon injekcije formalina. Poznato je da su NMDA receptori uključeni u drugu fazu odgovora na injekciju formalina i taj, odgovor u ponašanju je osjetljiv na blokadu
 20 NMDA receptora ;[Dickenson, A. And Besson J.-M. (Editors): Chapter 1, pp. 6 –7 : Animal models of Analgesia; and Chapter 8, pp. 180-183: Mecfhanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mech4nisms and Their Control - In Pharmacology of Pain. Springer-Vjerlag (Berlin) 1997.] Međutim, koristimo drugu fazu formalin testa za određivanje učinkovitosti spojeva in vivo. Smatra se da inhibicija druge faze odgovora upućuje na analgezijski učinak na kemijski-induciranu trajnu bol [Hunskar, S., et al.: Formalin Test in Mice, a Useful Technique for Evaluating Mild
 25 Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14 (1985) 69-76.]

- Korišteni su mužjaci albino Charles River NMRI miševa (20-25 g). Prije ispitivanja 16 sati im je uskraćena čvrsta hrana ali životinje su na raspolaganju imale 20% otopinu glukoze. Životinje su aklimatizirane 1 sat u staklenom cilindru (cc. 15 cm u promjeru), potom su premještene u identičan cilindar s ogledalom smještenim za pomoć pri promatranju.
 30 Ispitivanja tvar suspendira se u 5% tween-80 (10 ml po kg tjelesne mase), i aplicirana oralno sondom 15 min prije injekcije formalina (20 μl 1% formalina uz fiziološkoj otopini aplicira se subkutano u dorzalnu površinu desne zadnje noge). Vrijeme provedeno u lizanju i grizenju tretirane noge mjeri se od 20 do 25 minuta nakon injekcije formalina. Za određivanje ED₅₀ vrijednosti, različite doze (najmanje pet) ispitivane tvari aplicirane su skupini od 5 miševa, a rezultat je izražen u % inhibicije vremena provedenog u lizanju u odnosu na kontrolnu skupinu promatranu istog dana. ED₅₀
 35 vrijednost (tj. doza izaziva 50% inhibiciju) izračunata je pomoću Boltzmanove sigmoidalne krivulje.

Tablica 2**ED₅₀ vrijednost odabranih spojeva**

ID kod spojeva	ED ₅₀ (mg/kg p.o.)
45-70001598	0.46
45-70002346	0.48
45-70002407	4.4
45-70001620	6.9
CI-1041	5.3 mg/kg
Co-101244	>20 mg/kg*
EMD 95885	5.9 mg/kg
CP-101,606	>20 mg/kg*
Co-111103	>20 mg/kg*
Ro-256981	>20 mg/kg*

*: ED₅₀ vrijednost pije određena ako je inhibicija bila manja od 50% za dozu od 20 mg/kg, p.o.

Smetnje koje se mogu blagotvorno tretirati s NMDA antagonistima uključujući traumatska oštećenja mozga [Neurol. Res., 2J., 330-338 (1999)] ili ledne moždine [Eur.J.Pharmacol., 175,165-74 (1990)], oštećenja živaca povezana s humanim virusom imunodeficiencije (HIV) [Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1998; 38:159-77], amiotropičnom lateralnom sklerozom [Neurol.Res., 21, 309-12 (1999)], tolerancija i/ili tretiranje bolova povezanih s opijatima [Brain. Res., 731, 171-181 (1996)], apstinencijski sindromi npr. alkohol, opijati ili kokain [Drug and Alcohol Depend., 59, 1-15 (2000)]; spazam mišića [Neurosci.Lett., 73, 143-148 (1987)], demencije različitog porijekla [Expert Opin. Investig. Drugs, 9, 1397-406 (2000)]. NMDA antagonist isto može biti koristan u tretiranju cerebralne ishemije bilo kojeg podrijetla (npr. kap, operacije srca), kronične neurodegenerativne smetnje, kao što je Alzheimer-ova bolest, Parkinson-ova bolest, Huntington-ova bolest, bolovi (npr. posttraumatski ili postoperativni) i kronična bolna stanja, kao što su neuropatski bolovi ili bolovi vezani uz karcinom, epilepsiju, anksioznost, depresiju, migrenu, psihoze, hipoglikemiju, degenerativne smetnje retine (npr. CMV retinitis), glaukom, astmu, tinitus, gubitak sluha induciran aminoglikozidnim antibioticima [Drug News Perspect 11, 523-569 (1998) and WO 00/100197 međunarodna patentna aplikacija].

U skladu s time, učinkovita količina spojeva izuma koja se može blagotvorno koristiti za tretiranje traumatskih povreda mozga ili ledne moždine, oštećenja živaca povezana s humanim virusom imunodeficiencije (HIV), amiotropičnom lateralnom sklerozom, tolerancija i/ili tretiranje bolova ovisnih o opijatima, apstinencijski sindromi npr. alkohol, opijati ili kokain. Ishemične smetnje CNS-a, kronične neurodegenerativne smetnje, kao što je Alzheimer-ova bolest, Parkinson-ova bolest, Huntington-ova bolest, bolovi i kronična bolna stanja, kao što su neuropatski bolovi i bolovi vezani uz karcinom, epilepsiju, anksioznost, depresiju, migrenu, psihoze, spazam mišića, demencije različitog podrijetla, hipoglikemiju, degenerativne smetnje retine, glaukom, astmu, tinitus, gubitak sluha induciran aminoglikozidnim antibioticima.

Spojevi izuma kap i njihove farmaceutski prihvatljive soli mogu se koristiti svi ili odgovarajući u obliku farmaceutskih sastava. Ti sastavi (lijekovi) mogu biti čvrsti, tekući ili polutekući oblici a mogu se dodati farmaceutska pomoćna sredstva i punila, koji se uobičajeno koriste u praksi, kao što su nosači, ekscipienti, diluenti, stabilizatori, sredstvo za ovlaživanje ili emulgiranje, tvari koje djeluju na pH i osmotski tlak, tvari za korekciju okusa i arome, isto tako aditivi za potpomaganje-formulacije ili osiguravanje formulacije.

Zahtijevane doze za postizanje terapijskog učinka mogu varirati unutar širokih granica i biti će individualno određene u svakom pojedinom slučaju, ovisno o stupnju bolesti, kondiciji i tjelesnoj masi pacijenta kojeg se tretira, isto tako osjetljivosti pacijenta na aktivnu tvar, način aplikacije i broj dnevnih tretiranja. Aktualnu dozu aktivnog sastojka koju će se koristiti za tretiranje pacijenta može pouzdano odrediti liječnik na osnovu svog znanja i iskustva.

Farmaceutski sastavi koji sadržavaju aktivnu tvar u skladu s prezentiranim izumom uobičajeno sadržavaju 0.01 do 100 mg aktivne tvari u pojedinoj jedinici doziranja. To je, naravno moguće tako da količina aktivne tvari u nekim sastavima prekoračuje gornju; i donju granicu definiranu gore.

Čvrsti oblici farmaceutskih sastava mogu biti na primjer tablete, dražeje, kapsule, pilule ili liofilizirani prašak u ampulama koji se koristi za pripremu injekcija. Tekući sastavi su injekcioni ili infuzioni sastavi, tekući lijekovi, pakirane tekućine ili kapljice. Polutekući sastavi mogu biti masti, balzami, kreme, miksture za mućkanje i supozitoriji.

Radi jednostavnije aplikacije poželjno je da farmaceutske kompozicije obuhvaćaju jedinice doziranja koje sadržavaju količinu aktivne tvari koja se aplicira odjednom, ili nekoliko puta ili pola, tri ili četiri njezina djela. Takve jedinice

doziranja su npr. tablete, koje se mogu biti podijeljene s razdjelnom crtom da se mogu podijeliti na pola ili četvrtinu tablete, pa se mogu precizno dozirati u zahtijevanoj količini aktivne tvari.

Tablete mogu biti obložene sa slojem topljivim u kiselini tako da se osigura otpuštanje sadržaja aktivnog sastojka nakon što napusti želudac. Takve tablete su enteric-coated. Isti učinak može biti postignut i s enkapsulacijom aktivne tvari.

Farmaceutske kompozicije za oralnu aplikaciju mogu sadržavati npr. laktozu ili škrob kao ekscipiente, natrij karboksilmetilceljlozu, metilcelulozu, polivinil pirolidin ili pastu škroba kao (vezivo ili sredstva za granulaciju. Krumpirov škrob ili mikronizirana celuloza dodaje se kao sredstvo za dezintegraciju, ali isto se koriste i ultraamilpektin ili formaldehid kazein. Talk, koloidna salicilna kiselina, stearin, kalcij ili magnezij stearat mogu se koristiti kao antiadhezivi i lubrikanti.

Tablete se mogu proizvesti na primjer vlažnom granulacijom, čemu slijedi prešanje. Smjesa aktivnih tvari i ekscipijensa, isto u datom slučaju dio dezintegranata se granulirana s vodenom, alkoholnom ili vodeno-alkoholnom otopinom veziva u određenoj opremi, potom se granulat osuši. Drugi dezintegranti, lubrikanti, i antiadhezivne tvari se dodaju u osušene granule, a smjesa se preša u tablete. U navedenom primjeru tablete su izrađene s razdjelkom po pola za lakšu aplikaciju.

Tablete se mogu izraditi prešanjem direktno iz smjese aktivne tvari i odgovarajućih pomoćnih tvari. U navedenom primjeru, tablete se mogu obložiti upotrebom aditiva koji se uobičajeno koriste u farmaceutskoj praksi, na primjer stabilizatori, začini, tvari za bojenje, kao što su šećer, derivati celuloze (metil- ili etilceluloza, natrij karboksilmetilceluloza, itd.), polivinil pirolidon, kalcij fosfat, kalcij karbonat, boje za hranu, lakovi za hranu, arome, pigmenti željeznog oksida, itd. U slučaju kapsula smjesa aktivnog sastojka i pomoćnih tvari puni se u kapsule.

Tekući oralni sastavi, na primjer suspenzije, sirupi, eliksiri mogu se izraditi upotrebom vode, glikola, ulja, alkohola, i sredstava za bojenje i aroma.

Sastavi za rektalnu aplikaciju su formulirani kao supozitoriji ili klistiri. Supozitoriji mogu sadržavati uz aktivnu tvar i nosač, takozvani adeps pro suppository. Nosači mogu biti biljna ulja, kao što su hidrogenirana biljna ulja, trigliceridi C₁₂-C₁₈ masne kiseline (preferiraju se nosači pod zaštićenim imenom Witepsol). Aktivna tvar se homogeno izmiješa s otopljenom podlogom za supozitorij i supozitorij se modelira.

Za parenteralnu Aplikaciju sastava se formulira injekcijska otopina. Za izradu injekcijske otopine aktivne tvari se rastope u destiliranoj vodi i/ili različitim organskim otapalima, kao što su glikoleteri, u navedenom slučaju u prisutnosti sredstva za povećavanje topljivosti, na primjer polioksietilensorbitan-monolaurata, -monooleata, ili monostearata (Tween 20, Tween 60, Tween 80). Injekcijska otopina isto može sadržavati različita pomoćna sredstva, kao što su konzervansi, na primjer etilendiamin tetraacetat, kao i sredstva za podešavanje pH i pufere i u navedenom primjeru lokalni anestetik, npr. lidokain. Injekcijska otopina koja sadržava aktivnu j tvar izuma filtrira se prije nego se puni u ampule, i sterilizira se nakon punjenja.

Ako je aktivna ; tvar higroskopska, tada ju se sterilizira liofilizacijom.

Sljedeći primjeri ilustriraju izum bez namjere ograničavanja u bilo kojem smislu.

Primjer 1

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70001598)

1a) etil ester [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline

Uz miješanje u otopinu 2.3 g (10 mmol) 4-(4-fluor-benzil)-piperidin hidrokhlrida [J.Med.Chem., 35,4903. (1992)] i 4.5 ml (32 mmol) trietilamina u 80 ml kloroforma doda se kap po kap 2.5 ml (22 mmol) etil oksalil klorida u 20 ml kloroforma ispod 10 °C, i reakcijska smjesa se mijese na sobnoj temperaturi kroz 10 sati. Potom se u smjesu doda 50 ml otopine 8% natrij hidrogen karbonata, organski sloj se odvoji a vodena faza se tri puta ekstrahira s po 25 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi se osuše iznad natrij sulfata, koncentriraju se, ostatak se tretira s diizopropil eterom a kristali se filtriraju do prinosa 2.1 g (72%) imenovanog spoja. T.t.: 72-74 °C (diizopropil eter).

1b) [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octena kiselina

Uz miješanje 1.9i g (6.5 mmol) etil ester [(4-fluor-benzi)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline u 15 ml etanola otopini se doda 1.18 g (21.1 mmol) kalijeveg hidroksida u 3 ml vode. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 6 h potom se ohladi i zakiseli s klorovodičnom kiselinom. Krutina se sakupi, ispere s vodom da se dobije 1.68 (97.4%) g imenovanog spoja. T.t.: 152-154 °C (etanol-voda).

1c) 2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid

Smjesa od 3.2 g (12 mmol) [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline, 1.4 ml (10 mmol) trietilamina, 1.5 g (10 mmol) of 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one [Tetrahedron, 24, 1376. (1957)] 3,8 g (10 mmol) HBTU [O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronium heksaf luorofosfata (Advanced Chem.Tech)] i 100 ml dimetilformamida se miješa na sobnoj temperaturi kroz 24 sata. Reakcijska smjesa se koncentrira Potom se u smjesu doda otopina 150 ml 8% natrij hidrogenkarbonata i 150 ml kloroforma. Organski sloj se odvoji a vodena faza ste tri puta ekstrahira s 25 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi osuše se iznad natrij sulfata, koncentriraju Ja ostatak se purificira kolonskom kromatografijom lipotrebom Kieselgel 60 kao adsorbenta (Merck) i kloroform: metanol = 19 : 1 kao eluenta za prinos od 2.67 g (68%) imenovanog spoja. T.t. 195-197 °C (dietileter).

Primjer 2

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid (45 70001623)

Smjesa od 2.5 g (9.6 mmol) [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b), 1.1. ml (8 mmol) trietilamina, 1.2 g (8 mmol) 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one [J.Amer.Ch4m.Soc., 80, 1657. (1958)], 3.03 g (8 mmol) HBTU i 80 ml dimetilformamida se miješa na sobnoj temperaturi kroz 24 sata. Reakcijska smjesa se koncentrira, potom se doda 100 ml 8% otopine hidrogenkarbonata. Precipitirani produkt se odfiltrira i rekristalizira iz metanola do prinosa 1.51 g (48 %) imenovanog spoja. Mp. : >260 °C (metanol).

Primjer 3

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamida (45 70001620)

Imenovani spoj proizvode se od [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b) i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one [J. Chem. Soc.; 321. (1938)] u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1c. T.t.: 224-227 °C (dietileter).

Primjer 4

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-5-il)-acetamid (45 70001759)

Imenovani spoj proizvode se od 5-amino-3H-benzoksazol-2-one [J.Med.Chem., 10J, 408. (1967)] i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b) u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 2. T.t.: 226-231 °C (voda).

Primjer 5

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(4-ciano-fenil)-2-okso-acetamid (45 70001798)

5a) etil ester(4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline

Imenovani spoj proizvodi se od 4-benzil-piperidina (Aldrich) i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1a. T.t.: ulje

5b) (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octena kiselina

Imenovani spoj proizvodi se od etil estera(4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene {kiseline u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1b. T.t.: 109-112 °C (etanol-voda)

5c) 2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(4-ciano-fenil)-2-okso-acetamid

Imenovani spoj proizvodi se od 4-amino-benzonitrila (Aldrich) i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 2. T.t.: 166-169 °C (dietileter)

Primjer 6

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70001823)

Imenovani spoj proizvodi se od (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) i 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 2. T.t.: 115-118 °C (voda)

Primjer 7**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid (45 70001824)**

- 5 Imenovani spoj proizvodi se od (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) i 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T.t. : >260 °C (voda)

Primjer 8

10 **2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70001861)**

Imenovani spoj proizvodi se od (4-benzil-piperidin-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 190-193 °C (dietileter)

15 **Primjer 9**

1-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(1H-indazol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70001814)

- 20 Imenovani spoj proizvodi se od 5-aminoindazol (Aldrich) i (4-benzil-piperidin-li-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 204-209 °C (dietileter)

Primjer 10**1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(1H-indazol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70001816)**

- 25 Imenovani spoj proizvodi se od 5-aminoindazola (Aldrich) i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T.t.: 198-200 °C (dietileter)

Primjer 11

- 30 **2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il)acetamid (45 70001818)**

- 35 Imenovani spoj proizvodi se od 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one [J.Med.Chem. 32, 1627 (1989)] i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T. t.: 209-212 °C (dietileter).

Primjer 12

- 40 **N-(1H-benzimidazol-5-il)-2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-acetamid (45 70001820)**

- Imenovani spoj proizvodi se od (1H-benzimidazol-5-il)amina [Synth.Comm., 29 2435. (1999)] i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T. t.: 104-110 °C (dietileter).

45

Primjer 13**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H--acetamid (45 70001844)**

- 50 Imenovani spoj proizvodi se od 7-amino-4H-benzo [1,4]oksazin-3-one i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T. t.: 123-126 °C (dietileter).

Primjer 14

- 55 **2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(1H-indazol-6-il)-2-okso-acetainid (45 70001815)**

Imenovani spoj proizvodi se od 6-aminoindazola (Aldrich) i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T. t.: 162-164 °C (dietileter).

60

Primjer 15**2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002274)**

- 5 15a) etil ester okso-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-octene kiseline
Imenovani spoj proizvodi se od 4-p-toliloksi-piperidina [J.Med.Chem., 21, 309. (1978)] i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: ulje.
- 10 15b) okso-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-octena kiselina
Imenovani spoj proizvodi se iz etil etera okso-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-octene kiseline postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 109-112 °C (etanol-voda)
- 15 15c) 2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-p-tolil-oksi-piperidin-1-il)-acetamid
Imenovani spoj proizvodi se od okso-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-octene kiseline i 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4:1 kao eluenta. T.t.: 176-178 °C (dietil eter)

Primjer 16**2-[4-(4-fluor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002365)**

- 20 16a) etil ester [4-(4-fluor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso-octena kiselina
Imenovani spoj proizvodi se od 4-(4-fluor-fenoksi)-piperidina (US 3260723) i etanol oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u primjeru 1a. T.t.: ulje.
- 25 16.b) [4-(4-fluor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso-octena kiselina
Imenovani spoj se proizvodi od etil estera [4-(4-fluor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 147-149 °C (etanol-voda)
- 30 16c) 2-[4-(4-fluorfenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-il)-indol-5-il)-acetamid
Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-fluor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso-octena kiseline i 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merk) kao adsorbenta i toluen metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 209-211 °C (dietil eter).

Primjer 17**2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenoksi-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002366)**

- 40 17a) etil ester ok^o-(4-fenoksi-piperidin-1-il)-octene kiseline
Imenovani spoj proizvodi se iz 4-fenoksi-piperidina [J.Med.Chem., 17,; 1000. (1974)] i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: ulje.
- 45 17b) okso-(4-fenoksi-piperidin-1-il)-octena kiselina
Imenovani spoj proizvodi se iz etil estera okso(4-fenoksi-piperidin-1-il)-octene kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 109-112 °C (etanol-voda).
- 50 17c) 2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenoksi-piperidin-1-il)-acetamid
Imenovani spoj se proizvodi od okso-(4-fenoksi-piperidin-1-il)-octene kiseline i 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen - metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 78-81 °C (dietil eter)

Primjer 18**2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002367)**

- 55 18a) tert-butil ester 4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-karboksilne kiseline
Po argonom, uz miješanje otopine 10.0 g (49.7 mmol) tert-butil estera 4-hidroksi-piperidin-1-karboksilne kiseline [Bioorg. Med.Chem.Lett. 101, 2815, (2000)] u 80 ml dimetilformamida doda se 3.0 g (60%, 75 mmol) natrij hidrida. Reakcijska smjesa se miješa 1 sat na 40 °C, potom se doda kap po kap na 20 °C 5.3 ml (49.7 mmol) 4-klor-4-fluor-benzena (Aldrich) u 20 ml dimetilformamida. Reakcijska smjesa se miješa kroz 4 sata na 80°C, ohladi na 20 °C, i doda kapo po kap 1 ml etanola, prelije u 100 ml vode i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se osuši iznad natrij sulfata i

koncentrira. Ostatak se purificira kolonfekom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i etil acetata kao eluenta da se dobije 11.07 g (75.5 %) imenovanog spoja. T.t.: ulje.

18b) 4-(4-klor-fenoksi)-piperidin hidroklorid

- 5 U otopinu od 150 ml 2.5 M klorovodične kiseline u etil acetatu doda se 11.07 g (37.5 mmol) tert-butil ester 4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-karboksilne kiseline. Reakcijska smjesa se miješa kroz S sata na 20 °C, potom koncentrira na 50 ml. Precipitirani kristali se odfiltriraju, isperu s etil acetatom da se dobije 7.0 g (75.2 %) imenovanog spoja. T.t.: 194-196 °C.

- 10 18c) etil ester [4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od 4-(4-klor-fenoksi) piperidina i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: ulje

18d) [4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso-octena kiselina

- 15 Imenovani spoj 3e proizvodi od etil estera [4-(4-fluor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso octene kiseline postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 144-145 °C (etanol-voda).

18e) 2 [4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid

- 20 Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso octenoj kiseline i 5 amino-1,3-dihidro-indol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 190-200 °C (dičil cter).

Primjer 19

- 25 **2[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid (45 70002405)**

- Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso octene kiseline (Primjer 18d) i 5 amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i kloroform : metanol=10 : 1 kao eluenta. T.t.: 286-288°C (izopropanol).

Primjer 20

- 35 **2[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002407)**

- Imenovani spoj s0 proizvodi od [4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-okso octene kiseline (Primjer 18d) i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 242-244 °C (izopropanol).

Primjer 21

- 40 **2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-tiokso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70003446)**

- 45 Uz miješanje otopine od 0.3 g (1.8 mmol) 6-amino-3-H-benzoksazol-2-tioine [J.Org.Chem., 19;758. (1954)] i 0.6 ml (4.3 mmol) trietilamina u 20 ml kloroforma doda se kap po kap na 0°C 0.5 g (1.8 mmol) (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-acetil klorida (Primjer 27c) u 10 ml kloroforma. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 1 sat, potom ispere s vodom a organski sloj se koncentrira. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta da se dobije 0.46 g (61.9 %) imenovanog spoja. T.t.: 203 °C (izopropanol)

Primjer 22

- 55 **2[4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzokazpl-6-il)-acetamid (45 70002466)**

22a) etil ester [4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od 4-(4-klor-benzil)-piperidina (C.A.77, 34266 w) i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: ulje.

- 60 22b) [4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octena kiselina

Imenovani spoj se proizvodi od etil estera [4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-okso octene kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 147-148 °C (etanol-voda).

22c) 2-[4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-okso octene kiseline i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 215 °C (izopropanol).

Primjer 23**2-[4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid (45 70002467)**

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-okso octene kiseline (Primjer 22b) i 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 299-300 °C (izopropanol).

Primjer 24**2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002480)**

Imenovani spoj se proizvodi od okso-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-octene kiseline (Primjer 15b) i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 203 °C (izopropanol).

Primjer 25**2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-6-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002481)**

Imenovani spoj se proizvodi od okso-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-octene kiseline (Primjer 15b) i 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 294 °C (izopropanol).

Primjer 26**2-[4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002486)**

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 22b) i 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol=4 : 1 kao eluenta. T.t.: 195 °C (izopropanol-dicil eter).

Primjer 27**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002497)****27a) tert-butil ester 5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-karboksilne kiseline**

Smjesu od 10.0 g (61.0 mmol) 5-nitro-2,3-dihidro-1H-indola (Aldrich), 100 ml diklormetana, 16.5 g (94.8 mmol) di-tert-butil dikarbonata, 13.2 ml (94.8 mmol) trietilamina i 0.2 g (1.6 mmol) 4-(dimetilamino)-piridina miješa se na sobnoj temperaturi kroz 16 sati. Reakcijska smjesa se ispere vodom, osuši iznad natrij sulfata i koncentrira da se dobije prinos od 15.3 g (99.5 %) imenovanog spoja. Sirovi produkt se koristi u sljedećoj fazi.

27b) tert-butil ester 5-amino-2,3-dihidro-indol-1-karboksilne kiseline

Smjesa od 15.3 g (60.7 mmol) tert-bitil estera 5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-karboksilne kiseline, 200 ml metanola, 200 ml tetrahidrofuranu i 1g 10% Pd/C katalizatora se hidrogenira. Nakon završene reakcije, katalizator se odfiltrira, ispere s tetrahidrofuranom a filtrat se koncentrira. Ostatak se tretira sa smjesom diizopropil etera i heksana a precipitirani kristali se odfiltriraju da se dobije prinos od 12.2 g (90.5%) imenovanog spoja. T.t.: 75-76 °C (izopropil-eter-heksan).

27c) (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-acetil klorid

Smjesa od 28.78 g (116.3 mmol) (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) i 50 ml tionil klorida dovede se do refluksa za 2 sata. Reakcijska smjesa se koncentrira do prinosa od 30.5 g (98.6%) imenovanog spoja kao krutina. Sirovi produkt se koristi u sljedećoj fazi.

27d) tert-butil ester 5-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-acetilamino]-2,3-dihidro-indol-1-karboksilne kiseline

Uz miješanje otopine od 0.5 g (2.25 mmol) tert-butil ester 5-amino-2,3-dihidro-indol-1-karboksilne kiseline i 0.4 ml (2.8 mmol) trietilamina u 20 ml kloroforma doda se kap po kap na temperaturi od 0 °C 0.7 g (2.6 mmol) (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-acetil klorida u 10 ml kloroforma. Reakcijska se smjesa miješa na sobnoj temperaturi kroz 1 sat, potom se ispere s vodom a organski sloj se koncentrira. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen metanol=4 : 1 kao eluenta da se dobije prinos od 0.9 g (88.7 %) imenovanog spoja kao krutine. Sirovi produkt se koristi u sljedećoj fazi.

27e) 2-(4-benzil-pjiperidin-1-il)-N-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-okso-acetamid

U otopinu od 10 ml 2.5 M klorovodične kiseline u etil acetatu doda se 0.9 g (2.0 mmol) tert-butil ester 5-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-1-okso-acetilamino]-2,3-dihidro-indol-1-karboksilne kiseline. Reakcijska smjesa se miješa 3 sata na 20 °C, zatim koncentrira. Produkt se transformira u bazu s 2 M otopinom natrijevog karbonata, ekstrahira s kloroformom, organski sloj se koncentrira a ostatak se osuši da se dobije 0.45 g (64.1 %) imenovanog spoja. T.t. 152 °C.

Primjer 28**Trifluoroacetat N-(2-amino-3H-benzimidazol-5-il)-2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-acetamida**28a) tert-butil ester (5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)karbamatne kiseline itert-butil ester (6-nitro-1H-benzimidazol-2-il) karbamatne kiseline

Smjesa od 11.86 g (39.4 mmol) 5-nitro-1 (3)H-benzimidazol-2-ilamin nitrata (US 2324123), 150 ml diklormetana, 11.0 g (50.4 mmol) di-tert-butil dikarbonata i 14.0 ml (100.6 mmol) trietilamina se miješa na sobnoj temperaturi kroz 16 sati. Reakcijska smjesa se ispere s vodom, osuši iznad natrij sulfata i koncentrira. Ostatak se kristalizira s izopropanolom da se dobije 13.13 g (97.2 %) 1:1 smjese imenovanog spoja kao krutine. T.t.: 151-152 °C (izopropanol).

28b) tert-butil ester (5-amino-1H-benzimidazol-2-il)karbamatne kiselinetert-butil ester (6-amino-1H-benzimidazol-2-il)karbamatne kiseline

Smjesa od 13.3 g (47.8 mmol) tert-butil estera (5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-karbamatne kiseline i tert-butil estera (6-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-karbamatne kiseline, 100 ml metanola, 100 ml tetrahidrofurana i 1g 10% Pd/C katalizatora se hidrogenira. Nakon završetka reakcije, kristali se odfiltriraju, isperu s tetrahidrofuranom a filtrat se koncentrira. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i kloroform : metanol=10 : 1 kao eluenta da se dobije 4.72 g (40.4 %) tert-butil estera (6-amino-1H-benzimidazol-2-il)-karbamatne kiseline (Rf. 0.5), T.t.: 159 °C (dietil eter) i 4.2 g (30.6 %) tert-butil estera (5-amino-1H-benzimidazol-2-il)-karbamatne kiseline (Rf. 0.4) T.t.: 168 °C (dietil eter).

28c) tert-butil ester {5-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-acetilamino]-1H-benzimidazol-2-il}-karbamatne kiseline

Uz miješanje otopine 1.0 g (4.06 mmol) (6-amino-1H-benzimidazol-2-il)-karbamatne kiseline i 0.8 ml (5.7 mmol) trietilamina u 30 ml kloroforma doda se kap po kap na 0 °C 1.5 g (5.6 mmol) (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-acetil klorida (Primjer 27c) u 20 ml kloroforma. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 1 sat, ispere s vodom a organski sloj se koncentrira. Ostatak se kristalizira sa smjesom kloroform-metanol =10 : 1 da se dobije 1.3 g (67.1 %) imenovanog spoja. T.t.: 192 °C (Kloroform-metanol=10 : 1).

28d) trifluoroacetat N-(2-amino-3H-benzimidazol-5-il)-2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-acetamida

U otopinu od 5 ml 5% trifluorooctene kiseline u diklormetanu doda se 0.8 g (4.67 mmol) tert-butil ester {5-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-acetilamino]-1H-benzimidazol-2-il}-karbamatne kiseline. Reakcijska smjesa se miješa 48 sati na 20 °C. Precipitirani kristali se odfiltriraju i isperu s diklormetanolom da se dobije 0.8 g (97.1 %) imenovanog spoja. T.t.: 121 °C.

Primjer 29**N-(2-amino-benzotiazol-6-il)-2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-acetamid (45 70002579)**

Imenovani spoj se proizvodi od (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) i 2,6-diamino-benzotiazola [Arch.Pharm., 13.; 48. (1935)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom i potrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol =4:1 kao eluenta. T.t.: 203 °C (izopropanol).

Primjer 30

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(2,2-diokso-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]izotiazol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70802724)

Imenovani spoj se proizvodi od (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline; (Primjer 5b) i 5-amino-1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol-2,2f-dioksida [J.Het .Chem., 23,1645. (1986)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol – 4:1 kao eluenta. T.t.: 181-182 °C (izopropanol).

Primjer 31

2-[4-(4-tert-butil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002797)**31a) etil ester [4-(4-tert-butil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-octene kiseline**

Imenovani spoj ; se proizvodi od 4-(4-tert-butil-benzil)-piperidina [J.Org.Chem. 64, 3763. (1999)] i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: ulje.

31b) [4-(4-tert-biitil-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octena kiselina

Imenovani spoj se proizvodi od etil estera [4-(4-tert-butil-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: ulje.

31c) 2-[4-(4-tert-butil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-tert-butil-benzil)-piperidin-1-il] okso-octene kiseline i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali su purificirani kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4 :1. T.t.: 168 °C (fietil eter-heksan-diizopropil eter).

Primjer 32

2-14-(4-ciano-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002844)**32a) 4-(1-benzil-piperidin-4-ilidenmetil)-benzonitril**

Pod argonom, miješa se otopina 5.0 g (26.4 mmol) N-benzil-4-piperidone (Aldrich) i 7.0 g (27.6 mmol) dietil ester (4-ciano-benzil)-fosforne kiseline [J.Chem.Soc. Perkin Trans 2., 3, 395. (2001)] u na 0 °C doda se 50 ml dimetilformamida 1.5 g (60%, 37.5 mmol) natrij hidrida. Reakcijska smjesa se miješa 4 sata na 20 °C, doda se kap po kap 1 ml etanola, prelije u 100 ml vode i ekstarfiira s dietil eterom. Organski sloj se osuši iznad natrij sulfata i koncentrira. Sirovi produkt se koristi u sljedećoj fazi. T.t.: ulje.

32b) 4-(1-benzil-biperidin-4-ilmetil)-benzonitril

Smjesa od 8.25 g (28.6 mmol) 4-(1-benzil-piperidin-4-ilidenmetil) -benzonitrila, 200 ml etanola i 0.5 g 10% Pd/C katalizatora se hidrogenira. Nakon završetka reakcije, katalizator se odfiltrira, ispere s tetrahidrofuranom i filtrat se koncentrira. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4:1 kao eluenta. T.t. : 95-96 °C (diizopropil eter).

32c) 4-piperidin-4-ilmetil-benzonitril hidroklorid

Uz miješanje u otopinu 0.5 g (1.72 mmol) 4-(1-benzil-piperidin-4-ilmetil)-benzonitrila u 3 ml diklormetana doda se na 0 °C kap po kap 0.2 ml (1.85 mmol) 1-kloretil-klorformata. Reakcijska smjesa se miješa na 0 °C kroz 1 sat i dovede do refluksa kroz 8 sati, potom se koncentrira a ostatak se dovede do refluksa u 10 ml metanola. Reakcijska smjesa se koncentrira a ostatak se kristalizira s izopropanolom da se dobije prinos od 0.384 g (94.4 %) imenovanog spoja. T.t.: 194 °C (izopropanol).

32d) etil ester N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3H-benzoksazol-2-one i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: 180-186 °C.

32e) N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od etil estera N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazil-6-il)-oksalamne kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 254 °C (etanol-voda).

32 f) 2-[4-(4-ciand)-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid

U smjesu od 0.3g (1.5 mmol) N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline, 0.165 ml (1.5 mmol) N-metil-morfolina u 8 ml dimetilformamida doda se kap po kap na 0 °C 0.2 ml (1.5 mmol); izobutil-klorformata i smjesa se mješa na 0 °C kroz 1 sat. Potom se doda 0.333 g (1.4 mmol) 4-piperidin-4-ilmetil-benzonitril hidroklorida i 0.165 ml (1.5 mmol) N-metil-morfolina i reakcijska smjesa se miješa na 0 °C kroz 1 sat, na sobnoj temperaturi kroz 16 sati. Reakcijska smjesa se koncentrira a ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4 : 1 kao eluenta, da se dobije 0.045 g (8.0%) imenovanog spoja. Rf.: 0.4. T.t.: 259-260 °C (izopropanol).

10 **Primjer 33****2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-2-[4-(4-trifluormetil-benzil)-piperidin-1-il]-acetamid (45 70002930)**

Imenovani spoj proizvodi se od 4-(4-trifluormetil-benzil)-piperidin [J.Org. Chem., 64, 3763. (1999)] i N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline (Primjer 32e) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 32f. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4:1 kao eluenta. T.t.: 217 °C (i zopropanol).

20 **Primjer 34****2-[4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzokazol-6-il)-acetamid (45 70002931)**34a) tert-butil ester 4-(2,4-difluor-benziliden)-piperidin-1-karboksilne kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od N-(tert-butosikarbonil)-4-piperidona i dietil estera (2,4-difluor-benzil)-fosforne kiseline [Eur. J.Med.Chim.Ter., 27, 845. (1992)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 32a. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i heksan : etil acetat = 4:1 kao eluenta. T.t. : ulje.

34b) tert-butil ester 4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1-karboksilne kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od tert-butil estera 4-(2,4-difluor-benzilidejn) -piperidin-1-karboksilne kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 32a. Sirovi produkt se koristi u sljedećoj fazi. T.t.: ulje

34c) 4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin

Imenovani spoj se proizvodi od tert-butil estera 4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1 karboksilne kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 18b. T.t.: 191 °C (etil acetat-dietil etar).

34d) 2-[4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzokazol-6-il)-acetamid

Imenovani spoj se proizvodi od 4-(2,4-difluor-benzil)-piperidina i N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline (Primjer 32e) u skladu s postupkom opisanim u primjeru 32f. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4 : 1 kao eluenta. T.t.: 231 °C (izopropanol).

Primjer 35**N-(2,2-diokso-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]izotiazol-5-il)-2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-acetamid (45 70002966)**

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-oktene kiseline (Primjer 1a) i 5-amino-1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol-2,2-dioksida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Fitrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4:1 kao eluenta. T.t.: 231 °C (izopropanol).

Primjer 36**2-[4-(3,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002967)**

Imenovani spoj se proizvodi od 4-(3,4-difluor-benzil)-piperidina [J.Org.Chem. , 64, 3763 (1999)] i N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline (Primjer 32e) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 32f. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4:1 kao eluenta. T. t.: 233 °C (izopropanol).

Primjer 37**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-trifluormetil-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid (45 70002968)**

- 5 Imenovani spoj se proizvodi od (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline! (Primjer 5b) i 2-trifluormetil-1(3)H-benzimidazol-5-ilamina (NL 6501323, CA 66; 28771) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. Filtrirani kristali se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 (Merck) kao adsorbenta i toluen : metanol = 4:1 kao eluenta. T. t.: 142 °C (izopropanol).

10 Primjer 38**2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(3-okso-2,3-dihidro-benzo[1,4]oksazin-6-il)-acetamid (45 70001819)**

- 15 Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-4H-benzo [1,4]oksazin-3-one [Indian J. Chem. Sect. B., 24, 1263 (1985)] i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T. t.: 197-200 °C (dietileter).

Primjer 39**20 2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-6-il)-acetamid (45 70001845)**

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-4H-benzo [1,4] oksazin-3-one i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 186-187 °C (dietileter).

25 Primjer 40**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(1H-benzimidazol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70001846)**

- 30 Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-benzimidazola i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 85-87 °C (dietileter).

Primjer 41**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(1H-indazol-6-il)-2-okso-acetamid (45 70001878)**

- 35 Imenovani spoj se proizvodi od 6-aminoindazola (Aldrich) i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 160-164 °C (dietileter).

J

Primjer 42**40 2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(3-okso-2,4--dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il)-acetamid (45 70002186)****42a) etil ester N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-oksalamde kiseline**

- 45 Imenovani spoj se proizvodi od 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazine-3-one [J.Med.Chem., 32, 1627. (1989)] i etil kloroksoacetata (Aldrich) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: 239-240 °C (voda).

42b) N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il)-oksalamne kiseline

- 50 Imenovani spoj se proizvodi od etil estera N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oksazin-7-il)-oksalamne kiseline i kalijeveg hidroksida postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 232.5-235.5 °C (voda).

42c) 2-(4-benziloloksi-piperidin-1-il)-2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il)-acetamid

- 55 Imenovani spoj se proizvodi od N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oksazin-(7-il)-oksalamne kiseline i 4-benziloksipiperidina [Tetrahedron Lett., 36, 3465. (1995)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 143-146 °C (dietil eter).

Primjer 43**2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-2-(4-fenoksi-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002188)**

- 60 Imenovani spoj se proizvodi od N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oksazin-7-il)-oksalamne kiseline (Primjer 42b) i 4-fenoksipiperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T.t.: 196-199 °C (dietileter).

Primjer 44

2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-2-(4-fenoksi-metil-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002244)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oksazin-7-il)-oksalamne kiseline (Primjer 42b) i 4-fenoksi-piperidina [DE 254 999 (1977)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 215-217 °C (dietileter).

Primjer 45

2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oksazin-7-il)-2-(4-fenetil-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002250)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oksazin-7-il)-oksalamne kiseline (Primjer 42b) i 4-fenetil-piperidina [J.Amer.Chem.Soc., 72, 4953. (1950)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 128-132 °C (dietileter).

Primjer 46

2-[4-(hidroksi-fenil-metil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-acetamid (45 70002251)

Imenovani spoj i se proizvodi od N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oksazin-7-il)-oksalamne kiseline (Primjer 42b) i fenil-piperidin-4-il-metanol [J.Amer.Chem.Soc., 52, 4006. (1930)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 195-197 °C (dietil eter).

Primjer 47

2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-1H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002333)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-oksalamne kiseline (Primjer 42b) i 4-p-toliloksi-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 226-228 °C (dietileter).

Primjer 48

2-[4-(4-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-acetamid (45 70002339)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oksazin-7-il)-oksalamne kiseline (Primjer 42b) i 4-(4-metilbenzil)-piperidina [J Org.Chem., 64, 3763 (1999)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 228-231 °C (dietileter).

Primjer 49

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002567)

49a) etil ester N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)oksalamne kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-1H-benzimidazol-2-tio [J.Chem.Soc. 1515J (1950)] i etil kloroksoacetata (Aldrich) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: 225-226 °C (voda).

49b) N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)oksalamna kiselina

Imenovani spoj se proizvodi od etil estera N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)-oksalamne kiseline i kalij hidroksida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 276-280 °C (voda).

49c) 2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)-2-okso-acetamid

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)-oksalamne kiseline i 4-benzil-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 277-281 °C (dietileter).

Primjer 50**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-acetamid (45 70002568)**

- 5 50a) etil ester N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il) oksalamne kiseline
Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3H-benzotiazol-2-one [Liebigs Ann.Chem., 277, 244 (1893)] i etil kloroksoacetata (Aldrich) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: 226-231 °C (voda).

50b) N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)oksalamna kiselina

- 10 Imenovani spoj e proizvodi od etil estera N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-oksalmane kiseline i kalij hidroksida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t.: 275-278 °C (voda).

50c) 2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-acetamid

- 15 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-oksalmane kiseline i 4-benzil-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 201-203 °C (dietileter).

Primjer 51**2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(2-merkapt-3H-benzimidazol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002569)**

- 20 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-merkapt-3H-benzimidazol-5-il)-oksalmane kiseline (Primjer 49b) i 4-(4-fluor-benzil)-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 286-288 °C (dietileter).

Primjer 52**2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-acetamid (45 70002615)**

- 25 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-oksalmane kiseline (Primjer 50b) i 4-(4-fluor-benzil)-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 223.5-225.5 °C (dietileter).

Primjer 53**2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002706)**

- 35 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-oksalmane kiseline (Primjer 50b) i 4-p-toliloksi-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 215-217 °C (dietileter).

Primjer 54**2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N--acetamid (45 80002347)**

- 40 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-oksalmane kiseline (Primjer 50b) i 4-(4-metil-benzil)-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 221-222 °C (dietileter).

Primjer 55**2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-acetamid (45 80002398)**

- 50 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-oksalmane kiseline (Primjer 50b) i 4-(4-klor-benzil)-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T. t.: 245-247 °C (dietileter).

Primjer 56**N-(2-merkapt-3H-benzimidazol-5-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-2-okso-acetamid (45 70002739)**

- 55 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-merkapt-3H-benzimidazol-5-il)-oksalmane kiseline (Primjer 49b) i 4-p-toliloksi-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T. t.: 311-314 °C (dietijeter).

Primjer 57**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(3-tiokso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il)-acetamid (45 70002614)****57a) 7-amino-4H-benzo [1,4] -oksazin-3-tion**

Uz miješanje smjese od 1.0 g 7-nitro-4H-benzo[1,4]oksazin-3-tion [Indian J.Chem.Sect. B, 12, 1279. (1984)] i 4.0 g natrij ditionata u 30 ml etanola i 30 ml vode dovede se do refluksa kroz 2 sata. Reakcijska smjesa se koncentrira a ostatak se podvrgne kolonskoj kromatografiji upotrebom Kieselgel 60 kao adsorbenta i kl4roform : metanol – 9:1 kao eluent da se dobije prinos od: 0.33 g (38%) imenovanog spoja. T.t.: 205-211 °C (dietileter).

57b) 2 - (4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(3-tiokso-3,4-dihidro-2H-[1,4]oksazin-7-il)-acetamid

Imenovani spoj se proizvodi od 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-tion i (4-benzilj)-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 193-196 °C (dietileter).

Primjer 58**2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-H-(indan-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002198)**

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octenoj kiseline (Primjer 1b) i 5-aminoindana (Aldrich) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 150-152 °C (dietileter).

Primjer 59**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(indan-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002224)**

Imenovani spoj s4 proizvodi od (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline ; (Primjer 5b) i 5-aminoindana (Aldrich) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 106-109 °C (dietileter).

Primjer 60**2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(1H-indol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002239)**

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 1b) i 5-amino-indola (Aldrich) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 80-82 °C (etil acetat).

Primjer 61**N-(4-brom-fenil)-2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-acetamid (45 70002307)**

Smjesa od 0.64 g (2.4 mmol) [4-(4-fluor-benzil)piperidin-1-il]-okso-octene kiseline, 0.34 ml (2.4 mmol) trietilamina, 0.35 g (2 mmol) 4-brom-anilina (Aldrich), 0.91 g (2.4 mmol) HBTU i 10 ml ditnptilformamida se miješa na sobnoj temperaturi kroz 24 sata. reakcijska smjesa se koncentrira. Potom se reakcijskoj smjesi doda 30 ml 8% otopine natrij hidrogenkarbonata i 30 ml kloroforma. Organski sloj se odvoji a vodena faza se ekstrahira tri puta s po 20 ml kloroforma. Spojeni organski sloj se osuši iznad natrij sulfata, koncentrirani. Ostatak se tretira s dietil eterom a kristali se odfiltriraju da se dobije 0.36 g (43%) imenovanog spoja. T.t.: 156-158 °C (dietileter).

Sljedeći spoj se proizvede od [4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 70b) i 5-amino-1,3-dihidro-2,1-benzizotiazol-2,2-dioksida u skladu s gore opisanim postupkom: N-(2,2-diokso-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]izotiazol-5-il)-2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-acetamid (45 70003031). T.t.: 186 °C (izopropanol).

Primjer 62**2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002346)****62a) etil ester N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne kiseline**

Imenovani spoj se proizvodi od 1-amino-1,3-dihidro-indol-2-one i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: 235-237 °C (dietileter).

62b) N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamna kiselina

Imenovani spoj se proizvodi od etil estera N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1b. T.t. : 256 °C (voda).

62c) 2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oksalamne kiseline i 4-(4-metil-benzil)-piperidina u skladu s opisanim postupkom u Primjeru 1c. T.t.: 196-199 °C (dietileter).

5 Primjer 63

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-H-(1H-indol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002347)

Imenovani spoj se proizvodi od 5-aminoindola (Aldrich) i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 68-72 °C (heksan).

Primjer 64

2-N-[(4-hidroksi-fenil-metil)-piperidin-1-il]-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002348)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne kiseline (Primjer 62b) i fenil-[4]piperidil-metanola u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t. : 88-100 °C (dec)(dietileter).

Primjer 65

2-[4-(2-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002350)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne-kiseline (Primjer 62b) i 4-(2-metil-benzil)-piperidina [J.Org.Chem., 64, 3763. (1999)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t. : 211-213 °C (dietileter).

Primjer 66

2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenoksimetil-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002351)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne-kiseline (Primjer 62b) i 4-fenoksi-metil-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 200-202 °C (dietileter).

Primjer 67

2 [4-(4-metoksi-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002391)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne kiseline (Primjer 62b) i 4-(4-metoksi-benzil)-piperidina [US 3632767 (1972)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.; 215-217 °C (dietileter).

Primjer 68

2 [4-(3-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002439)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne-kiseline (Primjer 62b) i 4-(3-fluor-benzil)-piperidina [J.Org.Chem. 64, 3763 (1999)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 182-184 °C (dietileter).

Primjer 69

2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenetil-piperidin-1-il)-acetamid (45 70002440)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne kiseline (Primjer 62b) i 4-fenetil-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 236-240 °C (dietileter).

Primjer 70

2[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002764)

70a) etil ester [4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-octene kiseline

Imenovani spoj se proizvodi od 4-(4-metil-benzil)-piperidina i etil oksalil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1a. T.t.: ulje

70b) [4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-okso-oktenu kiselina

Imenovani spoj proizvodi se od etil estera 4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il)-okso-oktene kiseline u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1b. T.t.: 133-135 °C (etanol-voda).

70c) 2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid

Imenovani spoj proizvodi se od 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one i [4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-okso-oktene kiseline u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1c. T. t. : 216-220 °C (dietileter).

Primjer 71

2[4-(4-metoksi-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002777)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline (Primjer 32e) i 4-(4-metoksi-benzil)-piperidina u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1c. T.t.: 193-197 °C (diizopropileter).

Primjer 72

2[4-(3-metoksi-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002838)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline (Primjer 32e) i 4-(3-metoksi-benzil)-piperidina [US 3632767 (1972)] u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 2. T.t.: 100-115 °C (diizopropileter).

Primjer 73

2[4-(3-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002839)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline (Primjer 32e) i 4-(3-metil-benzil)-piperidina u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 2. T.t.: 204-208 °C (diizopropileter).

Primjer 74

N-(1,3-diokso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)-2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-acetamid (45 70002840)

Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-izoindol-1,3-diona [Tetrahedron 54, 7485. (1998)] i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-oktene kiseline (Primjer 1b) u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1c. T.t.: 226-228 °C (dietileter).

Primjer 75

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(1,3-diokso-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002841)

Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1,3-diona i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-oktene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1c. T.t.: 239-241 °C (dietileter).

Primjer 76

2-[4-(3-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70002897)

Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-oksalamne kiseline (Primjer 32 e) i 4-(3-fluor-benzil)-piperidina u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1c. T.t.: 215-217 °C (dietileter).

Primjer 77

N-(2,3-diokso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-acetamid (70002570)

Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1H-indol-2,3-diona [Helv. Chim-Acta 19,1327. (1936)] i [4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-okso-oktene kiseline (Primjer 1b) u skladu s postupkom opisanom u Primjeru 1c. T.t. : 205-206 °C (dietileter).

Primjer 78**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(2,3-diokso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-okso-acetamid (45 70002616)**

Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1H-indol-2,3-diona [Helv. Chim. Acta 19,1327. (1936)] i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 234-236 °C (dietileter).

Primjer 79**2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid (45 80002201)**

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 70b) i 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.; >280 °C (dietileter).

Primjer 80**2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-1,2,3,4-tetrahidro-kvinolin-6-il)-acetamid (45 80002221)**

Imenovani spoj se proizvodi od [4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-okso-octene kiseline (Primjer 70b) i 6-amino-3,4-dihidro-1H-kvinolin-2-one [J.Chem.Soc., 183 (1969)] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T.t.: 209-213 °C (voda).

Primjer 81**2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70001655)****81a) 2-klor-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid**

Uz miješanje otopine od 1.5 g (10 mmol) 6-amino-3H-benzoksazol-2-one i 3.4 ml (24 mmol) trietilamina u 90 ml kloroforma doda se kap po kap 2 ml (24 mmol) kloracetil klorida u 20 ml kloroforma, na temperaturi ispod 10 °C, i reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz 10 h. Reakcijska smjesa se koncentrira a u ostatak se doda 100 ml 8 % otopine natrij hidrogen karbonata. Precipitirani produkt se odfiltrira, i ispere s vodom da se dobije 1.76 g (78 %) imenovanog spoja. T.t.: 209-213 °C (voda).

81b) 2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-bejnzoksazol-6-il)-acetamid

Smjesu od 0.91 g (4 mmol) 2-klor-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamida, 0.7 g (4 mmol) kalij jodida, 1.2 ml (8 mmol) trietilamina, 0.7 g (3 mmol) 4-(4-fluor-benzil)-piperidin hidroklorida i 50 ml acetonitrila dovede se do refluksa kroz 20 sati. Reakcijska smjesa se koncentrira a u ostatak se doda 30 ml vode i 30 ml kloroforma. Organski sloj se odvoji a vodena faza se tri puta ekstrahira s po 10 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi se osuše iznad natrij sulfata, koncentriraju se a ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 kao adsorbenta (Merck) i kloroform : metanol » 97 : 3 kao eluenta da se dobije 0.3 g (26 %) imenovanog spoja. T.t.: 232-234 °C (dietileter).

Primjer 82**2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzoksazol-6-il)-acetamid hidroklorid (45 70002909)**

Uz miješanje u suspenciju od 1.5 g (3.9 mmol) 2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzoksazol-6-il)-acetamida Primjer 81 b) u 40 ml dietil etera doda se 4 ml 2.5 N klorovodične kiseline u etil acetat. Smjesa se miješa 1 sat na sobnoj temperaturi, kristali se odfiltriraju i isperu s dietileterom da se dobije 1.64 g (100%) imenovanog spoja. T.t.: 210-216 °C (dec.) (dietileter).

Primjer 83**5-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-one (45 70001863)****83a) 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]etanon**

Imenovani spoj se proizvodi od 4-(4-fluor-benzil)-piperidin i kloracetil klorid u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81 a. T.t.: 85-87 °C (voda).

83b) 5-(2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-1,3-dihidrorbenzimidazol-2-one

Imenovani spoj se proizvodi od 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona i 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b. T.t.: 249-251 °C (dietileter).

Primjer 84

6-{2-[4-(4-fluor-beazil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-3H-benzoksazol-2-one (45 70001944)

Imenovani spoj se proizvodi od 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b a. T.t.: 202-295 °C (dietileter).

Primjer 85

1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-(1H-indazol-5-il-amino)-etanon (45 170001843)

Imenovani spoj se proizvodi od 5-aminoindazola (Aldrich) i 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b a. T.t. : 113-114 °C (dietileter).

Primjer 86

1-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-(1H-indazol-5-il-amino)-etanon (45 70001949)

86a) 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanon

Imenovani spoj se proizvodi od 4-benzil-piperidina i kloracetil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b a. T.t.: 42-47 °C.

86b) 1-(4-benzil-giperidin-1-il)-2-(1H-indazol-5-il-amino)-etanon

Imenovani spoj se proizvodi od 5-aminoindazola i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona u skladu s postupkom opisanim u primjeru 81b. T.t.: 153-155 °C (dietileter).

Primjer 87

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazine-7-il-amno)-etanon (45 70002015)

Imenovani spoj se proizvodi od 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one i 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b. T.t.: 156-161 °C (dietileter).

Primjer 88

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il-amino)-etanon (45 70002104)

Imenovani spoj se proizvodi od 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 86a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b a. T.t.: 172-175 °C (dietileter).

Primjer 89

1-[4-(4-fluor-benpil)-piperidin-1-il]-2-(1H-indazol-6-il-amino))-etanon (45 70001817)

Imenovani spoj se proizvodi od 6-aminoindazola i 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b a. T.t.: 118-183 °C (dietileter).

Primjer 90

1-(4-benzil-piperldin-1-il)-2-(1H-indazol-e-il-amino)-etanon (45 70001950)

Imenovani spoj se proizvodi od 6-aminoindazola i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 86a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b a. T.t.: 179-182 °C (dietileter).

Primjer 91**1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazine-6-il-amino)-etanon (45 70002176)**

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one i 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b a. T.t.: 220-223 °C (dietileter).

Primjer 92**N-(4-(2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-fenil)-metansulfonamid (45 70002491)**

Smjesa od 1.08 g (4 mmol) 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a), 1.5 g (8 mmol) metansulfonske kiseline-(4-amino-anilida), 0.68 g (4-mmol) kalij jodida, 1.2 ml (8 mmol) trietilamina i 40 ml toluena dovede se do refluksa kroz 3 sata. Reakcijska smjesa se koncentrira a u ostatak se doda 30 ml vode i 30 ml kloroforma. Organski sloj se odvoji a vodena faza se tri puta ekstrahira s po 10 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi se osuše iznad natrij sulfata. Koncentrirani dio i ostatak se purificiraju kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 adsorbentom (Merck) i kloroform:metanol = 99:1 kao eluentom da se dobije 0.96 g (57 %) imenovanog spoja. T.t. : 177-181 °C (diizopropileter).

Primjer 93**1-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il-amino)-etanol (45 70003033)**

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3H-benzotiazol-2-one i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 86a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92 a. T.t.: 196-199 °C (dietileter).

Primjer 94**1-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-2-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il--amino)-etanon (45 70003072)****94a) 2-klor-1-(4-pp-toliloksi-piperidin-1-il)-etanon**

Imenovani spoj se proizvodi od 4-p-toliloksi-piperidina i kloracetil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81a. T.t.: ulje.

94b) 1-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-2-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il-amino)-etanon

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3H-benzotiazol-2-ona i 2-klor-1-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-etanona u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 189-191 °C (dietileter).

Primjer 95**2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-2-(3-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il-amino)-etanon (45 70003118)**

Imenovani spoj se proizvodi od 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one i 2-klor-1-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 94a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t. : 223-224 °C (dietileter).

Primjer 96**1-[4-(4-fluor-piperidin-1-il)-2-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il-amino)-etanon (45 70003032)**

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3H-benzotiazol-2-one i 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 149-155 °C (dietileter).

Primjer 97**5-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-(2-okso-etilamino)}-1,3-dihidro-indoli-2-one (45 70002509)**

Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one i 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 161-164 °C (dietileter).

Primjer 98**5-(2-[4-(4-benzil)-piperidin-1-il]-2-(2-okso-etilamino)-1,3-dihidro-indol-2-one (45 70002642)**

- 5 Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 86a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t. : 155-160 °C (dietileter).

Primjer 99**10 6-(2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-3H-benzoksazol-2-one hidroklorid (45 70002862)**

Imenovani spoj se proizvodi od 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-oksoetilamino}-3H-benzoksazol-2-one (Primjer 84) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 82. T.t.: 180-210 °C (dec.)(etil acetata).

15 Primjer 100**5-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-etilamino]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one (45 70002223)**

- 20 Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 86a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b. T.t.: 237-238 °C (dietileter).

Primjer 101**25 5-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-etilamino]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one: hidroklorid (45 70002907)**

- Imenovani spoj se proizvodi od 5-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-etilamino]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one (Primjer 100) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 82. T.t.: 215-230 °C (dec.)(etil acetat).

Primjer 102**30 5-{2[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamin}-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one hidroklorid (45 70002908)**

- Imenovani spoj se proizvodi od 5-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino}-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one (Primjer 83b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 82. T.t.: 217-229 °C (dec) (etil acetat).

35 Primjer 103**N-4-{2[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-fenil)-metansulfonamid (45 70002955)**

- 40 103a) 2-klor-1-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-etanon
Imenovani spoj se proizvodi od 4-(4-metil-benzil)-piperidina i kloracetil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81a. T.t.: ulje.

45 103b) N-4-{2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino]-fenil) -metansulfonamid

- Imenovani spoj se proizvodi od 2-klor-1-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-etanona i metansulfonske kiseline-(4-aminoanilid) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 133-135 °C (diizopropileter).

Primjer 104**50 6-{2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-3H-benzoksazol-2-one (45 70002956)**

- Imenovani spoj se proizvodi od 2-klor-1-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 103a) i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 212-215 °C (metanol).

55 Primjer 105**7-{2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilantino}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one (45 70003022)**

- 60 Imenovani spoj se proizvodi od 2-klor-1-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 103a) i 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 206-208 °C (etanol).

Primjer 106**6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-etilamino]-3H-benzoksazol-2-one (45 70002530)**

- 5 Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3H-benzoksazol-2-one i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 86a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81b. T.t.: 204-206 °C (dietileter).

Primjer 107

10 **6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-etilamino]-3,4-dihidro-1H-kvinolin-2-one (45 70003105)**

Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3,4-dihidro-1H-kvinolin-2-one i 2-klor-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 86a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 184-187 °C (etanol).

15 **Primjer 108**

6-{2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino}-3H-benzoksazol-2-one (45 70003134)

108a) 2-klor-1-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-etanon

- 20 Imenovani spoj se proizvodi od 4-(4-klor-fenoksi)-piperidin hidroklorida (Primjer 18s) i kloracetil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81a. T.t.: ulje.

108b) 6-(2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-3H-benzoksazol-2-one

- 25 Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3H-benzoksazol-2-one i 2-klor-1-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-etanona u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 180-183 °C (dietileter).

Primjer 109**6-(2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-3,4-dihidro-1H-kvinolin-2-one (45 70003135)**

- 30 Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3,4-dihidro-kvinolin-2-one i 2-klor-1-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 108a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 248-251 °C (dietileter).

Primjer 110

35 **5-{2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino}-1,3-dihidro-benzomidazol-2-one (45 70003137)**

Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one i 2-klor-1-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 108a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 201-205 °C (dietileter).

40

Primjer 111**6-{2-[4-(4-fluor-fenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino}-3,4-dihidro-1H-kvinolin-2-one (45 70003136)**

- 45 Imenovani spoj se proizvodi od 6-amino-3,4-dihidro-kvinolin-2-one i 2-klor-1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etanona (Primjer 83a) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 197-200 °C (etil alkohol).

Primjer 112

50 **6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-1-metil-2-okso-etilamino]-3H-benzoksazol-2-one (45 70002184)**

112a) 1-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-brom-propan-1-on

Imenovani spoj se proizvodi od 4-benzil-piperidina i 2-brom-propionil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81a. T.t.: ulje.

55

112b) 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-1-metil-2-okso-etilamino]-3H-benzoksazol-2-one

Smjesa od 1.03 g (3.33 mmol) 1-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-brom-propan-1-one, 0.5 g (3.33 mmol) 6-amino-3H-benzoksazol-2-one, 1.0 g (7.2 mmol) kalij karbonata i 15 ml dimetilformamida dovede se do refluksa kroz 5 sati. Reakcijska smjesa se filtrira a filtrat se koncentrira. Ostatak se purificira kolonskom kromatografijom upotrebom Kieselgel 60 adsorbenta (Merck) i heksan : etil acetat = 4:1 kao eluenta da se dobije 0.46 g (36.5%) imenovanog spoja. T.t.: 91 °C (heksan).

60

Primjer 113**2-(3-benzil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-8-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70002703)**

- 5 Imenovani spoj se proizvodi od N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oksalamne kiseline (Primjer 62b) i 3-benzil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktan [WO 20132179] u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 1c. T.t.: 197.5-200 °C (dietileter).

Primjer 114**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-5-il)acetamid (45 70001830)**

Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-3H-benzoksazol-2-one i (4-benzil-piperidin-1-il)-okso-octene kiseline (Primjer 5b) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 2. T.t.: 187.5-190 °C (voda).

Primjer 115**2-E4-(4-hidroksi-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (45 70003208)**

- 20 Imenovani spoj se proizvodi od 2-[4-(4-metoksi-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid (Primjer 71) u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 121. T.t.: 235-239 °C (dietileter).

Primjer 116**7-(2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino)-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one (45 70003085)**

- 25 Imenovani spoj se proizvodi od 2-kor-1-[4-(4-klor-fenoksi-piperidin-1-il)-etanona (Primjer 108) i 7-amino-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 207-210 °C (metanol).

Primjer 117**6-[2-okso-2-(4-fenoksi-piperidin-1-il)etilamino]-3-H-benzoksazol-2-one (45 70003156)**

117a) 2-klor-1-(4-fenoksi-piperidin-1-il)-etanon

- 35 Imenovani spoj se proizvodi od 4-fenoksi-piperidina i kloracetil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81a. T.t.: ulje.

117b) 6-[2-okso-2-(4-fenoksi-piperidin-1-il)etilamino]-3H-benzoksazol-2-one

- 40 Imenovani spoj se proizvodi od 2-klor-1-(4-fenoksi)-piperidin-1-il]-etanona i 6-amino-3H-benzoksazol-2-one u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 92. T.t.: 220-223 °C (dietileter).

Primjer 118**2-4-benzil-piperidin-1-il)-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid (45 70001712)****118a) 2-klor-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid**

- 45 Imenovani spoj se proizvodi od 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-one i kloracetil klorida u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 81a. T.t.: 166-170 °C (voda).

118b) 2-(4-benzil-piperidin-il)-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamid

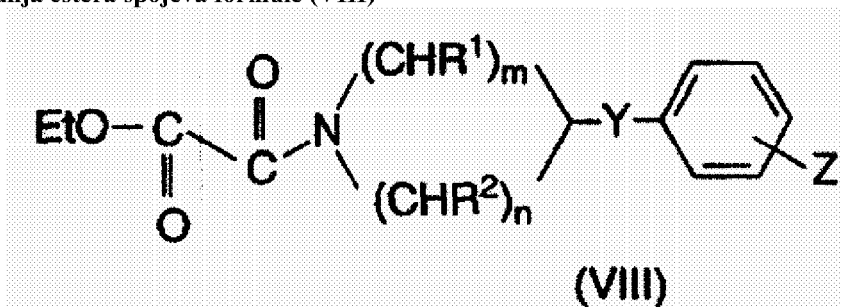
- 50 Smjesa 0.9 g (4 mmol) 2-klor-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida, 0.7 g (4 mmol) kalij jodida, 0.6 g (4 mmol) trietilamina, 0.53 ml (3 mmol) 4-benzil-piperidina i 50 ml acetonitrila dovede se do refluksa kroz 20 sati. Reakcijska smjesa se koncentrira a u ostatak se doda 30 ml vode i 30 ml kloroforma. Organski sloj se odvoji a vodena faza se triput ekstrahira s po 10 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi se osuše iznad natrij sulfata, koncentriraju se a ostatak se tretira s dietileterom a precipitirani kristali se odfiltriraju da se dobije 0.7 g (64 %) imenovanog spoja. T.t.: 176-180 °C (dietileter).

Primjer 119**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(4-metoksi-fenil)-acetamid (45 70002794)**

- 60 Imenovani spoj se proizvodi od 2-klor-N-(4-metoksi-fenil)-acetamida [J.Heterocycl.Chem., 3J2,1429. (1995)] i 4-benzil-piperidina u skladu s postupkom opisanim u Primjeru 118b. T.t.: 81-83 °C (heksan).

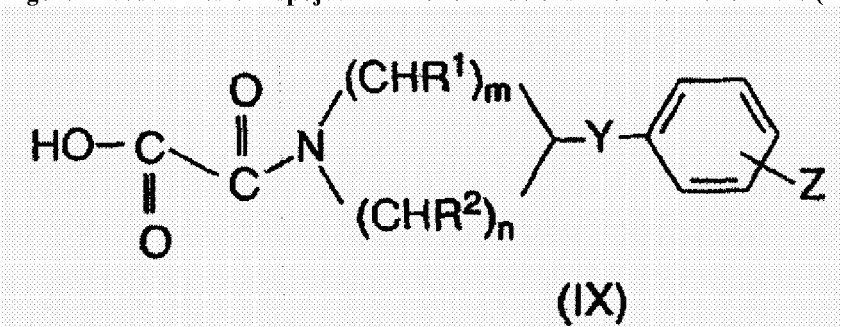
Primjer 120**2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(4-hidroksi-fenil)-acetamid (45 70002863)**

Uz miješanje otopini od 0.68 g (2 mmol) 2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(4-metoksi-fenil)-acetamida (Primjer 119) i u 30 ml diklormetana doda se na -20 °C kap po kap 0.95 ml (10 mmol) bor tribromida u 9 ml diklormetana, i reakcijska smjesa se na sobnoj temperaturi miješa 10 sati. Reakcijska smjesa se koncentrira. Potom se u smjesu doda 30 ml 8% otopina natrij hidrogenkarbonata i 20 ml kloroforma. Odvoji se organski sloj a vodena faza se tri puta ekstrahira s po 20 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi se osuše iznad natrij sulfata, koncentrira se, a ostatak se purificira kolonskom kromatografijom Upotrebom Kieselgel 60 kao adsorbentom (Merck) i kloroform : metanol =9:1 kao eluentom da bi se dobilo 0.4 g (62 %) imenovanog spoja. T.t.: 66-70 °C (heksan).

Primjer 121**Faza (1)t Proizvodnja estera spojeva formule (VIII)**

gdje R¹, R², m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je navedeno za formulu (I).

0.1 mmol sekundarnih amina formule (III) - gdje R¹, R², m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je navedeno za formulu (I) - otopi se u 0.4 ml. CH₂Cl₂. U otopinu se doda čvrste-podupiruće baze 2.5 (diizopropilaminometilpolistiren, 3 mmol/g, Fluka, kat.br.: 38343) (83 mg) i 11.2 μL etil oksalilklorida. Smjesa se snažno trese kroz 2 sata na 40 °C. Gusta otopina se odfiltrira, a smola se ispere 3 puta s CH₂Cl₂. Filtrat se koncentrira u vakuumu. (prinos: ~100%)

Faza (2) : Hidroliza gore navedenih estera spojeva na monoamide oksalne kiseline formule (IX)

gdje R¹, R², m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je navedeno za formulu (I).

Gore dobiveni esteri spojeva formule (VIII) rastope se u 0.8 ml etanola doda im se 120 mg jake bazne smole za izmjenjivanje (DOWEX-2X8-100) u OH" obliku. Smjesa se snažno trese kroz 16 sati na 60°C, potom se otapalo odfiltrira. Smola se triput ispere s etanolom. Smola se potom suspendira u 0.8 ml etil acetata, doda se 0.8 ml 1.5 M HCl/ etil acetat i smjesa se snažno trese kroz 3 sata na sobnoj tempearturi. Smola se odfiltrira, ispere s etil acetatom a filtrat se koncentrira u vakuumu. (prinos: ~100%)

Faza (3): Spajanje

Gore dobiveni monoamidi oksalne kiseline formule (IX) se rastope u 2 ml CH₂Cl₂ /DMF 1:25. 0,125 mmol amina formule (V) - gdje V i U imaju značenje kao što je dato u formuli (I) - i doda se u smjesu 0.25 mmol 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilkarbodiimida (EDC) uz snažno mućkanje kroz 12 sati. Smjesa se razrijedi s 2ml CH₂Cl₂/ i tri puta ekstrahira s po 4 ml vode. Čvrsti nosač 4-benziloksibenzaldehid (200 mg, 3 mmol/g, Novabiochem, Kat.br.: 01-64-0182) doda se u organsku otopini i smjesa se snažno mućka kroz 2 sata na 40 °C. Smola se odfiltrira a filtrat se koncentrira na prinos kao finalnog produkta formule (I) - gdje X znači -CO-skupinu a R¹, R², Y, 2, U, V, n i m su kao što je definirano gore.

Primjer 122

Karakterizacija i metode purifikacije

Spojevi prezentiranog izuma se karakterizirani visokotlačnom tekućinskom kromatografijom spojenom na selektivni maseni detektor (LC/MS) upotrebom HP 1100 Binary Gradient sistemom kromatografije s Microplate Sampler (Agilent, Waldbronn), koji se kontrolira ChemStation serverom. HP diode array detektor koristi se na acquire uv spektru na 225 i 240 nm. Svi pokusi su izvedeni upotrebom HP MSD (Agilent, Waldbronn) single quadruple spektrometrom opremljenim s izvorom elektrosprej ionizacije za određivanje strukture.

Sintetizirani produkti se rastope u 1 ml DMSO (Aldrich, Germany). 100 µl svake otopine razrijedi se s DMSO do volumena 1000 µl. Analitički kromatografski eksperimenti izvode se na Discovery RP C-16 Amide, 5 cmX 4.6 mmX 5 µm kolonom od Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) s brzinom protjecanja od 1 ml/minutu za kvalifikaciju. Dobiveni spojevi karakteriziraju se prema njihovoj k' vrijednosti (čistoća, faktor kapaciteta), k' faktori su izračunati slijedećom formulom:

$$k' = (t_R - t_0) / t_0$$

gdje je k' = faktor kapaciteta, t_R = vrijeme retencije, t₀ = vrijeme retencije eluenta.

Eluent A je voda koja sadržava 0.1 % trifluoroctene kiseline (TFA) (Sigma, Germany), eluent B je 95% acetonitril (Merk, Njemačka) sadržava 0.1% TFA i 5% A eluenta. Koristi se gradient elucija, polazi se s 100% A eluenta i napreduje prema 100% B eluenta u razdoblju od 5 minuta.

Semipreparat ivna separacija spojeva prezentiranog i žurna čistoća ispod 85%- izvodi se upotrebom istog visokotlačnog kromatografskog sustava. Separacija se izvodi na Discovery RP C-16 Amide, 20 cm X 10 mm X 5 µm semipreparativnom kolonom od Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) s vremenom protjecanja od 3 ml/minuti. Sakupljena frakcija se bazira na masenoj selektivnoj separaciji. Koristi se gradient elucija, polazi se od 80% A eluenta i napreduje do 65% B eluenta u razdoblju od 35 minuta za one spojeve gdje je faktor kapaciteta više od 2.5. Gradient elucija se mijenja, polazi od 100% A eluenta i napreduje do 55% B eluenta u 30 minuta za one spojeve gdje je faktor kapaciteta manji od 2.5. Sakupljene frakcije se kvalificiraju gore detaljno navedenim analitičkim metodama a otapalo se evaporira sa Speed Vac (Savant, USA).

Spojevi proizvedeni kao što je opisano u Primjeru 121 prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3

Spojevi formule (I) proizvedeni kao što je opisano u Primjeru 121 gdje x znači -CO- skupinu, -(CHR¹)_m- i -(CHR²)_n- su -CH₂-CH₂-skupine; U i V zajedno formiraju bi valentnu skupinu a Y i Z su kao što je navedeno dolje;

Br.	V + U	Y	Z	MW _c	MW _f	k'
1.	3-4-N=N-NH-	-CH ₂ -	4-F-	381.411	382.1	3.387
2.	3-4-NH-CO-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	392.459	393.1	3.386
3.	3-4-O-CH ₂ -CO-NH	-CH ₂ -	4-Cl-	427.888	428.5	3.691
4.	3-4-N=N-NH	-CH ₂ -	4-Cl-	397.866	398.5	3.592
5.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	425.916	426.6	3.679
6.	3-4-CH=N-NH-	-O-	4-CH ₃ -	378.432	379.5	3.385
7.	3-4-CH=CH-NH-	-O-	4-CH ₃ -	377.444	378.5	3.55
8.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-O-	4-CH ₃ -	407.47	408.5	3.366
9.	3-4-CH-CH-NH-	-CH ₂ -	4-F-	379.435	380.1	3.645
10.	3-4-NH-CO-O-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	393.443	394.5	3.588
11.	3-4-CH=N-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	376.46	377.5	3.631
12.	3-4-CH=CH-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	375.472	376.5	3.78
13.	3-4-N=N-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	377.448	378.5	3.533
14.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	405.498	406.5	3.612
15.	3-4-NH-CO-O-	-O-	4-Cl-	415.833	416.4	3.48
16.	3-4-O-CH ₂ -CO-NH-	-O-	4-Cl-	429.86	430.5	3.516
17.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -	4-F-	409.461	410.6	3.47
18.	3-4-CH=N-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	396.878	397.4	3.697
19.	3-4-CH=CH-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	395.89	396.5	3.839
20.	3-4-CH=N-NH-	-O-	4-Cl-	398.85	399.5	3.523
21.	3-4-CH=CH-NH-	-O-	4-Cl-	387.862	398.3	3.679

22.	3-4-N=N-NH-	-O-	4-Cl-	399.838	400.6	3.422
23.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-O-	4-Cl-	427.888	428.5	3.504
24.	3-4-N-N-NH-	-O-	4-CH ₃ -	379.42	380.1	3.281
25.	3-4-NH-CO-O-	CH ₃ -N<	4-Cl-	428.876	429.5	2.37
26.	3-4-NH-CO-NH	CH ₃ -N<	4-Cl-	427.892	428.6	2.179
27.	3-4-N=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	411.893	412.5	1.811
28.	3-4-O-CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	442.903	443.5	2.39
29.	3-4-CH=N-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	411.893	412.5	2.359
30.	3-4-N=N-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	412.881	413.5	2.295
31.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	440.931	441.5	2.382
32.	3-4-NH-CO-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	455.902	456.5	2.161
33.	3-4-S-CO-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	409.52	410.5	3.693
34.	3-4-S-CO-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	429.93	430.4	3.751
35.	3-4-NH-CS-NH-	-O-	4-CH ₃ -	410.5	411.5	3.155
36.	3-4-S-CO-NH-	-O-	4-CH ₃ -	411.49	412.5	3.462
37.	3-4-NH-CS-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	443.96	444.5	2.250
38.	3-4-S-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	444.95	445.5	2.55
39.	3-4-NH-CO-O-	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	411.433	412.5	3.56
40.	3-4-N=CH-NH-	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	394.45	395.5	3.028
41.	3-4-O-CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	425.46	426.5	3.629
42.	3-4-CH=N-NH	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	394.45	395.5	3.609
43.	3-4-N=N-NH-	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	395.438	396.5	3.517
44.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	423.488	424.5	3.591
45.	3-4-NH-CS-NH-	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	426.52	427.5	3.448
46.	3-4-S-CO-NH-	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	427.51	428.5	3.721
47.	3-4-NH-CO-O-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	408.458	409.5	2.244
48.	3-4-N=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	391.475	392.5	1.711
49.	3-4-O-CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	422.485	423.5	2.264
50.	3-4-CH=N-NH	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	391.475	392.5	2.237
51.	3-4-N-N-NH	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	392.463	393.5	2.165
52.	3-4-NH-C(CH ₃)=N-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	405.502	406.5	1.813
53.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	420.513	421.6	2.265
54.	3-4-NH-CS-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	423.55	424.5	2.149
55.	3-4-S-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	424.53	425.5	2.439
56.	3-4-NH-CS-NH-	-CH ₂ -	4-F-	412.5	413.5	3.376
57.	3-4-S-CO-NH-	-CH ₂ -	4-F-	413.5	414.5	3.562
58.	3-4-NH-CS-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	428.95	429.4	3.477
59.	3-4-S-CO-NH-	-O-	4-Cl-	431.91	432.4	3.582
60.	3-4-CH=CH-NH	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-	393.462	394.5	3.74
61.	3-4-CH=CH-NH	CH ₃ -N<	4-Cl-	410.905	411.5	2.502
62.	3-4-NH-CO-O-	-CH ₂ -N(CH ₃)-	H-	408.458	409.4	1.882
63.	3-4-O-CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -N(CH ₃)-	H-	422.485	423.5	1.925
64.	3-4-CH=CH-NH-	-CH ₂ -N(CH ₃)-	H-	390.487	391.4	1.945
65.	3-4-NH-CS-NH-	-CH ₂ -N(CH ₃)-	H-	423.535	424.5	1.834
66.	3-4-S-CO-NH-	-CH ₂ -N(CH ₃)-	H-	424.519	425.5	2.108
67.	3-4-NH-CO-O-	CH ₃ -N<	4-Br-	473.327	474.3	2.404
68.	3-4-NH-CO-NH	CH ₃ -N<	4-Br-	472.343	473.4	2.218
69.	3-4-N=CH-NH	CH ₃ -N<	4-Br-	456.344	457.4	1.839
70.	3-4-O-CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	487.354	488.4	2.428
71.	3-4-CH=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	455.356	456.4	2.539
72.	3-4-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	485.382	486.4	2.429

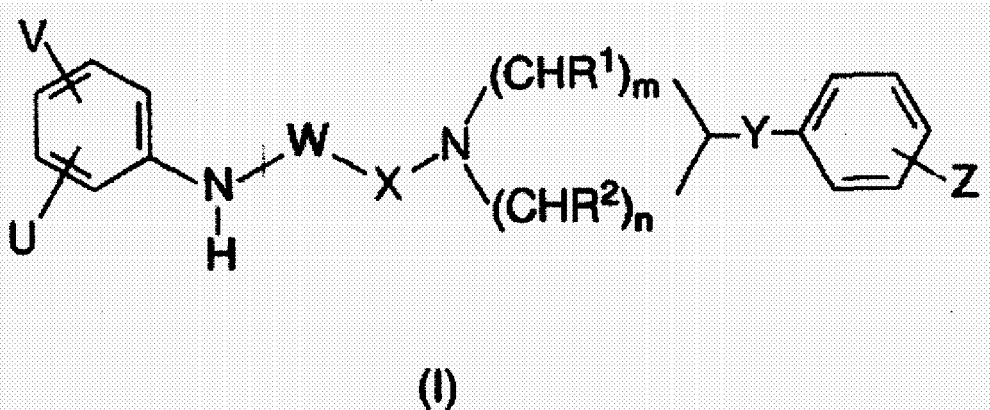
Primjer 123

Proizvodnja farmaceutskih sastava:

- 5 **a) Tablete:**
0.01-50% aktivne tvari formule I, 15-50% laktoze, 15-50% krumpirovog škroba, 5-15% polivinil pirolidona, 1-5% talka, 0.01-3% magnezij stearata, 1-3% koloidnog silicij dioksida i 2-7% ultraamilopectina pomiješa se, potom se granulira vlažnom granulacijom i preša u tablete.
- 10 **b) Dražeje, filmom obložene tablete:**
Tablete izrađene u skladu s gore opisanim su obložene slojem koji sadržava entero- ili gastro-topivi film, ili od šećera ili talka. Dražeje su ugladene smjesom pčelinjeg voska ili karnuba voskom.
- 15 **c) Kapsule:**
0.01-50% aktivne tvari formule I, 1-5% natrij lauril sulfata, 15-50% škroba, 15-50% laktoze, 1-3% koloidnog silicij dioksida i 0.01-3% magnezij stearata se temeljito izmiješa, smjesa se protisne kroz rešetko i puni u čvrste želatinizne kapsule.
- 20 **d) Suspenzije:**
Sastojci: 0.01-15% aktivne tvari formule I, 0.1-2% natrij hidroksida, 0.1-3% limunske kiseline, 0.05-0.2% nipagina (natrij metil 4-hidroksibenzoat), 0.005-0.02% nipasola, 0.01-0.5% karbopola (poliakrilna kislina), 0.1-5% 96% etanol, 0.1-1% arome, 20-70% sorbitola (70% vodena otopina) i 30-50% destilirane vode.
- 25 U otopinu nipagina i limunske kiseline i 20 ml destilirane vode, doda se karbopol u malim obrocima uz snažno miješanje, i otopina se ostavi stajati 10-12 sati. Potom natrij hidroksid u 1 ml destilirane vode, vodena otopine sorbitola i na kraju se doda etanolna aroma maline uz miješanje. U taj nosač se doda aktivna tvar u malim obrocima i suspendira s imerzionim homogeni zatorom. Na kraj u se suspenzija puni i odabrani volumen s destiliranom vodom a suspenzija sirupa se propusti kroz koloidni mlin.
- 30 **e) Supozitoriji**
Za svaki supozitorij se temeljito miješa 0.01-15% aktivne tvari formule I i 1-20% laktoze, potom 50-95% adepa po supozitoriju (na primjer Witepsol 4) se zagrije, ohladi na 35 °C i smjesa aktivne tvari i laktoze se miješa u homogenizatoru. Dobivena smjesa se modelira zahtijevani oblik i ohladi.
- 35 **f) Liofilizirani prašak u ampulama:**
5% otopina manitola ili laktoze se izradi s bidestiliranom vodom za injekcije, i otopina se filtrira tako da se dobije sterilna otopina. 0.01-5% otopina aktivne tvari formule I se izradi s bidestiliranom vodom za injekcije, i ta otopina se filtrira tako da se dobije sterilna otopina. Te dvije otopine se pomiješaju u aseptičkim uvjetima/ pune po 1 ml u ampule, sadržaj ampula se liofilizira, i ampule se zatvaraju pod dušikom. Sadržaj ampula se prije aplikacije rastopi u sterilnoj vodi ili 0.9% (fiziološkoj) sterilnoj otopini natrij klorida.
- 40

PATENTNI ZAHTJEVI

- 45 1. Novi derivati amida karboksilne kiseline formule (I)



naznačeni time, da

su i $-(CHR^1)_m$ - i $-(CHR^2)_n$ - CH_2 - CH_2 -skupina,

susjedne V i U skupine zajedno formiraju i s jednim ili više identičnih ili različitih dodatnih hetero atoma i -CH=i ili -CH₂-skupinama po izboru supstituirani 4-7 člani homo- ili heterociklični prsten, preferirano morfolin, pirol, pirolidin, okso- ili tiokso-pirolidin, pirazol, pirazolidin, imidazol, imidazolidin, okso- ili tiokso-imidazol ili imidazolidin, 1,4-oksazin, oksazol, oksazolidin, okso- ili tiokso-oksazolidin, ili 3-okso-1,4-oksazin prsten,

X je -CO-skupina,

W je -CO-, -CH₂- ili -CH(-alkil)-skupina - gdje alkil je C₁-C₄ alkil skupina,

Y je atom kisika, također C₁-C₄ alkilen, C₂-C₄ alkinilen, cikloalkilen,; aminokarbonil, -NH-, -N(alkil)-, -CH₂O-, CH(OH)-, -OCH₂-skupina, -gdje alkil je C₁-C₄ alkil skupina,

Z je vodik ili atom halogena, nitro, amino, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ alkoksi, ciano, trifluormetil, hidroksil ili karboksil skupina.

i optički antipodi ili racemati i/ili njihove farmaceutski prihvatljive soli formirane s kiselinama ili bazama.

2. Spojevi Zahtjeva 1, **naznačeni time**, da su i - (CHR¹)_m- i -(CHR²)_n-CH₂-CH₂-skupina, X označava -CO- skupinu, W znači -CH₂-skupinu, a V, U, Y i Z imaju značenje kao što je definirano za formulu (I).

3. Spojevi Zahtjeva 1, **naznačeni time**, da su i -(CHR¹)_m- i -(CHR²)_n-CH₂-CH₂-skupina, X i W znače -CO- skupine, a V, U, Y i Z imaju značenje kao što je definirano za formulu (I).

4. Jedan spoj iz i sljedeće skupine derivata amida karboksilne kiseline **naznačen time**, da pripada cilju Zahtjeva 1

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid,

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazpl-6-il)-acetamida,

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid,

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid,

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid,

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

5-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino}-1,3-dihidro-benzimidazol-2-one,

6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamino}-3H-benzoksazol-2-one,

2-[4-(4-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-il)-acetamid,

2-[4-(4-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(3-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid,

2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid,

2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazpl-6-il)-acetamid,

2-[4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-acetamid,

2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid,

2-[4-(4-klor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamid,

6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-etilamino]-3H-benzoksazol-2-one,

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)-2-okso-acetamid,

2-(4-benzil-piperidin-1-il)-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)-2-okso-acetamid,

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazpl-6-il)-acetamid,

2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid,

N-(2-merkaptio-3H-benzimidazol-5-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-2-okso-acetamid,

2-[4-(4-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(4-metoksi-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(3-metoksi-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(3-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(4-ciano-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(3-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

6-{2-[4-(4-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-etilamin}-3H-benzoksazol-2-one,

2-[4-(3,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-acetamid,

2-[4-(4-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-1,2,3,4-tetrahidro-kvinolin-6-il)-acetamid,

2-[4-(4-metilbenzil)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-acetamid,

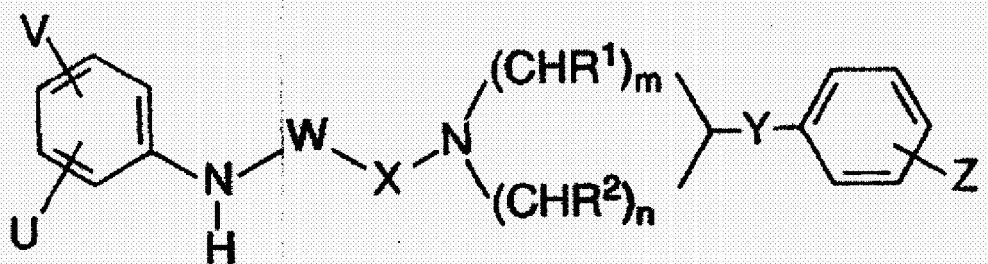
2-[4-(4-klor-fenoksi)-piperidin-1-il]-2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-acetamid,

2-okso-N-(2-okso-2,3-dihidro-benzoksazol-6-il)-2-(4-p-toliloksi-piperidin-1-il)-acetamid,

i/ili njihovi racemati, optički antipodi i/ili njihove farmaceutski prihvatljive soli s kiselinama ili bazama.

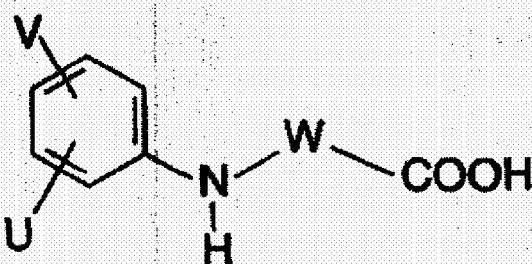
5. Farmaceutski sastavi koji imaju NR2B subtip NMDA antagonističkog učinka, **naznačeni time**, da obuhvaćaju biološki učinkovite doze derivata amida karboksilne kiseline formule (I) - gdje R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m su kao što je definirano u Zahtjevu 1 - i/ili njihove racemate, optičke antipode i/ili njihove farmaceutski prihvatljive soli formirane s kiselinama ili bazama kao aktivne tvari i nosače, punila i slično što se upotrebljava u farmaceutici.

6. Postupak sinteze derivata amida karboksilne kiseline formule (I)



(I)

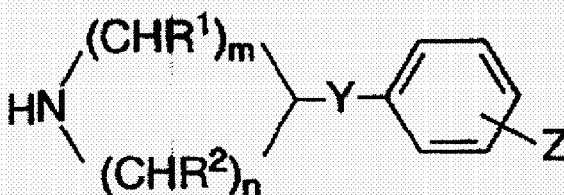
- gdje R^1 , R^2 , V, U, W, X, Y, Z, m i n su kao što je definirano u Zahtjevu 1 - i/ili njihovi racemati, optički antipodi i/ili- njihove farmaceutski prihvatljive soli formirane s kiselinama ili bazama kao aktivne tvari, **naznačene time**, da a.) reagira kao karboksilna kiselina formule (II)



(II)

5

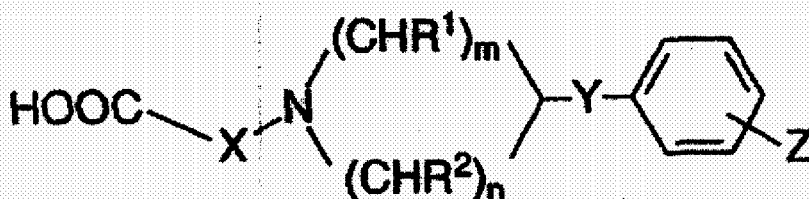
- gdje je značenje U, V i W dato za formulu (I) - ili njegov reaktivni derivat koji je reagirao s aminom formule (III)



(III)

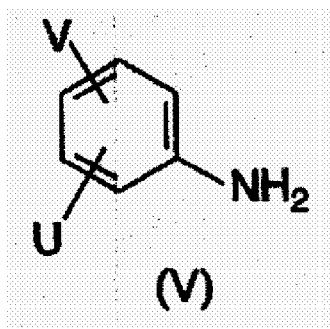
- gdje je značenje R^1 , R^2 , Y, Z, n i m kao što je prije dato za formulu (I) -, ili b) za proizvodnju spojeva formule (I) koja ima -CO-skupinu na mjestu W- gdje je značenje R^1 , R^2 , Y, Z, U, V, X, n i m su kao što je prije dato za formulu (I) - reagira kao karboksilna kiselina formule (IV)

10

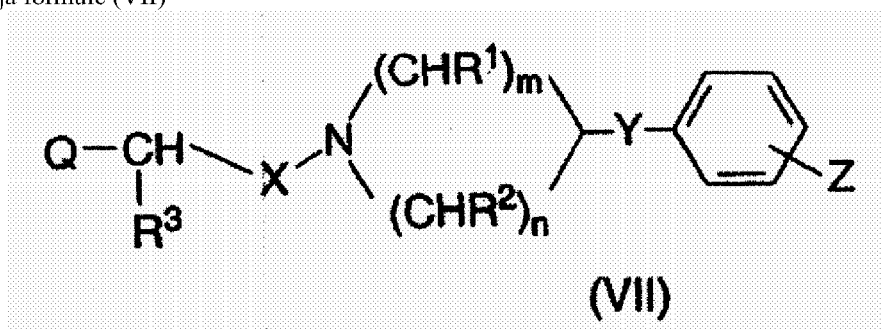


(IV)

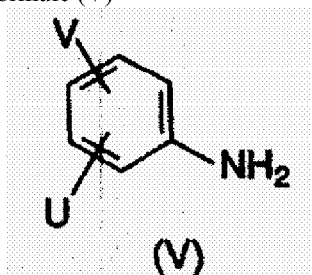
- gdje je značenje X, R^1 , R^2 , Y, Z, n i m kao što je opisano gore za formulu (I) - ili njihov reaktivni derivat koji s aminom formule (V)



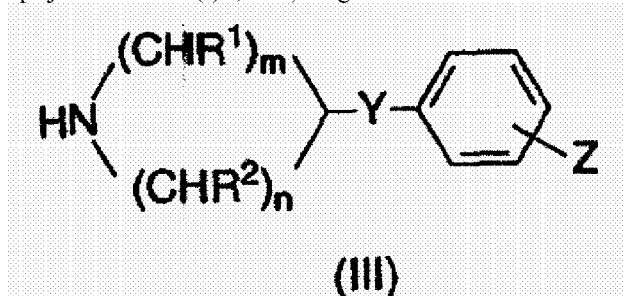
- gdje je značenje U i V kao što je dato za formulu (I) -, ili
 c) za proizvodnju spojeva formule (I) koji imaju -CH₂ - ili -CH(-alkil)-skupinu na mjestu W - gdje alkil je C₁-C₄ alkil skupina a značenje X, R¹, R², Y, Z, U, V, X, n i m je kao što je dato prije za formulu (I)- reagirali s halogenim derivatima spoja formule (VII)



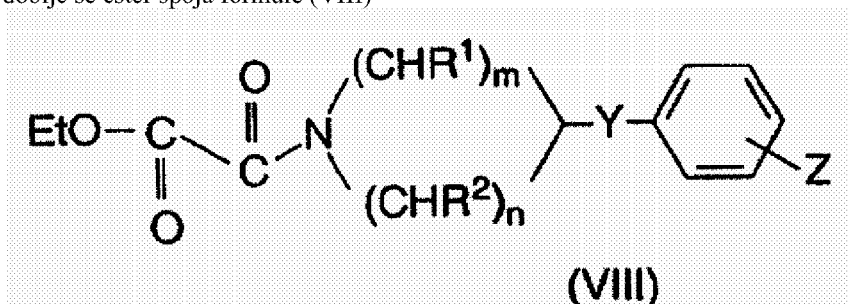
- gdje je značenje Q halogeni atom. R³ je vodikov atom ili C₁-C₄ alkil skupina i X, R¹, R², Y, Z, n i m su kao što je navedeno gore za formulu (I) -s aminom formule (V)



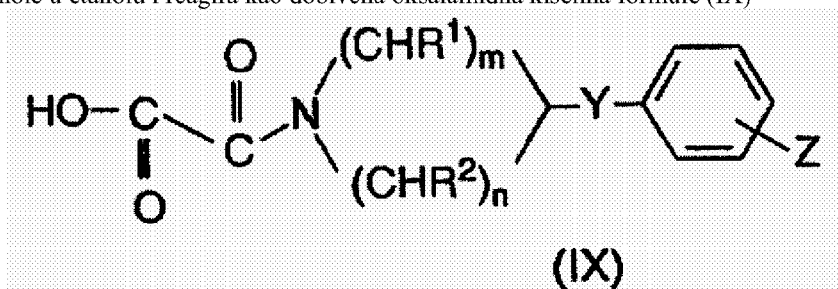
- gdje je značenje U i V dato prije za formulu (I) -, ili d) reagira kao sekundarni amin formule (III)



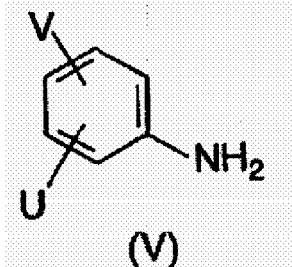
- gdje R¹, R², m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je dato za formulu (I)- s etil oksalilkloridom u prisutnosti čvrsto-poduprtih baza u diklormetanu, saponifikacijom dobije se ester spoja formule (VIII)



- gdje R¹, R², m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je dato za formulu (I) - s jakim bazičnim ionskim izmjenjivačem smole u etanolu i reagira kao dobivena oksalamidna kiselina formule (IX)



gdje R¹, R², m, n, Y i Z imaju isto značenje kao što je dato za formulu (I) s amidom formule (V)



- gdje značenje U i V je kao prije dato za formulu (I) - u smjesu diklormetan/ditnethylformamida u prisutnosti 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilkarbodiimid,

a dobiveni spojevi formule (I) - gdje R¹, R², Y, Z, U, V, X, W, n i m su definirani gore - u navedenom slučaju je transformirana u drugi spoj formule (I) uvođenjem drugih substituenata -i/ili modifikacijom i/ili odstranjivanjem postojećih, i/ili formiranjem soli s kiselinama i/ili oslobađanjem derivata amida karboksilne kiseline formule (I) iz dobivene kiseline dodavanjem soli tretiranjem s bazama i/ili derivata amida karboksilne kiseline formule (I) mogu se transformirati u soli tretiranjem s bazama i/ili su ponovnim otapanjem u njihove optičke antipode.

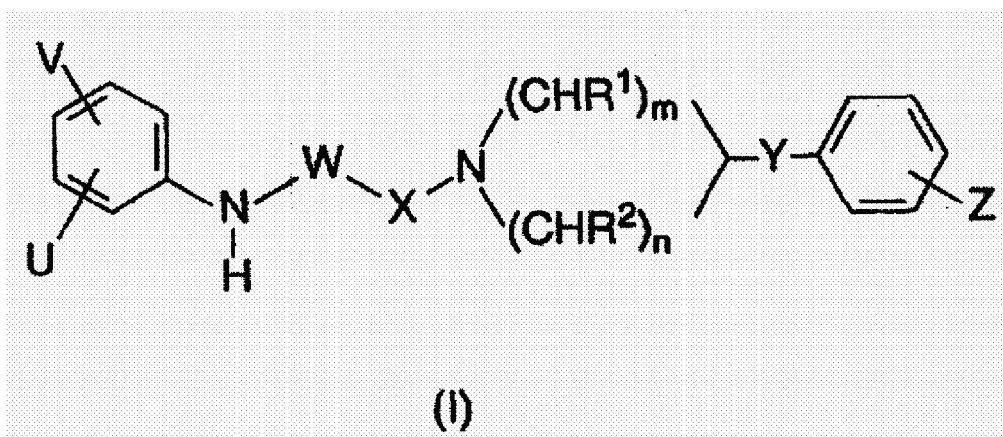
7. Postupak zahtjevan u Zahtjevu 15, **naznačen time**, da formiranje reaktivnih derivata karboksilne kiseline formule (II) i (IV) - gdje U, V, W, ili X, R¹, R², Y, Z, n, i m su dati za formulu (I) - koristeći O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronij heksafluorofosfat.

8. Postupak za proizvodnju farmaceutskih kompozicija koje imaju selektivni antagonistični učinak na NR2B podtip NMDA receptora, **naznačenog time**, da miješanjem derivata amida karboksilne kiseline formule (I) - gdje R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m i n su definirani u zahtjevu 1 -i/ili njihovi racemati, optički antipodi i/ili njihove prihvatljive soli formirane s kiselinama ili bazama s nosačima, punilima i sličnim što se upotrebljava u farmaceutici.

9. Postupak tretiranja i ublažavanja simptoma sljedećih bolesti sisavaca - uključujući ljude - traumatska oštećenja mozga ili ledne moždine, neurološka oštećenja povezana s virusom humane imunodeficijencije (HIV), amiotropne lateralne skleroze, tolerancije i/ili ovisnosti od tretiranja bolova opijatima, apstinencijski sindroma npr. kod alkohola, opijata ili kokaina, ishemičnih CNS smetnji, kroničnih neurodegenerativnih smetnji, kao što su Alzheimer-ova bolest, Parkinson-ova bolest, Huntington-ova bolest, bol i kronična bolna stanja, kao što su neuropatski bolovi ili bolovi povezani s karcinom, epilepsija, anksioznost, depresija, migrena, psihoza, mišićni spazam, demencija različitog podrijetla, hipoglikemija, degenerativne smetnje retine, glaukom, tinitus, gubitak sluha induciran aminoglikozidnim antibioticima označen aplikacijom učinkovite količine(a) derivata amida karboksilne kiseline formule (I) -gdje je značenje R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m i n su definirani kao u zahtjevu 1 -i/ili njihovi racemati, optički antipodi i/ili njihove prihvatljive soli formirane s kiselinama ili bazama s nosačima, punilima i sličnim što se upotrebljava u farmaceutici za tretiranje sisavaca.

SAŽETAK

Prezentirani izum se prvo odnosi na nove derivate amida karboksilne kiseline formule (I)



gdje su oba $-(CHR^1)_m$ - i $-(CHR^2)_n$ - CH_2-CH_2 -skupina,

susjedne V i U skupine zajedno formiraju i s jednim ili više identičnih ili različitih dodatnih hetero atoma i $-CH=$ i/ili $-CH_2$ -skupinama po izboru substituiranim 4-7 članim homo- ili heterociklični prstenom, preferirano morfolin, pirol, pirolidin, okso- ili tiokso-pirolidin, pirazol, pirazolidin, itnidazol, imidazolidin, okso- ili tiokso-imidazol ili imidazolidin, 1,4-oksazolin, oksazol, oksazolidin, okso- ili tiokso-oksazolidin, ili 3-okso-1,4-oksazin prsten,

X je $-CO$ -skupina,

W je $-CO-$, $-CH_2-$ ili $-CH(-alkil)$ -skupina - gdje je alkil C_1-C_4 alkil skupina,

Y je atom kisika, takoder C_1-C_4 alkilen, C_2-C_4 alkinilen, cikloalkilen, aminokarbonil, $-NH-$, $-N(alkil)-$, $-CH_2O-$, $CH(OH)-$, $-OCH_2-$ skupina, -gdje alkil je C_1-C_4 alkil skupina,

Z je vodik ili atom halogena, nitro, amino, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 alkoksi, cijano, trifluormetil, hidroksil ili karboksil skupina,

i optički antipodi ili racemati i/ili njihove farmaceutski prihvatljive soli formirane s kiselinama ili bazama i na farmaceutske sastave koji sadržavaju spojeve amida karboksilne kiseline formule (I) ili njihove optičke antipode ili racemate ili soli kao aktivne tvari.

Nadalje predmet izuma su postupci proizvodnje spojeva amida karboksilne kiseline formule (I), i farmaceutska proizvodnja lijekova koji sadržavaju u te spojeve kao i na postupak tretiranja s tim spojevima, što znači aplikaciju sisavcima - uključujući ljude - učinkovite količine/količina aktivnih tvari formule (I) prezentiranog izuma isto tako i lijekovi.

Novi derivati amida karboksilne kiseline formule (I) prezentiranog izuma su visoko učinkoviti i selektivni antagonisti NR2B receptora, i osim toga mnogi od spojeva su selektivni antagonisti NR2B podtipa NR2B receptora.