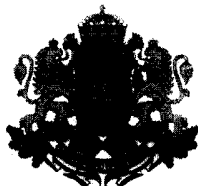


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 108592A

(51) C07D401/12 C07D413/12
C07D295/185 C07D407/12
C07D417/12 C07D451/02 A61K
31/445 A61P 25/28

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 108592

(22) Заявено на 20.02.2004

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 0103055 (32) 24.07.2001 (33) HU
0202213 10.07.2002 HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 | 31.03.2005

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR
RT., ., H-1103 BUDAPEST, GYOEMROEI UT
19-21 (HU);

(72) Изобретател(и):

DOMANY, Gyoergy ., H-1022 Budapest (HU);
HORVATH, Csilla ., H-1105 Budapest (HU);
FARKAS, Sandor ., H-1103 Budapest (HU);
BARTANE SZALAI, Gisella ., H-1162 Budapest (HU);
NAGY, Jozsef ., H-1138 Budapest (HU);
KOLOK, Sandor ., H-1195 Budapest (HU);
KOVACSNE BOZO, Eva ., H-1102 Budapest (HU);
BORZA, Istvan ., H-1186 Budapest (HU);
VAGO, Istvan ., H-1121 Budapest (HU);
BIELIK, Attila ., H-1147 Budapest (HU);
IGNACZNE SZENDREI, Gyoergyi ., H-1157 Budapest (HU);
KESERU, Gyoergy ., H-2089 Telki (HU);

(74) Представител по индустриална
собственост:

Д-р Емил Габриел Бенатов, 1113 София,
ул. "Асен Пейков", №6 Д-р Самуил Габриел
Бенатов, 1113 София, ул. "Асен Пейков", №
6

(86) № на РСТ заявка:

PCT/ HU2002 / 000071, 23.07.2002

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2003 / 010159, 06.02.2003

(54) НОВИ АМИДИ НА КАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ

(57) Изобретението се отнася до амидни производни на карбоксилни киселини, които са високо ефективни и селективни антагонисти на NMDA рецепторите, като повечето от тях са селективни антагонисти на NR2B под типа на NMDA рецепторите. Те имат формула @@@ в която и -(CHR1)m- и -(CHR2)n- са -CH2-CH2-групи; съседните V и U групи заедно с един или повече идентичен или различен допълнителен хетероатом и -CH= и/или -CH2-групи формират заместен по желание 4-7-членен хомо- или хетероцикличен пръстен, за предпочитане морфолинов, пиролов, пиролидинов, оксо- или тиоксо-пиролидинов, пиразолов, пиразолидинов, имидазол

BG 108592A

ов, имидазолидинов, оксо- или тиоксо-имидазолов или имидазолидинов, 1,4-оксазинов, оксазолов, оксазолидинов, оксо- или тиоксо-оксазолидинов или 3-оксо-1,4-оксазинов пръстен; X е -CO-група; W е -CO-, -CH₂- или -CH(-алкил)-група, като алкиловият остатък е C1-C4-алкилова група; Y е кислороден атом, а също и C1-C4-алкиленова група, C2-C4-алкиленова група, циклоалкиленова група, аминокарбонилна група, -NH-, -N(алкил)-, -CH₂O-, CH(OH)-, -OCH₂-група, като алкиловият остатък е C1-C4-алкилова група; Z е водороден или халогенен атом, нитро група, amino група, C1-C4-алкилова група, C1-C4-алкокси група, циано група, трифлуорометилова група, хидроксилна или карбоксилна група. Изобретението се отнася и до техни оптически антиподи или рацемати и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи, и до фармацевтични композиции, съдържащи amidни съединения на карбоксилни киселини с посочената формула, или до техни оптически антиподи или рацемати и/или фармацевтично приемливи техни соли като активни съставки. Изобретението се отнася и до метод за производство на посочените съединения и фармацевтичното производство на медикаменти, които ги съдържат, и до метод за лечение на бозайници, включително хора, като се прилага ефективно количество/количества от посочените съединения в чист вид или под формата на медикамент.

9 претенции , 0



АМИДИ НА КАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ

Изобретението се отнася до нови амидни производни на карбоксилни киселини, които са антагонисти на NMDA-рецепторите или са междинни продукти при получаването им.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите са лиганд-зависими катионни канали, разположени в клетъчните мембрани на невроните. Свръх активирането на NMDA рецепторите чрез глутамат, техния естествен лиганд, може да доведе до претоварване на клетката с калций. Това отключва каскада от вътреклетъчни реакции, които променят клетъчното функциониране и могат да доведат до смърт на неврони [TINS, 10, 299-302 (1987)]. Антагонисти на NMDA рецепторите могат да се използват за лечение на много нарушения, които се асоциират с прекомерно отделяне на глутамат, основния възбуден невротрансмитер в централната нервна система.

Познанията за структурата, функцията и фармакологията на NMDA рецепторите се увеличиха благодарение на последните постижения на молекулярната биология. NMDA рецепторите представляват хетеромерни структури, изградени от поне една NR1 субединица и поне една от четирите различни NR2 субединици (NR2A-D). NMDA рецепторите, изградени от различни NR2 субединици, имат различна фармакологична чувствителност и различно разпределение в ЦНС. Особен интерес представлява NR2B субединицата поради нейното ограничено разпространение (най-високи концентрации в крайния мозък и в субстанция гелатиноза на гръбначния мозък). Съществуват съединения, които са селективни за този подтип рецептори [Curr. Pharm. Des., 5, 381-404 (1999)] и за които е доказано, че имат ефект върху животински модели на удар [Stroke, 28, 2244-2251 (1997)], мозъчна травма [Brain Res., 792, 291-298 (1998)], болест на Паркинсон [Exp. Neurol., 163, 239-243 (2000)], при невропатогенна и възпалителна болка [Neuropharmacology, 38, 611-623 (1999)]. Освен това, се очаква, че селективни антагонисти на NR2B подтипа на NMDA рецепторите имат леки или никакви нежелани странични ефекти, които са типични за неселективните антагонисти на NMDA рецепторите, особено, психомиметични ефекти като замаяване, главоболие, халюцинации, дисфория и нарушения на когнитивните и моторните функции.

Селективен NMDA антагонизъм спрямо NR2B подтип може да се постигне със съединения, които се свързват специфично или въздействат върху алостерично модулиращо място на рецептори, съдържащи NR2B субединица. Това свързващо място може да се установи с изследване, при което се използва свързване със специфични радиолиганди като [125 I]-ифенпродил [J. Neurochem., 61, 120-126 (1993)] или [3 H]-Ro 25,6981 [J. Neurochem., 70, 2147-2155 (1998)]. Тъй като ифенпродилът е първият, макар и не достатъчно специфичен, лиганд за този рецептор, това място се означава като ифенпродил-свързващо място.

От литературата са известни близки структурни аналози на амидни производни на карбоксилните киселини от формула (I).

Центърът за хетероциклични съединения във Флорида [Department of Chemistry, University of Florida, PO Box 117200, Gainesville, FL, 32611-7200, USA] предлага милиграм-еквиваленти на три съединения съгласно формула (I) за биологични изследвания: N-(4-бромофенил)-4-(фенилметил)-1-пиперидинацетамид, 4-[[оксо[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]ацетил]амино]бензоена киселина и етилов естер на 4-[[оксо[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]ацетил]амино]бензоена киселина.

Оксоетиламино производните са описани като междинни съединения на тромбинови инхибитори [Bioorg. Med. Chem. Letters, 9, 925. (1999)]. В публикацията не се описва антагонистичен ефект спрямо NMDA рецепторите.

N-(4-бензоилфенил)-4-(фенилметил)-1-пиперидинацетамид е споменат в патент No. US 6 048 900 като селективен антагонист на неврпептид Y.

N-(2-формил-6-метилфенил)-4-(фенилметил)-1-пиперидинацетамид е описан в AU 639 529 като междинно съединение на карбостироилово производно с антиаритмичен ефект.

Известни са и аминокетарилиди като локален анестетик и антифибрилаторни агенти [Rev. Chim. (Букурещ), 33(7), 601. (1982); CA 97:174467a].

Пиперидинови производни и аналози, заместени с феноли или фенолови еквиваленти, със селективна NMDA антагонистична активност спрямо NR2B са описани в патентни заявки WO90/14087, WO90/14088, WO97/23202, WO97/23214, WO97/23215, WO97/23216, WO97/23458, WO99/21539, WO2000/25109, EP 648 744 и в US 5 436 255. Съединения, съдържащи 2-бензоксазолинонова субструктура със същата биологична активност са описани в международни патентни заявки WO98/18793 и WO2000/00197. Други селективни NMDA антагонисти спрямо NR2B с кондензирани хетероциклични

структури са описани в WO2001/30330, WO2001/32171, WO2001/32174, WO2001/32177, WO2001/32179, WO2001/32615, WO2001/32634.

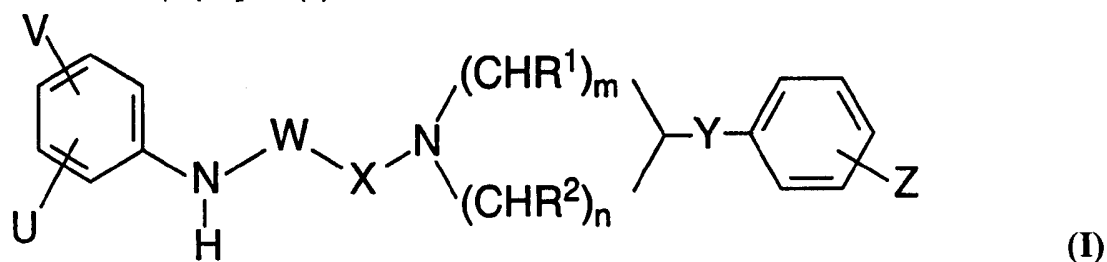
Все още, обаче, съществува необходимостта от нови NMDA антагонисти, насочени към NR2B рецепторите.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изненадващо бе установено, че новите амидни производни на карбоксилните киселини съгласно формула (I) съгласно настоящото изобретение са функционални антагонисти на NMDA рецепторите, насочени към NMDA рецепторите най-вече чрез свързване с ифенпродил-свързващото място. Следователно, се смята, че тези съединения са специфични антагонисти на NR2B подтип рецептори.

ПРИМЕРНО ИЗПЪЛНЕНИЕ И ДЕЙСТВИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до нови амидни производни на карбоксилните киселини съгласно формула (I)



където

и $-(CHR^1)_m$ - и $-(CHR^2)_n$ - са $-CH_2-CH_2-$ групи,

съседните V и U групи заедно с един или повече идентичен или различен допълнителен хетеро атом и $-CH=$ и/или $-CH_2-$ групи формират замесен по желание 4-7-членен хомо- или хетероцикличен пръстен, за предпочитане, морфолинов, пиолов, пиролидинов, оксо- или тиоксо-пиролидинов, пиразолов, пиразолидинов, имидазолов, имидазолидинов, оксо- или тиоксо-имидазолов или имидазолидинов, 1,4-оксазинов, оксазолов, оксазолидинов, оксо- или тиоксо-оксазолидинов или 3-оксо-1,4-оксазинов пръстен,

X е $-CO-$ група,

W е $-CO-$, $-CH_2-$ или $-CH(-алкил)-$ група, където алкиловият остатък е C_1 - C_4 -алкилова група,

Y е кислороден атом, а също и C_1 - C_4 -алкиленова група, C_2 - C_4 -алкиленова група, циклоалкиленова, аминокарбонилна група, $-NH-$, $-N(алкил)-$, $-CH_2O-$, $CH(OH)-$, $-OCH_2-$ група, където алкиловият остатък е C_1 - C_4 -алкилова група,

Z е водороден или халогенен атом, нитро група, amino група, C₁-C₄-алкилова група, C₁-C₄-алкокси група, циано група, трифлуорометилова група, хидроксилна или карбоксилна група,

и техни оптически антиподи или рацемати и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи.

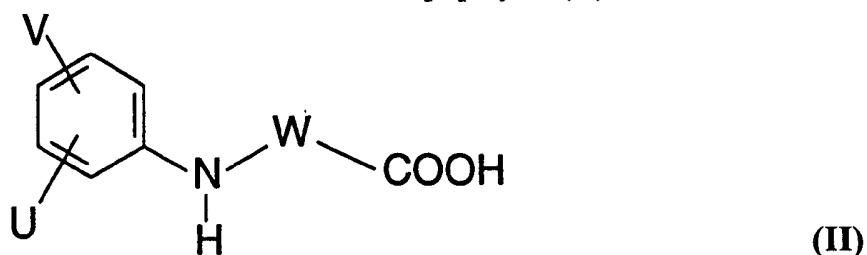
Друг предмет на изобретението са фармацевтични композиции, съдържащи амидни съединения на карбоксилни киселини съгласно формула (I) и техни оптически антиподи или рацемати и/или фармацевтично приемливи техни соли като активни съставки.

Друг предмет на изобретението са методът на получаване на амидни съединения на карбоксилни киселини съгласно формула (I) и фармацевтичното производство на медикаменти, които съдържат тези съединения, а също и методът за лечение с тези съединения, което означава приемане от лекуваните бозайници – включително хора – на ефективно количество/количества от съединенията съгласно формула (I) съгласно изобретението като чисти съединения или под формата на медикамент.

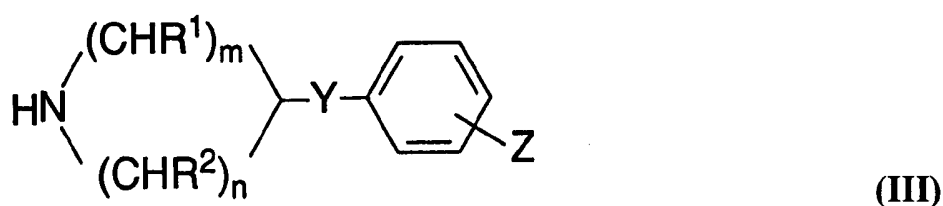
Новите амидни съединения на карбоксилни киселини съгласно формула (I) съгласно изобретението са високо ефективни и селективни антагонисти на NMDA рецепторите като повечето от съединенията са селективни антагонисти на NR2B подтипа на NMDA рецепторите.

Съгласно изобретението амидните съединения на карбоксилни киселини съгласно формула (I) могат да се получат чрез някой от следващите методи

а) реакция на карбоксилна киселина съгласно формула (II)

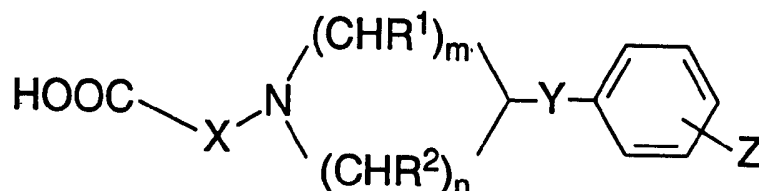


където значенията на U, V и W са същите, дадени за формула (I) – или нейно реактивно производно, което реагира с амин съгласно формула (III)



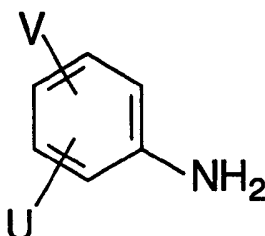
където значенията на R¹, R², Y, Z, n и m са същите, дадени за формула (I) или

b) за получаването на съединения съгласно формула (I) с $-\text{CO}-$ група на мястото на W, където значенията на R^1 , R^2 , Y, Z, U, V, X, n и m са същите, дадени за формула (I) – карбоксилна киселина съгласно формула (IV)



(IV)

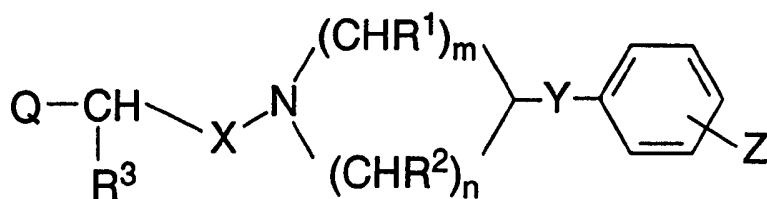
където значенията на X, R^1 , R^2 , Y, Z, n и m са същите, дадени за формула (I) – или нейно реактивно производно, което реагира с амин съгласно формула (V)



(V)

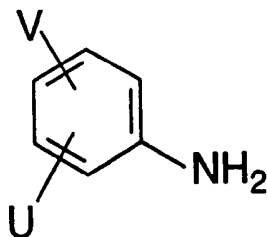
където значенията на U и V са същите, дадени за формула (I) или

c) за получаването на съединения съгласно формула (I) с $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(-\text{алкил})-$ група на мястото на W, където алкиловият остатък е C_1-C_4 алкилова група и значенията на R^1 , R^2 , Y, Z, U, V, X, n и m са същите, дадени за формула (I) – халогенно производно на съединение съгласно формула (VII)



(VII)

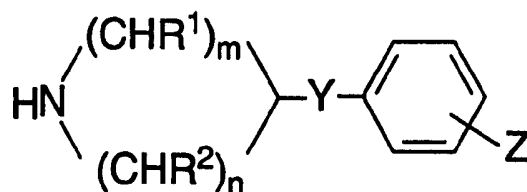
където значението на Q е халогенен атом, R^3 е водороден атом или C_1-C_4 алкилова група и значенията на X, R^1 , R^2 , Y, Z, n и m са същите, дадени за формула (I) – реагира с амин съгласно формула (V)



(V)

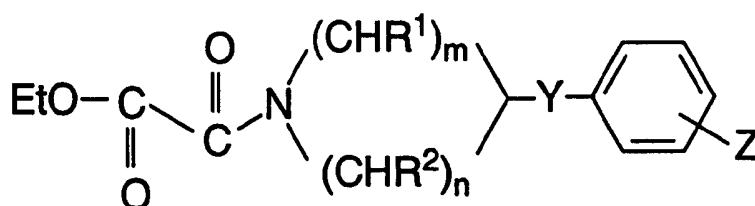
където значенията на U и V са същите, дадени за формула (I) или

d) вторичен амин съгласно формула (III)



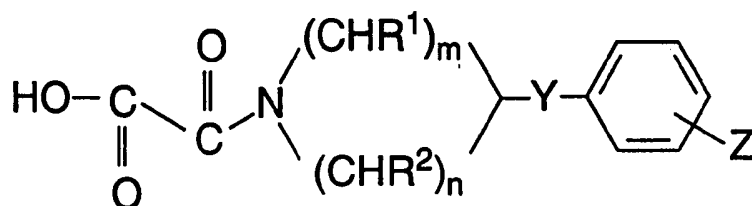
(III)

където значенията на R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I) – реагира с етилоксалилхлорид в присъствието на твърд носител в дихлорометан
полученият естер съгласно формула (VIII)



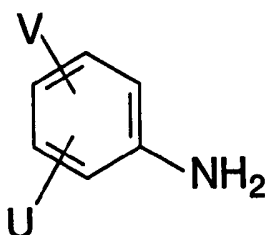
(VIII)

където значенията на R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I) – осапунва се със силно основна йонообменна смола в етанол и
получената оксаламидна киселина съгласно формула (IX)



(IX)

където значенията на R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I) – реагира с амид съгласно формула (V)



(V)

където значенията на U и V са същите, дадени за формула (I) – в смес от дихлорометан и диметилформаид в присъствието на 1-[3-(диметиламино)-пропил]-3-етилкарбодиимид,

получените съединения съгласно формула (I), където значенията на R^1 , R^2 , Y , Z , U , V , X , W , n и m са същите, дефинирани по-горе, могат да се трансформират в друго съединение съгласно формула (I) чрез включване на допълнителни субституенти и/или модифициране и/или отстраняване на вече съществуващи заместители и/или получаване на соли с киселини и/или

освобождаване на амидни производни на карбоксилни киселини съгласно формула (I) от получената кисела сол чрез обработване с основа и/или свободното амидно производно на карбоксилни киселини съгласно формула (I) може да се трансформира в сол чрез обработване с основа и/или се разтварят в техните оптични антиподи.

Препоръчително е образуването на амидната връзка да се извърши чрез получаване на активното производно от карбоксилна киселина съгласно формула (II) или (IV), която реагира с амин съгласно формула (III) или (V), за предпочитане, в присъствието на основа.

Трансформирането на карбоксилната киселина в активното производно може да се извърши *in situ* по време на образуването на амидната връзка в подходящ разтворител (например, диметилформамид, ацетонитрил, въглеродороди или хлорирани въглеродороди). Активните производни могат да бъдат киселинни хлориди (например, получени от карбоксилната киселина с тионилхлорид), смесени анхидриди (например, получени от карбоксилната киселина с изобутилхлороформиат в присъствието на основа, например, триетиламин), активни естери (например, получени от карбоксилната киселина с хидроксibenзотриазол и дициклохексилкарбодиимид или О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуриониев хексафлуорофосфат (HBTU) в присъствието на основа, например, триетиламин), киселинни азиди (например, получени от хидразид на карбоксилната киселина). Активните производни могат да се получат при температури между стайна температура и 0°C. Добавя се подходящ амин съгласно формула (III) или (V) като основа или като сол, формирана с неорганична киселина, до получаването на разтвор или суспензия в присъствието на основа, например, триетиламин, необходима за освобождаването на амина. След кондензационните реакции се извършва тънкослойна хроматография. Времето, необходимо за реакцията, е 6-20 часа. Подготовката на реакционната смес може да се извърши по различни методи.

Препоръчително е образуването на амидната връзка да се извърши чрез разтваряне в подходящ разтворител амин съгласно формула (V) и взаимодействие с хлогенно съединение съгласно формула (IV) или (VII) в присъствието на органична основа (например, триетиламин, пиридин, пиперидин) или неорганична основа (например, натриев карбонат или калиев карбонат) и натриев йодид. Подходящият разтворител може да бъде апротичен разтворител (например, толуен, хлорирани въглеродороди) или диполярен апротичен разтворител (например, кетон, ацетонитрил или диметилформамид).

След тези реакции се извършва тънкослойна хроматография. Времето необходимо за реакцията е 20-50 часа. Подготовката на реакционната смес може да се извърши по различни методи.

Когат реакционната смес е под формата на суспензия, преципитатът се филтрира, промива се с вода и/или с органичен разтворител и се рекристализира от подходящ разтворител до получаването на чист продукт. Ако кристализацията не доведе до чист продукт, за пречистване може да се използва колонна хроматография. Колонната хроматография се извършва върху нормална фаза като се използват Kieselgel 60 като адсорбент и различни системи от разтворители, например, толуен/метанол, хлороформ/метанол или толуен/ацетон като елюенти. Ако в края на ацилирането или алкилирането реакционната смес е разтвор, последният се концентрира и остатъкът се кристализира или пречиства чрез колонна хроматография, както е описано по-горе. Структурата на продуктите се определя чрез IR, NMR и мас спектрометрия.

Получените амидни производни на карбоксилни киселини съгласно формула (I) – независимо от метода на получаване – могат да се трансформират в друго съединение съгласно формула (I) чрез включване на допълнителни субституенти и/или модифициране и/или отстраняване на вече съществуващи заместители и/или получаване на соли с киселини и/или освобождаване на амидни производни на карбоксилни киселини съгласно формула (I) от получената кисела сол чрез обработване с основа и/или свободното амидно производно на карбоксилна киселина съгласно формула (I) може да се трансформира в сол чрез обработване с основа.

Например, отцепването на метилова и бензилова група от метокси и бензилокси групата, които представляват Z, води до получаване на фенолови производни. Отстраняването на бензиловата група може да стане, например, чрез каталитично хидрогениране или с бромоводород в разтвор на оцетна киселина, отцепването на метиловата група може да стане чрез борен трибромид в разтвор на дихлорометан. Съединенията съгласно формула (I), съдържащи свободни фенолови хидроксилни групи могат да се трансформират в ацилокси или сулфокси производни с различни ацилиращи или сулфониращи агенти. Реакциите се извършват при стайна температура в хлорирани въглеводороди като за ацилиращ агент се използва киселинен хлорид или киселинен анхидрид в присъствието на основа (например, триетиламин или натриев карбонат). Амидните производни на карбоксилна киселина съгласно формула (I) могат да се трансформират в амини чрез каталитично хидрогениране, а така получените

амини могат да се включат в реакции до получаването на киселинни амиди, както е описано за ацилирането на феноловите хидроксилни групи. Свободните хидроксилни групи могат да се естерифицират с киселинни анхидриди или киселинни халогениди присъствието на основа.

Карбоксилните киселини съгласно формула (II) или (IV), първичните и вторичните амини съгласно формула (III) или (V) и халогенните съединения съгласно формула (VII) се продават готови или могат да се синтезират по разнообразни познати методи. Синтезирането на някои карбоксилни киселини съгласно формула (II) или (IV) или халогенни съединения съгласно формула (VII), които не се продават готови, е описано в Примерите. Следвайки тези методи другите карбоксилни киселини съгласно формула (II) или (IV) или халогенни съединения съгласно формула (VII), които не се продават готови, също могат да бъдат получени.

Експериментални протоколи

Определяне на функционалния NMDA антагонистичен потенциал на съединения в първични култури от кортикални неврони на плъхове на базата на измерване на вътрклетъчната калциева концентрация с флуориметричен платков четец

Известно е, че по време на постнаталното развитие съставът на субединиците в невроналните NMDA рецептори се променя. Подобна промяна е установена в невронални клетъчни култури [Eur. J. Neurosci., 10, 1704-1715 (1998)]. Според данните в литературата и според нашите собствени имуноцитохимични изследвания в невроналните клетъчни култури, престояли 4-7 дни *in vitro* се експресират предимно NR2B субединици заедно с NR1 субединици. Следователно, функционалният тест за NMDA антагонизъм в тези клетки отразява главно въздействието върху рецептори, съдържащи NR2B субединица. Тъй като е известно, че NMDA рецепторите са пропускливи за калциеви йони при възбуждане на рецептора, степента на активиране на NMDA рецепторите и инхибирането им от функционални антагонисти може да се установи чрез измерване на повишаването на вътрклетъчната калциева концентрация след прилагане на агонист (NMDA) върху клетките. Тъй като съществува много висока степен на хомология между NMDA рецепторите на човека и плъховете (съответно, 99, 95, 97 % за NR1, NR2A и NR2B субединици), се смята, че има много малка, а може би никаква, разлика в тяхната фармакологична чувствителност. Следователно, резултатите, получени за

(клонирани или нативни) NMDA рецептори на плъхове, могат се приемат и по отношение на човека.

Измерването на вътреклетъчната концентрация на калция се извършва в първични неокортикални клетъчни култури, получени от 17-дневни плъши ембриони Charles River [за подробностите по приготвянето на неокортикалните клетъчни култури виж Johnson, M. I.; Bunge, R. P. (1992): Primary cell cultures of peripheral and central neurons and glia. In: Protocols for Neural Cell Culture, eds: Fedoroff, S.; Richardson, A., The Humana Press Inc., 13-38]. След изолирането клетките се посяват в стандартни 96-ямкови микротитърни плаки и културите се поддържат в атмосфера с 95 % въздух и 5 % CO₂ при 37°C до започване на тестовете.

Културите се използват за измерване на вътреклетъчната концентрация на калций след 4-7 дни *in vitro*. Клетките се натоварват с флуоресцентно Ca²⁺-чувствително багрило, Fluo-4/AM (2-2.5 µM) преди започване на тестовете. Натоварването се преустановява с промиване (два пъти) с разтвора, който се използва по време на измерването (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 5 mM HEPES [4-(2-хидроксиетил)-1-пиперазинетансулфонова киселина], 5 mM HEPES-Na, 20 mM глюкоза, 10 µM глицин, pH 7.4). След това се добавя тестовото съединение, разтворено в гореописания разтвор (90 µl/ямка). Измерването на вътреклетъчната концентрация на калция се извършва с флуориметричен платков четец. С прилагане на 40 µM NMDA във Fluo-4-флуоресцентен агент се предизвиква повишаване, което се отразява на вътреклетъчната калциева концентрация. Инхибиторният потенциал на тестовото съединение се определя чрез измерване на редуцирането на калциевото повишаване в присъствието на различни концентрации на съединението. След измерването се провежда стандартно калибриране [Meth. Cell. Biol., 40, 155-181 (1994)], за да се превърнат данните за флуоресценцията в стойности на калциева концентрация.

Инхибиторният потенциал на всяко отделно ниво на концентрация се изразява като процент на инхибиране на контролния NMDA отговор. Сигмоидалните криви концентрация-инхибиране се построяват по даните и IC₅₀ стойностите се определят като концентрацията, при която се предизвиква половината от максималното инхибиране, което може да се постигне със съединението. Средните IC₅₀ стойности се изчисляват на базата на поне три независими експеримента.

Определяне на свързването на съединения с NR2B субединица чрез [³H]-Ro 25,6981 свързваща проба

Методът е много подобен на този, описан от Mutel et al. [J. Neurochem., 70, 2147-2155 (1998)] с изключение на инкубационната температура и концентрацията на радиолиганда. Накратко, изолират се мембрани от крайния мозък на мъжки плъхове Wistar. Те се инкубират в присъствието или отсъствието на тестово съединение в продължение на 2 часа при стайна температура. Неспецифичното свързване се определя с 10 μ M Ro-25,6981 и обикновено е по-малко от 7 % от цялото свързване. Концентрацията на използвания радиолиганд (³H-Ro-25,6981) е 4 nM. IC₅₀ стойностите (50 % инхибиторна концентрация) се изчисляват от сигмоидалните криви концентрация-свързване.

Биологична активност на съединенията

IC₅₀ стойностите за избрани примери на съединения съгласно изобретението в тестовите за функционален NMDA антагонизъм и за свързване са посочени в Таблица 1 и са сравнени с данните, определени за най-мощните известни референтни съединения.

Съединенията съгласно изобретението показват IC₅₀ стойности под 50 μ M в тестовите за функционален NMDA антагонизъм и за свързване. Така съединенията и фармацевтичните композиции съгласно изобретението са специфични NMDA антагонисти спрямо NR2B субединицата. Някои от съединенията имат по-силен потенциал в сравнение с познатите референтни съединения (виж Таблица 1).

Таблица 1

NMDA антагонистична/свързваща активност на съединения върху нативни неврони/невронални мембрани от плъхове

ID код на съединение	NMDA IC ₅₀ [μ M]	Ro-свързване IC ₅₀ [μ M]	Код на референтно съединение	NMDA IC ₅₀ [μ M]	Ro-свързване IC ₅₀ [μ M]
70001623	0.0007	0.0047	CI-1041	0.0066	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	ифенпродил	0.483	0.096
70001759	4.71	> 30			

NMDA IC₅₀: IC₅₀ се определя чрез отчитане на вътреклетъчната Ca²⁺-концентрация върху кортикални неврони

Ro-свързване IC₅₀: IC₅₀ се определя чрез отчитане на свързването на [³H]-Ro 25,6981 върху церебрални мембрани от плъхове

Референтните съединения са следните:

CI-1041: 6-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]етансулфинил}-3Н-бензооксазол-2-он

Co-101244: 1-[2-(4-хидроксифенокси)-етил]-4-хидрокси-4-(4-метилбензил)пиперидин

EMD 95885: 6-[3-(4-флуоробензил)пиперидин-1-ил]пропионил]-2,3-дихидробензоксазол-2-он

CP 101,606: (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол

Co-111103: 1-[2-(4-хидроксифенокси)етил]-4-(4-флуоробензил)пиперидин

Ro 256981: R-(R*, S*)-1-(4-хидроксифенил)-2-метил-3-[4-(фенилметил)пиперидин-1-ил]-1-пропанол.

Ифенпродил: еритро-2-(4-бензилпиперидино)-1-(4-хидроксифенил)-1-пропанол

Формалинов тест за измерване на ефективността *in vivo* у мишки

Известно е, че инжектирането на разреден формалин в задната лапа на плъхове или мишки предизвиква поведение, свързано с бифазична болка, което се отчита като времето, прекарано в близане/хапане на наранената лапа. Втората фаза се дефинира най-общо като събития, свързани с болка, които се отчитат на 15-60 min интервал след формалиновата инжекция. Известно е, че NMDA рецепторите участват във втората фаза на отговор на формалиновата инжекция и този поведенчески отговор е чувствителен спрямо блокиране на NMDA рецепторите [Dickenson, A. And Besson J.-M. (Editors): Chapter 1, pp. 6-7: Animal Models of Analgesia; and Chapter 8, pp. 180-183: Mechanisms of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanisms and Their Control – In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlin) 1997]. Следователно, използваме втората фаза на формалиновия тест, за да определим ефективността *in vivo*. Инхибирането на втората фаза от отговора се смята за показател на аналгетичния ефект спрямо химически индуцирана персистираща болка [Hunskar, S., et al.: Formalin Test in Mice, A Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience methods, 14 (1985) 69-76].

Използват се мъжки бели мишки (20-25 g) Charles River NMRI. 16 часа преди експеримента се спира всякаква твърда храна, но животните трябва да имат свободен достъп до 20 % разтвор на глюкоза. Животните се оставят за 1 час да се аклиматизират в стъклен цилиндър (15 cm в диаметър), след което се преместват в идентичен цилиндър, зад който е поставено огледало с цел да се улесни наблюдението. Тестовите вещества се суспендират в 5 % tween-80 (10 ml/kg телесно тегло) и се дават на животните перорално 15 min преди формалиновата инжекция (20 μ l 1 % формалин в 0.9 % солена разтвор, инжектиран подкожно по дорзалната повърхност задна дясна лапа). Времето, прекарано в близане или хапане на инжектираната лапа се измерва от 20 до 25 min след формалиновата инжекция. За определяне на ED₅₀ стойността различните дози (поне пет) от тестовите вещества се дават на групи от по 5 мишки и резултатите се изразяват в % инхибиране на времето, прекарано в близане, в сравнение с контролната група, инжектирана само с носител, наблюдавана същия ден. ED₅₀ стойността (дозата, при която се постига 50 % инхибиране) се изчислява по сигмоидалната крива на Болцман.

Таблица 2. ED₅₀ стойности за селектирани съединения

ID код на съединенията	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 стойността не се определя, ако инхибирането е било по-малко от 50 % при доза 20 mg/kg, p.o.

Нарушения, които могат да се повлияят благоприятно от NMDA антагонисти, включват травми на мозъка [Neurol. Res., 21, 330-338 (1999)] или гръбначния мозък [Eur. J. Pharmacol., 175, 165-74 (1990)], невронални увреждания, свързани с HIV-вирус [Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1998, 38159-77], амиотрофична латерална склероза [Neurol. Res., 21, 309-12 (1999)], толерантност и/или зависимост от опиоидно лечение на болката [Brain. Res., 731, 171-181 (1996)], синдроми на бягство от действителността, например, алкохол,

опиоиди или кокаин [Dug and Alcohol Depend., 59, 1-15 (2000)], мускулни спазми [Neurosci. Lett., 73, 143-148 (1987)], деменция от различен произход [Expert Opin. Investig. Drugs, 9, 1397-406 (2000)]. NMDA антагонистите могат да се използват още за лечение на церебрална исхемия от различен произход (например, удар, сърдечни хирургични интервенции), хронични невродегенеративни нарушения като болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, болест на Huntigton, болка (например, посттравматична или постоперативна) и хронични болкови състояния като невропатична болка или болка при ракови състояния, епилепсия, раздразнителност, депресия, мигрена, психоза, хипогликемия, дегенеративни нарушения на ретината (например, CMV ретинит), глаукома, астма, шум в ушите, загуба на слуха вследствие на лечение с аминокликозидни антибиотици [Drug News Perspect, 11, 523-569 (1998) и WO 00/00197].

Съответно, ефективни количества от съединенията съгласно изобретението могат да се използват успешно за лечение на травми на главния и на гръбначния мозък, невронални увреждания, свързани с HIV-вирус, амиотрофична латерална склероза, толерантност и/или зависимост от опиоидно лечение на болката, синдроми на бягство от действителността, например, алкохол, опиоиди или кокаин, исхемични нарушения на ЦНС, хронични невродегенеративни нарушения като болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, болест на Huntigton, болка и хронични болкови състояния като невропатична болка или болка при ракови състояния, епилепсия, раздразнителност, депресия, мигрена, психоза, мускулни спазми, деменция от различен произход, хипогликемия, дегенеративни нарушения на ретината, глаукома, астма, шум в ушите, загуба на слуха вследствие на лечение с аминокликозидни антибиотици.

Съединенията съгласно изобретението, а също и техните фармацевтично приемливи соли могат да се използват в чист вид или в подходяща форма като фармацевтични композиции. Тези композиции (лекарства) могат да бъдат в твърда, течна или мека форма и към тях могат да се добавят фармацевтични адюванти и помощни материали, които обикновено се използват във фармацевтичната практика, като носители, ексципиенти, разредители, стабилизатори, мокреци или емулгиращи агенти, агенти, повлияващи рН и осмотичното налягане, овкусители и ароматизатори, а също и поддържащи и стабилизиращи формулата агенти.

Дозировката, необходима, за да се осъществи терапевтичен ефект, може да варира в широки граници и се съобразява с индивидуалните изисквания на всеки

конкретен случай, в зависимост от стадия на заболяването, състоянието и телесното тегло на пациента, а също и чувствителността на пациента към активната съставка, начина на приемане и броя на дневните приеми. Актуалната доза на активната съставка може да бъде правилно определена от лекар, запознат със състоянието и заболяването на лекувания пациент.

Фармацевтичните композиции, съдържащи активната съставка съгласно изобретението, обикновено съдържат 0.01 до 100 mg активна съставка в единична дозираща единица. Разбира се, възможно е и количеството на активната съставка в някои композиции да превишава, както горните, така и долните граници, посочени по-горе.

Твърдите форми на фармацевтичните композиции могат да бъдат, например, таблетки, дражета, капсули, хапчета или лиофилизирани сухи ампули за приготвяне на инжекции. Течните композиции могат да бъдат под формата на разтвори за инжектиране и инфузия, течни медикаменти, опаковащи течности и капки. Меките композиции могат да бъдат мазила, балсами, кремове, супозитории и смеси, които трябва да се разклатят преди употреба.

С цел да се улесни приема на лекарството е подходящо фармацевтичните композиции да включват дозиращи единици, съдържащи активната съставка, която да се приема наведнъж или съответно половина, една трета или една четвърт част за прием, разделен на няколко пъти. Такива дозиращи единици са, например, таблетки, които имат бразда и могат лесно да се счупят наполовина или на четвъртина.

Таблетките могат да бъдат покрити с киселинно-разтворим филм, за да се осигури освобождаване на активната съставка след напускане на стомаха. Такива таблетки са ентеротаблетките. Подобен ефект може да се постигне чрез инкапсулиране на таблетките.

Фармацевтичните композиции за перорално приемане могат да съдържат, например, лактоза или нишесте като ексципиенти, натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, поливинилпиролidon или нишестена паста като носители или гранулиращи агенти. Като дезинтегриращи агенти могат да се добавят картофено нишесте или микрокристална целулоза, но могат да се използват и ултраамилопектин или формалдехид-казеин. Като антиадхезивни агенти и лубриканти могат да се използват талк, колоидна силициева киселина, стеарин, калциев или магнезиев стеарат.

Таблетките могат да се произвеждат, например, чрез влажно гранулиране с последващо пресоване. Смесените активни съставки и ексципиенти, а в дадения

случай и част от дезинтеграторите се гранулират с воден, алкохолен или водно-алкохолен разтвор на носителите с подходяща техника, след което гранулатът се изсушава. Останалите дезинтегратори, лубриканти и антиадхезивни агенти се добавят към изсушения гранулат и получената смес се пресираща на таблетки. В дадения случай таблетките се правят с разполовяваща бразда по средата, за да се улесни приема.

Таблетките могат да се направят чрез пресоване директно от смес на активната съставка и подходящи помощни вещества. В този случай таблетките могат да се покрият като се използват обичайно използвани във фармацевтичната практика добавки, например, стабилизатори, ароматизатори, оцветители като, например, захар, целулозни производни (метил- или етилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза и др.), поливинилпиролidon, калциев фосфат, калциев карбонат, хранителни оцветители, хранителни добавки, ароматизиращи агенти, пигменти, включващи железен оксид и др. В случай, че се приготвят капсули, със сместа на активната съставка и помощните вещества се пълнят капсули.

В приготвянето на течните перорални композиции, например, суспензии, сиропи, еликсири се използват вода, гликоли, масла, алкохоли, оцветители и ароматизатори.

Композициите за ректално приемане се формулират като супозитории или клизми. Супозиториите могат да съдържат, освен активната съставка, носител, т. нар. мазнина за супозитории (*adeps pro suppositorium*). Носителите могат да бъдат растителни масла като хидрогенирани растителни масла, триглицериди на C_{12} - C_{18} мастни киселини (препоръчителни са носителите с търговско название Witepsol). Активната съставка се смесва хомогенно с разтопените мазнини за супозитории и получената смес се оформя като супозитории.

Композициите за парентерално приемане се формулират като инжекционни разтвори. За производството им активните съставки се разтварят в дестилирана вода и/или в различни органични разтворители като гликолетери, в даден случай в присъствието на солубилизатори, например, полиоксиетиленсорбитан-монолаурат, -моноолеат или -моностеарат (Tween 20, Tween 60, Tween 80). Инжекционният разтвор може също да съдържа различни помощни вещества като консерванти, например, етилендиаминтетраацетат, а също и рН коригиращи агенти и буфери, а понякога и локален анестетик, например, лидокаин. Инжекционният разтвор, съдържащ активната съставка

съгласно изобретението, се филтрира преди да се налее в ампули, а последните се стерилизират след напълването си.

Ако активната съставка е хигроскопична, може да се стабилизира чрез лиофилизация.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да го изчерпват.

Пример 1

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70001598)

1a) етилов естер на [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Към разбъркан разтвор на 2.3 g (10 mmol) 4-(4-флуоробензил)-пиперидин хидрохлорид [J. Med. Chem., 35, 4903 (1992)] и 4.5 ml (32 mmol) третиламин в 80 ml хлороформ се добавя на капки с температура под 10°C 2.5 ml (22 mmol) етилоксалилхлорид в 20 ml хлороформ, получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на 10 часа. След това към сместа се добавят 50 ml 8 % разтвор на натриев хидрогенкарбонат, органичният слой се отделя и водната фаза се екстрахира трикратно с 25 ml хлороформ. Комбинираните органични слоеве се изсушават над натриев сулфат, концентрират се и остатъкът се обработва с диизопропилетер и кристалите се филтрират до получаването на 2.1 g (72 %) от главното съединение. Т. топ.: 72-74°C (диизопропилетер).

1b) [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Към разбъркан разтвор на 1.91 g (6.5 mmol) етилов естер на [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина в 15 ml етанол се добавя разтвор на 1.18 g (21.1 mmol) калиев хидроксид в 3 ml вода. Получената реакционна смес се разбърква при стайна температура в продължение на 6 часа, след което се охлажда и се подкиселява със солна киселина. Твърдото вещество се събира, промива се с вода до получаването на 1.68 g (97.4 %) от главното съединение. Т. топ.: 152-154°C (етанол-вода).

1c) 2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид

Смес от 3.2 g (12 mmol) [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина, 1.4 ml (10 mmol) триетиламин, 1.5 g (10 mmol) 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он [Tetrahedron, 24, 1376 (1957)], 3.8 g (10 mmol) HBTU [О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуриониев хексафлуорофосфат (Advanced Chem. Tech.)) и 100 ml диметилформамид се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа. Реакционната смес се концентрира. След това към

сместа се добавят 150 ml 8 % разтвор на натриев хидрогенкарбонат и 150 ml хлороформ. Органичният слой се отделя и водната фаза се екстрахира трикратно с 25 ml хлороформ. Комбинираните органични слоеве се изсушават над натриев сулфат, концентрират се и остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kiesegel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 19:1 като елюент до получаването на 2.67 g (68 %) от главното съединение. Т. топ.: 195-197°C (диетилетер).

Пример 2

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид (45 70001623)

Смес от 2.5 g (9.6 mmol) [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина, 1.1 ml (8 mmol) триетиламин, 1.2 g (8 mmol) 5-амино-1,3-дихидробензимидазол-2-он [J. Amer. Chem. Soc., 80, 1657 (1958)], 3.03 g (8 mmol) HBTU и 80 ml диметилформаид се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа. Реакционната смес се концентрира, след което към нея се добавят 100 ml 8 % разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Утаеният продукт се филтрира и рекристализира от метанол до получаването на 1.51 g (48 %) от главното съединение. Т. топ.: >260°C (метанол).

Пример 3

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70001620)

Главното съединение се получава от [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) и 6-амино-3H-бензоксазол-2-он [J. Amer. Chem. Soc., 321 (1938)] съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 224-227°C (диетилетер).

Пример 4

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-5-ил)-ацетамид (45 70001759)

Главното съединение се получава от 5-амино-3H-бензоксазол-2-он [J. Amer. Chem. Soc., 10, 408 (1967)] и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 226-231°C (вода).

Пример 5**2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(4-цианофенил)-2-оксо-ацетамид (45 70001798)****5a) етилов естер на (4-бензилпиперидин-1-ил)оксооцетна киселина**

Главното съединение се получава от 4-бензилпиперидин (Aldrich) и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масло

5b) (4-бензилпиперидин-1-ил)оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 109-112°C (етанол-вода)

5c) 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(4-цианофенил)-2-оксо-ацетамид

Главното съединение се получава от 4-аминобензонитрил (Aldrich) и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 166-169°C (диетилетер).

Пример 6**2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70001823)**

Главното съединение се получава от (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 115-118°C (вода).

Пример 7**2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид (45 70001824)**

Главното съединение се получава от (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 5-амино-1,3-дихидробензимидазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: >260°C (вода).

Пример 8**2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70001861)**

Главното съединение се получава от (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 6-амино-3H-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 190-193°C (диетилетер).

Пример 9

1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-оксо-ацетамид (45 70001814)

Главното съединение се получава от 5-аминоиндазол (Aldrich) и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 204-209°C (диетилетер).

Пример 10

1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(1H-индазол-5-ил)-2-оксо-ацетамид (45 70001816)

Главното съединение се получава от 5-аминоиндазол (Aldrich) и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 198-200°C (диетилетер).

Пример 11

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид (45 70001818)

Главното съединение се получава от 7-амино-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он [J. Med. Chem., 32, 1627 (1989)] и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 209-212°C (диетилетер).

Пример 12

N-(1H-бензимидазол-5-ил)-2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид (45 70001820)

Главното съединение се получава от (1H-бензимидазол-5-ил)-амин [Synth. Commun., 29, 2435 (1999)] и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 104-110°C (диетилетер).

Пример 13

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид (45 70001844)

Главното съединение се получава от 7-амино-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 123-126°C (диетилетер).

Пример 14

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(1H-индазол-6-ил)-2-оксо-ацетамид (45 70001815)

Главното съединение се получава от 6-аминоиндазол (Aldrich) и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 162-164°C (диетилетер).

Пример 15

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002274)

15a) етилов естер на оксо-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина

Главното съединение се получава от 4-р-толилоксипиперидин [J. Med. Chem., 21, 309 (1978)] и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масло

15b) оксо-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на оксо-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 109-112°C (етанол-вода).

15c) 2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от оксо-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина и 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kiesegel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 176-178°C (диетилетер).

Пример 16

2-[4-(4-флуорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002365)

16a) етилов естер на [4-(4-флуорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от 4-(4-флуорофенокси)-пиперидин (US 3260723) и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масла

16b) [4-(4-флуорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на [4-(4-флуорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 147-149°C (етанол-вода).

16с) 2-[4-(4-флуорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от [4-(4-флуорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина и 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 209-211°C (диетилетер).

Пример 17

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-(4-феноксипиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002366)

17a) етилов естер на оксо-(4-феноксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина

Главното съединение се получава от 4-феноксипиперидин [J. Med. Chem., 17, 1000 (1974)] и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масло

17b) оксо-(4-феноксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на оксо-(4-феноксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 109-112°C (етанол-вода).

17с) 2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-(4-феноксипиперидин-1-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от оксо-(4-феноксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина и 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 78-81°C (диетилетер).

Пример 18

2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002367)

18a) третичен бутилов естер на 4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-карбоксилна киселина

В аргонова атмосфера към разбъркан разтвор на 10.0 g (49.7 mmol) третичен бутилов естер на 4-хидроксипиперидин-1-карбоксилна киселина [Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2815, (2000)] в 80 ml диметилформамид се добавят 3.0 g (60 %, 75 mmol) натриев хидрид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при 40°C, след което при 20°C на капки се добавят 5.3 ml (49.7 mmol) 1-хлоро-4-флуоробензен (Aldrich) в 20 ml диметилформамид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 часа при 80°C, след това се охлажда до 20°C, на капки се добавя 1 ml етанол, след това сместа се излива в 100 ml вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и етилацетат като елюент. Т. топ.: масло

18b) 4-(4-хлорофенокси)-пиперидин хидрохлорид

Към разтвор на 150 ml 2.5 М солна киселина в етилацетат се добавят 11.07 g (37.5 mmol) третичен бутилов естер на 4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-карбоксилна киселина. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 часа при 20°C, след което се концентрира до 50 ml. Утаените кристали се филтрират, промиват се с етилацетат до получаването на 7.0 g (75.2 %) на главното съединение. Т. топ.: 194-196°C

18c) етилов естер на [4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от 4-(4-хлорофенокси)-пиперидин и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масло

18d) [4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на [4-(4-флуорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b). Т. топ.: 144-145°C (етанол-вода).

18e) 2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от [4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина и 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 198-200°C (диетилетер).

Пример 19

2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид (45 70002405)

Главното съединение се получава от [4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 18d) и 5-амино-1,3-дихидробензимидазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 10:1 като елюент. Т. топ.: 286-288°C (изопропанол).

Пример 20

2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002407)

Главното съединение се получава от [4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 18d) и 6-амино-3H-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 242-244°C (изопропанол).

Пример 21

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-тиоксо-2,3-дихидро-1H-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002446)

Към разбъркан разтвор на 0.3 g (1.8 mmol) 6-амино-3H-бензоксазол-2-тион [J. Org. Chem., 19, 758, (1954)] и 0.6 ml (4.3 mmol) триетиламин в 20 ml хлороформ се добавят на капки при 0°C 0.5 g (1.8 mmol) (4-бензилпиперидин-1-ил)оксоацетилхлорид (Пример 27c) в 10 ml хлороформ. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, след което се промива с вода и органичният слой се концентрира. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент до получаването на 0.46 g (61.9 %) от главното съединение. Т. топ.: 203°C (изопропанол).

Пример 22

2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002466)

22a) етилов естер на [4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от 4-(4-хлоробензил)-пиперидин (С. А. 77, 34266 w) и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масло

22b) [4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на [4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 147-148°C (етанол-вода).

22c) 2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от [4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина и 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 215°C (изопропанол).

Пример 23

2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-ацетамид (45 70002467)

Главното съединение се получава от [4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 22b) и 5-амино-1,3-бензимидазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 299-300°C (изопропанол).

Пример 24

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002480)

Главното съединение се получава от оксо-(4-р-толилокси)пиперидин-1-ил)-оцетна киселина (Пример 15b) и 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 203°C (изопропанол).

Пример 25

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002481)

Главното съединение се получава от оксо-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-оцетна киселина (Пример 15b) и 5-амино-1,3-дихидробензимидазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 294°C (изопропанол).

Пример 26

2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002486)

Главното съединение се получава от [4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 22b) и 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 195°C (изопропанол-диетилетер).

Пример 27

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002497)

27a) третичен бутилов естер на 5-нитро-2,3-дихидроиндол-1-карбоксилна киселина

Смес на 10.0 g (61.0 mmol) 5-нитро-2,3-дихидро-1H-индол (Aldrich), 100 ml дихлорометан, 16.5 g (94.8 mmol) ди-tert-бутилов дикарбонат, 13.2 ml (94.8 mmol) триетиламин и 0.2 g (1.6 mmol) 4-(диметиламино)-пиридин се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. Реакционната смес се промива с вода, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира до получаването на 15.3 g (99.5 %) от главното съединение. Суровият продукт се използва в следващото стъпало.

27b) третичен бутилов естер на 5-амино-2,3-дихидроиндол-1-карбоксилна киселина

Смес от 15.3 g (60.7 mmol) третичен бутилов естер на 5-нитро-2,3-дихидроиндол-1-карбоксилна киселина, 200 ml метанол, 200 ml тетраhydroфуран и 1 g 10 % Pd/C катализатор се хидрогенира. След завършването на реакцията, катализаторът се филтрира, промива се с тетраhydroфуран и филтратът се концентрира. Остатъкът се обработва със смес от диизопропилетер и хексан и утаените кристали се филтрират до получаването на 12.2 g (90.5 %) от главното съединение. Т. топ.: 75-76°C (изопропилетер-хексан).

27c) (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксоацетилхлорид

Смес от 28.78 g (116.3 mmol) (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 50 ml тионилхлорид се оставят да престоят в продължение на 2 часа. Реакционната смес се концентрира до 30.5 g (98.6 %) от главното съединение като твърдо вещество. Суровият продукт се използва в следващото стъпало.

27d) третичен бутилов естер на 5-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетиламино]-2,3-дихидроиндол-1-карбоксилна киселина

Към разбъркан разтвор на 0.5 g (2.25 mmol) третичен бутилов естер на 5-амино-2,3-дихидроиндол-1-карбоксилна киселина и 0.4 ml (2.8 mmol) триетиламин в 20 ml хлороформ се добавят на капки при 0°C 0.7 g (2.6 mmol) (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксоацетилхлорид в 10 ml хлороформ. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, след което се промива с вода и органичният слой се концентрира. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент до получаването на 0.9 g (88.7 %) от главното съединение като твърдо вещество. Суровият продукт се използва в следващото стъпало.

27e) 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-оксоацетамид

Към разтвор на 10 ml 2.5 M солна киселина в етилацетат се добавят 0.9 g (2.0 mmol) третичен бутилов естер на 5-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетиламино]-2,3-дихидроиндол-1-карбоксилна киселина. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 часа при 20°C, след което се концентрира. Продуктът се трансформира в основна (базична) форма с 2 M разтвор на натриев карбонат, екстрахира се с хлороформ, органичният слой се концентрира и остатъкът се изсушава до получаването на 0.45 g (64.1 %) на главното съединение. Т. топ.: 152°C.

Пример 28**N-(2-амино-3H-бензимидазол-5-ил)-2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид трифлуороацетат (45 70002545)**

28a) третичен бутилов естер на (5-нитро-1H-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина; третичен бутилов естер на (6-нитро-1H-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина

Смес на 11.86 g (39.4 mmol) 5-нитро-1(3)Н-бензимидазол-2-иламин нитрат (US 2324123), 150 ml дихлорометан, 11.0 g (50.4 mmol) ди-tert-бутилов дикарбонат и 14.0 ml (100.6 mmol) триетиламин се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. Реакционната смес се промива с вода, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се кристализира с изопропанол до получаването на 13.3 g (97.2 %) от смес от главните съединения в съотношение 1:1 като твърдо вещество. Т. топ.: 151-152°C (изопропанол).

28b) третичен бутилов естер на (5-амино-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина; третичен бутилов естер на (6-амино-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина

Смес на 13.3 g (47.8 mmol) третичен бутилов естер на (5-нитро-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина и третичен бутилов естер на (6-нитро-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина, 100 ml метанол, 100 ml тетраhydroфуран и 1 g 10 % Pd/C катализатор се хидрогенизира. След завършването на реакцията катализаторът се филтрира, промива се с тетраhydroфуран и филтратът се концентрира. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 10:1 като елюент до получаването на 4.72 g (40.4 %) третичен бутилов естер на (6-амино-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина (Rf. 0.5), т. топ.: 159°C (диетилетер) и 4.2 g (36.0 %) третичен бутилов естер на (5-амино-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина (Rf. 0.4), т. топ.: 168°C (диетилетер).

28c) третичен бутилов естер на {5-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетиламино]-1Н-бензимидазол-2-ил}-карбамова киселина

Към разбъркан разтвор на 1.0 g (4.06 mmol) третичен бутилов естер на (6-амино-1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамова киселина и 0.8 ml (5.7 mmol) триетиламин в 30 ml хлороформ се добавят на капки при 0°C 1.5 g (5.6 mmol) (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксоацетилхлорид (Пример 27c) в 20 ml хлороформ. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, след което се промива с вода и органичният слой се концентрира. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 10:1 като елюент до получаването на 1.3 g (67.1 %) от главното съединение. Т. топ.: 192°C (хлороформ:метанол = 10:1).

28d) N-(2-амино-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид трифлуороацетат

Към разтвор на 5 ml 5 % трифлуорооцетна киселина в дихлорометан се добавя 0.8 g (1.67 mmol) третичен бутилов естер на {5-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетиламино]-1H-бензимидазол-2-ил}-карбамова киселина. Реакционната смес се разбърква в продължение на 48 часа при 20°C. Утаените кристали се филтрират, промиват се с дихлорометан до получаването на 0.8 g (97.1 %) на главното съединение. Т. топ.: 121°C.

Пример 29

N-(2-амино-бензтиазол-6-ил)-2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (45 70002579)

Главното съединение се получава от (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 2,6-диаминобензтиазол [Arch. Pharm., 13, 48 (1935)] съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 203°C (изопропанол).

Пример 30

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2,2-диоксо-2,3-дихидро-1H-2λ⁶-бензо [с]изотиазол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002724)

Главното съединение се получава от (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 5-амино-1,3-дихидро-2,1-бензизотиазол-2,2-диоксид [J. Het. Chem., 23, 1645 (1986)] съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 181-182°C (изопропанол).

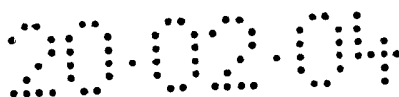
Пример 31

2-[4-(4-tert-бутилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002797)

31a) етилов естер на [4-(4-tert-бутилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от 4-(4-tert-бутилбензил)-пиперидин [J. Org. Chem., 64, 3763 (1999)] и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масло

31b) [4-(4-tert-бутилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина



Главното съединение се получава от етилов естер на [4-(4-tert-бутилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: масло.

31c) 2-[4-(4-tert-бутилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от [4-(4-tert-бутилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина и 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 168°C (диетилетер-хексан-диизопропилетер).

Пример 32

2-[4-(4-цианобензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002844)

32a) 4-(1-бензилпиперидин-4-илиденметил)-бензонитрил

В аргонова атмосфера към разбъркан разтвор на 5.0 g (26.4 mmol) N-бензил-4-пиперидон (Aldrich) и 7.0 g (27.6 mmol) диетил естер на (4-цианобензил)-фосфорна киселина [J. Chem. Soc. Perkin Trans 2., 3, 395, (2001)] в 50 ml диметилформамид се добавят при 0°C 1.5 g (60 %, 37.5 mmol) натриев хидрид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 часа при 20°C, след което на капки се добавя 1 ml етанол, след това сместа се излива в 100 ml вода и се екстрахира с диетилетер. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира. Суровият продукт се използва в следващото стъпало. Т. топ.: масло.

32b) 4-(1-бензилпиперидин-4-илметил)-бензонитрил

Смес на 8.25 g (28.6 mmol) 4-(1-бензилпиперидин-4-илиденметил)-бензонитрил, 200 ml етанол и 0.5 g 10 % Pd/C катализатор се хидрогенизира. След завършването на реакцията катализаторът се филтрира, промива се с тетраhydroфуран и филтратът се концентрира. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 95-96°C (диизопропилетер).

32c) 4-пиперидин-4-илметил-бензонитрил хидрохлорид

Към разбъркан разтвор на 0.5 g (1.72 mmol) 32b) 4-(1-бензилпиперидин-4-илметил)-бензонитрил в 3 ml дихлорометан се добавят на капки при 0°C 0.2 ml (1.85 mmol) 1-хлоретил-хлороформат. Реакционната смес се разбърква в

продължение на 1 час при 0°C, след което се оставя да престои 8 часа, след което се концентрира и остатъкът се разтваря в 10 ml метанол. Реакционната смес се концентрира и остатъкът се кристализира с изопропанол до получаването на 0.384 g (94.4 %) от главното съединение. Т. топ.: 95-96°C (изопропанол).

32d) етилов естер на N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: 180-186°C.

32e) N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 254°C (етанол-вода).

32f) 2-[4-(4-цианобензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид

Към смес на 0.3 g (1.5 mmol) N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина и 0.165 ml (1.5 mmol) N-метилморфолин в 8 ml диметилформаид се добавят на капки при 0°C 0.2 g (1.5 mmol) изобутилхлороформиат и сместа се разбърква в продължение на 1 час при 0°C. Добавят се 0.333 g (1.4 mmol) 4-пиперидин-4-илметил-бензонитрил хидрохлорид и 0.165 ml (1.5 mmol) N-метилморфолин и реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при 0°C, а след това още 16 часа при стайна температура. Реакционната смес се концентрира и остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент до получаването на 0.045 g (8.0 %) от главното съединение. Rf. 0.4. Т. топ.: 259-260°C (изопропанол).

Пример 33

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-2-[4-(4-трифлуорометилбензил)-пиперидин-1-ил]-ацетамид (45 70002930)

Главното съединение се получава от 4-(4-трифлуорометилбензил)-пиперидин [J. Org. Chem., 64, 3763 (1999)] и N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 32e) съгласно метода, описан в Пример 32f. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 217°C (изопропанол).

Пример 34**2-[4-(2,4-дифлуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002931)**

34a) третичен бутилов естер на 4-(2,4-дифлуоробензилиден)-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Главното съединение се получава от N-(tert-бутоксикарбонил)-4-пиперидон и диетилов естер на (2,4-дифлуоробензил)-фосфорна киселина [Eur. J. Med. Chem. Ther., 27, 845 (1992)] съгласно метода, описан в Пример 32a. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хексан:етилацетат = 4:1 като елюент. Т. топ.: масло

34b) третичен бутилов естер на 4-(2,4-дифлуоробензил)-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Главното съединение се получава от третичен бутилов естер на 4-(2,4-дифлуоробензилиден)-пиперидин-1-карбоксилна киселина съгласно метода, описан в Пример 32a. Суровият продукт се използва в следващото стъпало. Т. топ.: масло.

32c) 4-(2,4-дифлуоробензил)-пиперидин

Главното съединение се получава от третичен бутилов естер на 4-(2,4-дифлуоробензил)-пиперидин-1-карбоксилна киселина съгласно метода, описан в Пример 18b. Т. топ.: 191°C (етилацетат-диетилетер)

34d) 2-[4-(2,4-дифлуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от 4-(2,4-дифлуоробензил)-пиперидин и N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 32e) съгласно метода, описан в Пример 32f. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 231°C (изопропанол).

Пример 35

N-(2,2-диоксо-2,3-дихидро-1H-2λ⁶-бензо[с]изотиазол-5-ил)-2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамид (45 70002966)

Главното съединение се получава от [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1a) и 5-амино-1,3-дихидро-2,1-бензизотиазол-2,2-диоксид съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60

(Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 183-184°C (изопропанол).

Пример 36

2-[4-(3,4-дифлуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002967)

Главното съединение се получава от 4-(3,4-дифлуоробензил)-пиперидин [J. Org. Chem., 64, 3763 (1999)] и N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 32e) съгласно метода, описан в Пример 32f. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 233°C (изопропанол).

Пример 37

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-трифлуорометил-1Н-бензоимидазол-6-ил)-ацетамид (45 70002968)

Главното съединение се получава от (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 2-трифлуорометил-1(3)Н-бензимидазол-5-иламин (NL 6501323, СА 66; 28771) съгласно метода, описан в Пример 2. Филтрираните кристали се пречистват с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от толуен:метанол = 4:1 като елюент. Т. топ.: 142°C (изопропанол).

Пример 38

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-ацетамид (45 70001819)

Главното съединение се получава от 6-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он [Indian J. Chem. Sect. B, 24, 1263 (1985)] и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 197-200°C (диетилетер).

Пример 39

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-ацетамид (45 70001845)

Главното съединение се получава от 6-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 186-187°C (диетилетер).

Пример 40

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(1Н-бензимидазол-5-ил)-2-оксоацетамид
(45 70001846)

Главното съединение се получава от 5-амино-бензимидазол и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 85-87°C (диетилетер).

Пример 41

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(1Н-индазол-6-ил)-2-оксоацетамид (45
70001878)

Главното съединение се получава от 6-аминоиндазол (Aldrich) и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 160-164°C (диетилетер).

Пример 42

2-(4-бензилоксипиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид (45 70002186)

42a) етилов естер на N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он [J. Med. Chem., 32, 1627 (1989)] и етилхлорооксоацетат (Aldrich) съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: 239-240°C (вода).

42b) N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина и калиев хидроксид съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 232.5-235.5°C (вода).

42c) 2-(4-бензилоксипиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина и 4-бензилоксипиперидин

[Tetrahedron Lett., 36, 3465 (1995)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 143-146°C (диетилетер).

Пример 43

2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-2-(4-феноксипиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002188)

Главното съединение се получава от N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина (Пример 42 б) и 4-феноксипиперидин съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 196-199°C (диетилетер).

Пример 44

2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-2-(4-феноксиметилпиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002244)

Главното съединение се получава от N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина (Пример 42 б) и 4-феноксиметилпиперидин [DE 254 999 (1977)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 215-217°C (диетилетер).

Пример 45

2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-2-(4-фенетилпиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002250)

Главното съединение се получава от N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина (Пример 42 б) и 4-фенетилпиперидин [J. Amer. Chem. Soc., 72, 4953 (1950)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 128-132°C (диетилетер).

Пример 46

2-[4-(хидроксифенилметил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид (45 70002251)

Главното съединение се получава от N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина (Пример 42 б) и 4-фенилпиперидин-4-илметанол [J. Amer. Chem. Soc., 52, 4006 (1930)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 195-197°C (диетилетер).

Пример 47

2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-2-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002330)

Главното съединение се получава от N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина (Пример 42 b) и 4-р-толилоксипиперидин [J. Amer. Chem. Soc., 72, 4953 (1950)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 226-228°C (диетилетер).

Пример 48

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид (45 70002339)

Главното съединение се получава от N-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-оксаламова киселина (Пример 42 b) и 4-(4-метилбензил)-пиперидин [J. Org. Chem., 64, 3763 (1999)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 228-231°C (диетилетер).

Пример 49

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002567)

49a) етилов естер на N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от 6-амино-1Н-бензимидазол-2-тиол [J. Chem. Soc., 1515 (1950)] и етилхлорооксоацетат (Aldrich) съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: 225-226°C (вода).

49b) N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-оксаламова киселина и калиев хидроксид съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 276-280°C (вода).

49c) 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-оксоацетамид

Главното съединение се получава от N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-оксаламова киселина и 4-бензилпиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 277-281°C (диетилетер).

Пример 50**2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид (45 70002568)**

50a) етилов естер на N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от 6-амино-3Н-бензотиазол-2-он [Liebigs Ann. Chem., 277, 244 (1893)] и етилхлорооксоацетат (Aldrich) съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: 226-231°C (вода).

50b) N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина и калиев хидроксид съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 275-278°C (вода).

50c) 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина и 4-бензилпиперидин съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 201-203°C (диетилетер).

Пример 51**2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002569)**

Главното съединение се получава от N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 49b) и 4-(4-флуоробензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 286-288°C (диетилетер).

Пример 52**2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид (45 70002615)**

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 50b) и 4-(4-флуоробензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 223.5-225.5°C (диетилетер).

Пример 53**2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002706)**

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 50b) и 4-р-толилоксипиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 215-217°C (диетилетер).

Пример 54

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид (45 70002247)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 50b) и 4-(4-метилбензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 221-222°C (диетилетер).

Пример 55

2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид (45 70002615)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 50b) и 4-(4-хлоробензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 245-247°C (диетилетер).

Пример 56

N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (45 70002739)

Главното съединение се получава от N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 49b) и 4-р-толилоксипиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 311-314°C (диетилетер).

Пример 57

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(3-тиоксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид (45 70002614)

57a) 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-тион

Разбъркана смес на 1.0 g 7-нитро-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-тион [Indian J. Chem. Sect. B, 12, 1279 (1984)] и 4.0 g натриев дитионат в 30 ml етанол и 30 ml вода се оставя да престои 2 часа. След това реакционната смес се концентрира и остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 9:1 като елюент до получаването на 0.33 g (38 %) от главното съединение. Т. топ.: 205-211°C (диетилетер).

57b) 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(3-тиоксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-тион и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 193-196°C (диетилетер).

Пример 58

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(индан-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002198)

Главното съединение се получава от [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) и 5-аминоиндан (Aldrich) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 150-152°C (диетилетер).

Пример 59

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(индан-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002224)

Главното съединение се получава от (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) и 5-аминоиндан (Aldrich) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 106-109°C (диетилетер).

Пример 60

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(1Н-индол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002239)

Главното съединение се получава от [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) и 5-аминоиндол (Aldrich) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 80-82°C (етилацетат).

Пример 61

N-(4-бромофенил)-2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамид (45 70002307)

Смес от 0.64 g (2.4 mmol) [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина, 0.34 ml (2.4 mmol) триетиламин, 0.35 g (2 mmol) 4-бромоанилин (Aldrich), 0.91 g (2.4 mmol) HBTU и 100 ml диметилформаид се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа. Реакционната смес се концентрира. След това към сместа се добавят 30 ml 8 % разтвор на натриев хидрогенкарбонат и 30 ml хлороформ. Органичният слой се отделя и водната фаза се екстрахира трикратно с 20 ml хлороформ. Комбинираните органични

слоеве се изсушават над натриев сулфат, концентрират се. Остатъкът се обработва с диетилетер и кристалите се филтрират до получаването на 0.36 g (43 %) от главното съединение. Т. топ.: 156-158°C (диетилетер).

Следващото съединение се получава от [4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 70b) и 5-амино-1,3-дихидро-2,1-бензизотиазол-2,2-диоксид съгласно метода, описан по-горе: N-(2,2-диоксо-2,3-дихидро-1H-2λ⁶-бензо[с]изотиазол-5-ил)-2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамид (45 70003031) Т. топ.: 186°C (изопропанол).

Пример 62

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002346)

62a) етилов естер на N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от 1-амино-1,3-дихидроиндол-2-он и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: 235-237°C (диетилетер).

62b) N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина и калиев хидроксид съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 256°C (вода).

62c) 2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина и 4(4-метилбензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 196-199°C (диетилетер).

Пример 63

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(1H-индол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002347)

Главното съединение се получава от 5-аминоиндол (Aldrich) и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 68-72°C (хексан).

Пример 64

2-[(4-хидроксифенилметил)-пиперидин-1-ил]-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002348)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 62b) и фенил-[4]-пиперидилметанол съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 88-100°C (разл.) (диетилетер).

Пример 65

2-[4-[2-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002350)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 62b) и 4-(2-метилбензил)-пиперидин [J. Org.Chem., 64, 3763 (1999)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 211-213°C (разл.) (диетилетер).

Пример 66

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-(4-феноксиметил-пиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002351)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 62b) и 4-феноксиметил-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 200-202°C (диетилетер).

Пример 67

2-[4-[4-метоксибензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002391)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 62b) и 4-(4-метоксибензил)-пиперидин [US 3632767 (1972)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 215-217°C (диетилетер).

Пример 68

2-[4-[3-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002439)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 62b) и 4-(3-флуоробензил)-пиперидин [J. Org.Chem., 64, 3763 (1999)] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 182-184°C (диетилетер).

Пример 69

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-(4-фенетил-пиперидин-1-ил)-ацетамид (45 70002440)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 62b) и 4-фенетил-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 236-240°C (диетилетер).

Пример 70

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002764)

70a) етилов естер на [4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от 4-(4-метилбензил)-пиперидин и етилоксалилхлорид съгласно метода, описан в Пример 1a. Т. топ.: масло

70b) [4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина

Главното съединение се получава от етилов естер на [4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1b. Т. топ.: 133-135°C (етанол-вода).

70c) 2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он и [4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 216-220°C (диетилетер).

Пример 71

2-[4-[4-метоксибензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002777)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 32e) и 4-(4-метоксибензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 193-197°C (диизопропилетер).

Пример 72

2-[4-[3-метоксибензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002838)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 32e) и 4-(3-метоксибензил)-пиперидин [US

3632767 (1972)] съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 110-115°C (диизопропилетер).

Пример 73

2-[4-[3-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002839)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 32e) и 4-(3-метилбензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 204-208°C (диизопропилетер).

Пример 74

N-(1,3-диоксо-2,3-дихидро-1H-изоиндол-5-ил)-2-[4-[4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамид (45 70002840)

Главното съединение се получава от 5-амино-изоиндол-1,3-дион [Tetrahedron 54, 7485 (1998)] и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 226-228°C (диетилетер).

Пример 75

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(1,3-диоксо-2,3-дихидро-1H-изоиндол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002841)

Главното съединение се получава от 5-амино-изоиндол-1,3-дион и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 239-241°C (диетилетер).

Пример 76

2-[4-[3-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70002897)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-оксаламова киселина (Пример 32e) и 4-(3-флуоробензил)-пиперидин съгласно метода, описан в Пример 1c. Т. топ.: 215-217°C (диетилетер).

Пример 77

N-(2,3-диоксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-[4-[4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамид (45 70002570)

Главното съединение се получава от 5-амино-1H-индол-2,3-дион [Helv. Chim-Acta, 19, 1327 (1998)] и [4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 1b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 205-206°C (диетилетер).

Пример 78

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2,3-диоксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-2-оксоацетамид (45 70002616)

Главното съединение се получава от 5-амино-1H-индол-1,3-дион [Helv. Chim-Acta, 19, 1327 (1998)] и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 234-236°C (диетилетер).

Пример 79

2-[4-[4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид (45 80002201)

Главното съединение се получава от [4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 70b) и 5-амино-1,3-дихидро-бензимидазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: > 280°C (диетилетер).

Пример 80

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-1,2,3,4-тетрахидроквинолин-6-ил)-ацетамид (45 80002221)

Главното съединение се получава от [4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-оксооцетна киселина (Пример 70b) и 6-амино-3,4-дихидро-1H-квинолин-2-он [J. Chem. Soc., 183 (1969)] съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 209-213°C (вода).

Пример 81

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70001655)

81a) 2-хлоро-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид

Към разбъркан разтвор на 1.5 g (10 mmol) 6-амино-3H-бензоксазол-2-он и 3.4 ml (24 mmol) триетиламин в 90 ml хлороформ се добавят на капки при температура под 10°C 2 ml (24 mmol) хлороацетилхлорид в 20 ml хлороформ, след което реакционната смес се разбърква при стайна температура в

продължение на 10 часа. Реакционната смес се концентрира и към остатъка се добавят 100 ml 8 % разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Утаеният продукт се филтрира и се промива с вода до получаването на 1.76 g (78 %) от главното съединение. Т. топ.: 228-231°C (вода).

81b) 2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензоксазол-6-ил)-ацетамид

Смес от 0.91 g (4 mmol) 2-хлоро-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид, 0.7 ml (4 mmol) калиев йодид, 1.2 ml (8 mmol) триетиламин, 0.7 g (3 mmol) 4-(4-флуоробензил)-пиперидин хидрохлорид и 50 ml ацетонитрил се оставя да престои в продължение на 20 часа. Реакционната смес се концентрира и към остатъка се добавят 30 ml вода и 30 ml хлороформ. Органичният слой се отделя и водната фаза се екстрахира трикратно с 10 ml хлороформ. Комбинираните органични слоеве се изсушават над натриев сулфат, концентрират се и остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 97:3 като елюент до получаването на 0.3 g (26 %) от главното съединение. Т. топ.: 232-234°C (диетилетер).

Пример 82

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензоксазол-6-ил)-ацетамид хидрохлорид (45 70002909)

Към разбъркана суспензия на 1.5 g (3.9 mmol) 2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (Пример 81b) в 40 ml диетилетер се добавят 4 ml 2.5 N солна киселина в етилацетат. Сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, след което кристалите се филтрират и се промиват с диетилетер до получаването на 1.64 g (100 %) от главното съединение. Т. топ.: 210-216°C (разл.) (диетилетер).

Пример 83

5-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он (45 70001863)

83a) 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон

Главното съединение се получава от 4-(4-флуоробензил)-пиперидин и хлороацетилхлорид по метода, описан в Пример 81a. Т. топ.: 85-87°C (вода)

83b) 5-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он

Главното съединение се получава от 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон и 5-амино-1,3-дихидро-бензимидазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 249-251°C (диетилетер).

Пример 84

6-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-3Н-бензоксазол-2-он (45 70001944)

Главното съединение се получава от 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83a) и 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 202-205°C (диетилетер).

Пример 85

1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-(1Н-индазол-5-ил-амино)-етанон (45 70001843)

Главното съединение се получава от 5-аминоиндазол (Aldrich) и 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83a) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 113-114°C (диетилетер).

Пример 86

1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-(1Н-индазол-5-ил-амино)-етанон (45 70001949)

86a) 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон

Главното съединение се получава от 4-бензилпиперидин и хлороацетилхлорид по метода, описан в Пример 81a. Т. топ.: 42-47°C (вода).

86b) 1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-(1Н-индазол-5-ил-амино)-етанон

Главното съединение се получава от 5-аминоиндазол и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 153-155°C (диетилетер).

Пример 87

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил-амино)-етанон (45 70002015)

Главното съединение се получава от 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он и 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83а) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 156-161°C (диетилетер).

Пример 88

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил-амино)-етанон (45 70002104)

Главното съединение се получава от 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон (Пример 86а) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 172-175°C (диетилетер).

Пример 89

1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-(1Н-индазол-6-ил-амино)-етанон (45 70001817)

Главното съединение се получава от 6-аминоиндазол и 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83а) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 181-183°C (диетилетер).

Пример 90

1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-(1Н-индазол-6-ил-амино)-етанон (45 70001950)

Главното съединение се получава от 6-аминоиндазол и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон (Пример 86а) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 179-182°C (диетилетер).

Пример 91

1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил-амино)-етанон (45 70002176)

Главното съединение се получава от 6-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он и 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83а) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 220-223°C (диетилетер).

Пример 92

N-(4-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-фенил)-метансулфонамид (45 70002491)

Смес от 1.08 g (4 mmol) 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83a), 1.5 g (8 mmol) метансулфонова киселина-(4-аминоанилид), 0.68 g (4 mmol) калиев йодид, 1.2 ml (8 mmol) триетиламин и 40 ml толуен се оставя да престои в продължение на 3 часа. Реакционната смес се концентрира и към остатъка се добавят 30 ml вода и 30 ml хлороформ. Органичният слой се отделя и водната фаза се екстрахира трикратно с 10 ml хлороформ. Комбинираните органични слоеве се изсушават над натриев сулфат, концентрират се и остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 99:1 като елюент до получаването на 0.96 g (57 %) от главното съединение. Т. топ.: 177-181°C (диизопропилетер).

Пример 93

1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил-амино)-етанон (45 70003033)

Главното съединение се получава от 6-амино-3Н-бензотиазол-2-он и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон (Пример 86a) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 196-199°C (диетилетер).

Пример 94

1-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-2-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил-амино)-етанон (45 70003072)

86a) 2-хлоро-1-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-етанон

Главното съединение се получава от 4-р-толилоксипиперидин и хлороацетилхлорид съгласно метода, описан в Пример 81a. Т. топ.: масло

86b) 1-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-2-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил-амино)-етанон

Главното съединение се получава от 6-амино-3Н-бензотиазол-2-он и 2-хлоро-1-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-етанон съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 189-191°C (диетилетер).

Пример 95

2-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-2-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил-амино)-етанон (45 70003118)

Главното съединение се получава от 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он и 2-хлоро-1-(4-р-толилоксипиперидин-1-ил)-етанон (Пример 94а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 223-224°C (диетилетер).

Пример 96

1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил-амино)-етанон (45 70003032)

Главното съединение се получава от 6-амино-3Н-бензотиазол-2-он и 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 149-155°C (диетилетер).

Пример 97

5-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-(2-оксоетиламино)}-1,3-дихидроиндол-2-он (45 70002509)

Главното съединение се получава от 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он и 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 161-164°C (диетилетер).

Пример 98

5-[2-[4-бензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино]-1,3-дихидроиндол-2-он (45 70002642)

Главното съединение се получава от 5-амино-1,3-дихидроиндол-2-он и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон (Пример 86а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 155-160°C (диетилетер).

Пример 99

6-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-3Н-бензоксазол-2-он хидрохлорид (45 70002862)

Главното съединение се получава от 6-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-3Н-бензоксазол-2-он (Пример 84) съгласно метода, описан в Пример 82. Т. топ.: 180-210°C (разл.) (етилацетат).

Пример 100

5-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоетиламино]-1,3-дихидроиндол-бензимидазол-2-он (45 70002223)

Главното съединение се получава от 5-амино-1,3-дихидробензимидазол-2-он и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон (Пример 86a) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 237-238°C (диетилетер).

Пример 101

5-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоетиламино]-1,3-дихидроиндол-бензоимидазол-2-он хидрохлорид (45 70002907)

Главното съединение се получава от 5-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоетиламино]-1,3-дихидроиндол-бензимидазол-2-он (Пример 100) съгласно метода, описан в Пример 82. Т. топ.: 215-230°C (разл.) (етилацетат).

Пример 102

5-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-1,3-дихидробензимидазол-2-он хидрохлорид (45 70002908)

Главното съединение се получава от 5-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он (Пример 83b) съгласно метода, описан в Пример 82. Т. топ.: 217-229°C (разл.) (етилацетат).

Пример 103

N-(4-{2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-фенил)-метансулфонамид (45 70002955)

103a) 2-хлоро-1-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-етанон

Главното съединение се получава от 4-(4-метилбензил)-пиперидин и хлороацетилхлорид съгласно метода, описан в Пример 81a. Т. топ.: масло

103b) N-(4-{2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-фенил)-метансулфонамид

Главното съединение се получава от 2-хлоро-1-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-етанон и метансулфонова киселина-(4-аминоанилид) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 133-135°C (диизопропилетер).

Пример 104

6-{2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-3H-бензоксазол-2-он (45 70002956)

Главното съединение се получава от 2-хлоро-1-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 103a) и 6-амино-3H-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 212-215°C (метанол).

Пример 105

7-{2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (45 70003022)

Главното съединение се получава от 2-хлоро-1-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 103а) и 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 206-208°C (етанол).

Пример 106

6-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоетиламино]-3Н-бензоксазол-2-он (45 70002530)

Главното съединение се получава от 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон (Пример 86а) съгласно метода, описан в Пример 81b. Т. топ.: 204-206°C (диетилетер).

Пример 107

6-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоетиламино]-3,4-дихидро-1Н-квинолин-2-он (45 70003105)

Главното съединение се получава от 6-амино-3,4-дихидро-1Н-квинолин-2-он и 2-хлоро-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-етанон (Пример 86а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 184-187°C (етанол).

Пример 108

6-{2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-3Н-бензоксазол-2-он (45 70003134)

108а) 2-хлоро-1-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-етанон

Главното съединение се получава от 4-(4-хлорофенокси)-пиперидин хидрохлорид и хлороацетилхлорид съгласно метода, описан в Пример 81а. Т. топ.: масло

108b) 6-{2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-3Н-бензоксазол-2-он

Главното съединение се получава от 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он 2-хлоро-1-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-етанон съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 180-183°C (диетилетер).

Пример 109

6-{2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-3,4-дихидро-1Н-квинолин-2-он (45 70003135)

Главното съединение се получава от 6-амино-3,4-дихидро-1Н-квинолин-2-он и 2-хлоро-1-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 108а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 248-251°C (диетилетер).

Пример 110

5-{2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он (45 70003137)

Главното съединение се получава от 5-амино-1,3-дихидро-бензимидазол-2-он и 2-хлоро-1-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 108а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 201-205°C (диетилетер).

Пример 111

6-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-3,4-дихидро-1Н-квинолин-2-он (45 70003136)

Главното съединение се получава от 6-амино-3,4-дихидро-1Н-квинолин-2-он и 2-хлоро-1-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 83а) съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 197-200°C (етилов алкохол).

Пример 112

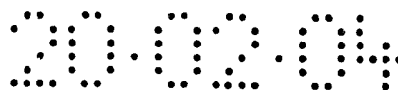
6-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксоетиламино]-3Н-бензоксазол-2-он (45 70002184)

112а) 1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-бромопропан-1-он

Главното съединение се получава от 4-бензилпиперидин и 2-бромопропионилхлорид съгласно метода, описан в Пример 81а. Т. топ.: масло

112b) 6-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксоетиламино]-3Н-бензоксазол-2-он

Смес от 1.03 g (3.33 mmol) 1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-бромопропан-1-он, 0.5 g (3.33 mmol) 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он, 1.0 g (7.2 mmol) калиев карбонат и 15 ml диметилформамид се оставя да престои в продължение на 5 часа. Реакционната смес се филтрира и филтратът се концентрира. Остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хексан:етилацетат = 4:1 като елюент до получаването на 0.46 g (36.5 %) от главното съединение. Т. топ.: 91°C (хексан).

**Пример 113**

2-(3-бензил-8-азабикло[3.2.1]окт-8-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-ацетамид (45 70002703)

Главното съединение се получава от N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-оксаламова киселина (Пример 62b) и 3-бензил-8-азабикло[3.2.1]октан [WO 20132179] съгласно метода, описан в Пример 1с. Т. топ.: 197.5-200°C (диетилетер).

Пример 114

2-(4-бензил-пиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидробензоксазол-5-ил)-ацетамид (45 70001830)

Главното съединение се получава от 5-амино-3Н-бензоксазол-2-он и (4-бензилпиперидин-1-ил)-оксооцетна киселина (Пример 5b) съгласно метода, описан в Пример 2. Т. топ.: 187-190°C (вода).

Пример 115

2-[4-(4-хидроксibenзил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидробензоксазол-6-ил)-ацетамид (45 70003208)

Главното съединение се получава от 2-[4-[4-метоксибензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид (Пример 71) съгласно метода, описан в Пример 121. Т. топ.: 235-239°C (диетилетер).

Пример 116

7-{2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксоетиламино}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (45 70003085)

Главното съединение се получава от 2-хлоро-1-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-етанон (Пример 108a) и 7-амино-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он и съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 207-210°C (метанол).

Пример 117

6-[2-оксо-2-(4-феноксипиперидин-1-ил)-етиламино]-3Н-бензоксазол-2-он (45 70003156)

117a) 2-хлоро-1-(4-феноксипиперидин-1-ил)-етанон

Главното съединение се получава от 4-феноксипиперидин и хлороацетилхлорид съгласно метода, описан в Пример 81a. Т. топ.: масло

117b) 6-[2-оксо-2-(4-феноксипиперидин-1-ил)-етиламино]-3Н-бензоксазол-2-он

Главното съединение се получава от 2-хлоро-1-(4-феноксипиперидин-1-ил)-етанон и 6-амино-3Н-бензоксазол-2-он съгласно метода, описан в Пример 92. Т. топ.: 220-223°C (диетилетер).

Пример 118

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-ацетамид (45 70001712)

118a) 2-хлоро-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-ацетамид

Главното съединение се получава от 5-амино-1,3-дихидро-1Н-индол-2-он и хлороацетилхлорид съгласно метода, описан в Пример 81a. Т. топ.: 166-170°C (вода).

118b) 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-ацетамид

Смес от 0.9 g (4 mmol) 2-хлоро-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1Н-индол-5-ил)-ацетамид, 0.7 g (4 mmol) калиев йодид, 0.6 ml (4 mmol) триетиламин, 0.5 ml (3 mmol) 4-бензилпиперидин и 50 ml ацетонитрил се оставя да престои в продължение на 20 часа. Реакционната смес се концентрира и към остатъка се добавят 30 ml вода и 30 ml хлороформ. Органичният слой се отделя и водната фаза се екстрахира трикратно с 10 ml хлороформ. Комбинираните органични слоеве се изсушават над натриев сулфат, концентрират се и остатъкът се обработва с диетилетер и утаените кристали се филтрират до получаването на 0.7 g (64 %) от главното съединение. Т. топ.: 176-180°C (диетилетер).

Пример 119

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(4-метоксифенил)-ацетамид (45 70002794)

Главното съединение се получава от 2-хлоро-N-(4-метоксифенил)-ацетамид [J. Heterocycl. Chem., 32, 1429. (1995)] и 4-бензилпиперидин съгласно метода, описан в Пример 118b. Т. топ.: 81-83°C (хексан).

Пример 120

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(4-хидроксифенил)-ацетамид (45 70002863)

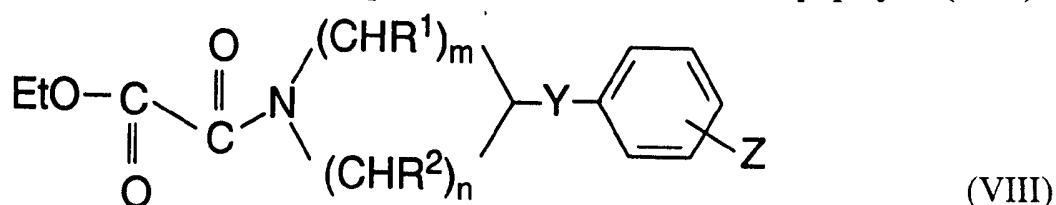
Към разбъркан разтвор на 0.68 g (2 mmol) 2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(4-метоксифенил)-ацетамид (Пример 119) в 30 ml хлорометан се добавят на капки при температура -20°C 0.95 ml (10 mmol) борен триборид в 9 ml



дихлорометан, след което реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 10 часа. Реакционната смес се концентрира. Към сместа се добавят 30 ml 8 % разтвор на натриев хидрогенкарбонат и 20 ml хлороформ. Органичният слой се отделя и водната фаза се екстрахира трикратно с 20 ml хлороформ. Комбинираните органични слоеве се изсушават над натриев сулфат, концентрират се и остатъкът се пречиства с колонна хроматография като за адсорбент се използва Kieselgel 60 (Merck) и смес от хлороформ:метанол = 9:1 като елюент до получаването на 0.4 g (62 %) от главното съединение. Т. топ.: 66-70°C (хексан).

Пример 121

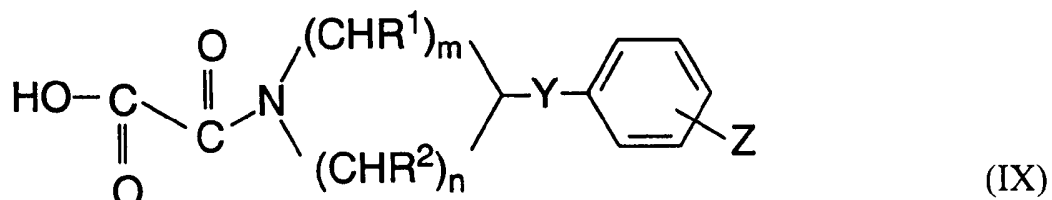
Етап (1): Получаване на естерни съединения съгласно формула (VIII)



където R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I).

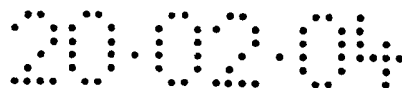
0.1 mmol вторични амини съгласно формула (III) – където R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I) – се разтварят в 0.4 ml CH_2Cl_2 . Към разтвора се добавят твърд носител 2.5 (диизопропиламинометилполистирен, 3 mmol/g, Fluka, кат. ном. 38343) (83 mg) и 11.2 μ L етилоксалилхлорид. Сместа се разбърква енергично в продължение на 2 часа при 40°C. Получената кашеста смес се филтрира и смолата се промива три пъти с CH_2Cl_2 . Филтратът се концентрира с вакуум. (добив: ~100 %)

Етап (2): Хидролиза на получените по-горе естерни съединения до моноамиди на оксалова киселина съгласно формула (IX)



където R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I).

Гореполучените естерни съединения съгласно формула (VIII) се разтварят в 0.8 ml етанол, след което се добавят 120 mg силно основна йонообменна смола (DOWEX-2X8-100) в OH^- форма. Сместа се разбърква енергично в продължение на 16 часа при 60°C, след което разтворителят се филтрира. Смолата се промива три пъти с етанол. След това смолата се суспендира в 0.8 ml етилацетат, добавят



се 0.8 ml 1.5 M HCl/етилацетат и сместа се разбърква енергично в продължение на 3 часа при стайна температура. Смолата се филтрира, промива се с етилацетат и филтратът се концентрира във вакуум. (добив: ~100 %)

Етап (3): Свързване

Гореполучените моноамиди на оксалова киселина съгласно формула (IX) се разтварят в 2 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 1:1. 0.125 mmol амин съгласно формула (V) – където V и U имат същите значения, дадени за формула (I) – и 0.25 mmol 1-[3-(диметиламино)-пропил]-3-етилкарбодиимид (EDC) се добавят и сместа се разбърква енергично в продължение на 12 часа. Сместа се разрежда с 2 ml CH_2Cl_2 и се екстрахира три пъти с по 4 mL вода. Към органичния разтвор се добавя твърд носител 4-бензилоксибензалдехид (200 mg, 3 mmol/g, Novabiochem, кат. ном.: 01-64-0182) и сместа се разбърква енергично в продължение на 2 часа при 40°C. Смолата се филтрира и филтратът се концентрира до получаването на крайния продукт съединенията съгласно формула (I) – където X е –CO-група и $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{Y}, \text{Z}, \text{U}, \text{V}, \text{n}$ и m имат значенията, дефинирани по-горе.

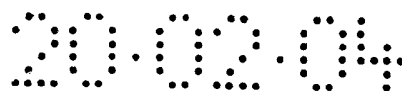
Пример 122

Методи за определяне и пречистване

Съединенията съгласно изобретението се определят чрез високочувствителна течна хроматография, свързана с мас селективен детектор (LC/MS) като се използва хроматографска система с двуфазен градиент HP 1100 с Microplate Sampler (Agilent, Waldbronn), контролирана от ChemStation софтуер. За получаване на UV спектър с дължина на вълната 225 и 240 nm се използва HP диоден зонален детектор. Всички експерименти се провеждат като се използва HP MSD (Agilent, Waldbronn) единичен четворен спектрометър, снабден с източник на йонизиращ електроспрей за определяне на структурата.

Синтезираните продукти се разтварят в 1 ml DMSO (Aldrich, Германия). 100 μl от всеки разтвор се разрежда с DMSO до обем 1000 μl . Аналитичните хроматографски експерименти се правят върху Discovery RP C-16 Amide, колона 5 cm X 4.6 mm X 5 μm от Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) със скорост на потока 1 ml/минута за качествено определяне. Получените съединения се определят по тяхната k' стойност (чистота, фактор на капацитета). k' факторите се оценяват по следната формула

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



където k' = фактор на капацитета, t_R = време на задържане и t_0 = време за задържане на елюента.

Елюент А е вода, съдържаща 0.1 % трифлуорооцетна киселина (TFA) (Sigma, Германия), елюент В е 95 % ацетонитрил (Merck, Германия), съдържащ 0.1 % TFA и 5 % елюент А. Използва се градиент на елюиране като се започва със 100 % елюент А и до края на процеса се достига до 100 % елюент В за период от 5 минути.

Семипрепаративно сепариране на съединенията съгласно изобретението – чистота под 85 % – се извършва като се използва същата високочувствителна хроматографска система. Сепарирането се извършва върху Discovery RP C-16 Amide, семипрепаративна колона 20 cm X 10 mm X 5 μ m от Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) със скорост на потока 3 ml/минута. Фракцията се събира чрез мас селективно сепариране. Използва се градиент на елюиране като се започва със 80 % елюент А и до края на процеса се достига до 65 % елюент В за период от 35 минути за съединения с фактор на капацитета е над 2.5. За съединения с фактор на капацитета под 2.5 градиентът на елюиране се променя като се започва със 100 % елюент А и до края на процеса се достига до 55 % елюент В за период от 30 минути. Събраните фракции се определят качествено чрез гореописания подобен аналитичен метод и разтворителят се изпарява с Speed Vac (Savant, USA).

Съединенията, получени както е описано в Пример 121, са показани в Таблица 3.

Таблица 3

Съединения съгласно формула (I), получени както е описано в Пример 121, където X означава –CO-група, и $-(CHR^1)_m$ - и $-(CHR^2)_n$ са $-CH_2CH_2$ -групи, U и V образуват заедно бивалентна група, а Y и Z са дадени по-долу:

No.	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-	397.862	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

2004

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

Пример 123

Получаване на фармацевтични композиции

а) Таблетки:

Смесват се 0.01-50 % от активната съставка съгласно формула I, 15-50 % лактоза, 15-50 % картофено нишесте, 15-50 % поливинилпиролон, 1-5 % талк, 0.01-3 % магнезиев стеарат, 1-3% колоиден силициев диоксид и 2-7 % ултраамилопектин, след което се гранулират чрез влажно гранулиране и се пресираща на таблетки.

б) Дражета, покрити таблетки:

Таблетките, получени по метода, описан по-горе, се покриват със слой, състоящ се от ентеро- или гастроразтворим филм или от захар и талк. Дражетата се полират със смес от пчелен восък и карнауба восък.

с) Капсули:

0.01-50 % от активната съставка съгласно формула I, 1-5 % натриев лаурилсулфат, 15-50 % нишесте, 15-50 % лактоза, 1-3% колоиден силициев диоксид и 0.01-3 % магнезиев стеарат се смесват напълно, след това сместа се пресява и с нея се напълват твърди желатинови капсули.

д) Суспензии:

Съставки: 0.01-15 % от активната съставка съгласно формула I, 0.1-2 % натриев хидроксид, 0.1-3 % лимонена киселина, 0.05-0.2 % нипагин (натриев метил-4-хидроксибензоат), 0.005-0.02 % нипазол, 0.01-0.5 % карбопол (полиакрилова киселина), 0.1-5% 96 % етанол, 0.1-1 % ароматизатор, 20-70 % сорбитол (70 % воден разтвор) и 30-50 % дестилирана вода.

Към разтвор на нипагин и лимонена киселина в 20 ml дестилирана вода се добавя на малки порции карбопол като се разбърква енергично, след което разтворът се оставя да престои в продължение на 10-12 часа. След това се добавят натриевия хидроксид в 1 ml дестилирана вода, водния разтвор на

сорбитол и най-накрая етанолов ароматизатор с мирис на малина като през цялото време се разбърква. Към този носител се добавя на малки порции активната съставка и получената смес се суспендира с имерсионен хомогенизатор. Накрая суспензията се допълва до желания обем с дестилирана вода и суспензионният сироп минава през колоидна мелница.

е) Супозитории:

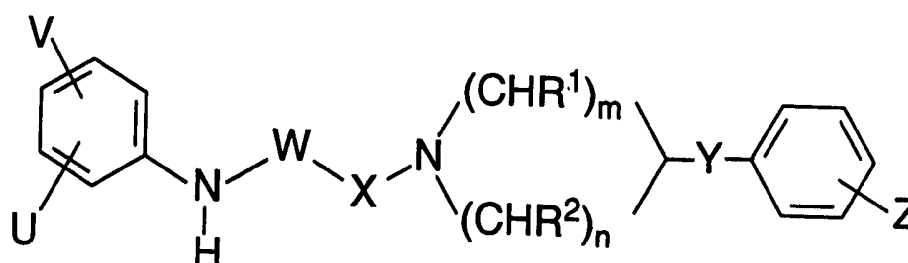
За всяка супозитория се смесват напълно 0.01-15 % от активната съставка съгласно формула I и 1-20 % лактоза, след което 50-95 % *adepts pro suppositorium* – мазнини за супозитории (например Witepsol 4) се стапят, охлаждат се до 35°C и се смесва в хомогенизатор със сместа на активната съставка и лактозата. Получената смес се оформя като супозитории и се охлажда.

ф) Композиции за лиофилизирани сухи ампули:

Приготвя се 5 % разтвор на манитол или лактоза с двойно дестилирана вода за инжекции и разтворът се филтрира до получаването на стерилен разтвор. Приготвя се и 5 % разтвор на активната съставка съгласно формула I с двойно дестилирана вода за инжекции и разтворът също се филтрира до получаването на стерилен разтвор. Тези два разтвора се смесват в асептични условия, наливат се в ампули на порции от 1 ml, съдържанието на ампулите се лиофилизира и ампулите се запечатват в азотна атмосфера. Съдържанието на ампулите се разтваря в стерилна вода или в 0.9 % (физиологичен) стерилен воден разтвор на натриев хлорид непосредствено преди приложение.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ:

1. Нови производни на карбоксилна киселина съгласно формула (I)



(I)

където

и $-(CHR^1)_m$ - и $-(CHR^2)_n$ - са $-CH_2-CH_2$ -групи,
съседните V и U групи заедно с един или повече идентичен или различен допълнителен хетеро атом и $-CH=$ и/или $-CH_2$ -групи формират заместен по желание 4-7-членен хомо- или хетероцикличен пръстен, за предпочитане, морфолинов, пиролов, пиролидинов, оксо- или тиоксо-пиролидинов, пиразолов, пиразолидинов, имидазолов, имидазолидинов, оксо- или тиоксо-имидазолов или имидазолидинов, 1,4-оксазинов, оксазолов, оксазолидинов, оксо- или тиоксо-оксазолидинов или 3-оксо-1,4-оксазинов пръстен,

X е $-CO$ -група,

W е $-CO$ -, $-CH_2$ - или $-CH$ (-алкил)-група, където алкиловият остатък е C_1 - C_4 -алкилова група,

Y е кислороден атом, а също и C_1 - C_4 -алкиленова група, C_2 - C_4 -алкиленова група, циклоалкиленова, аминокарбонилна група, $-NH$ -, $-N$ (алкил)-, $-CH_2O$ -, $CH(OH)$ -, $-OCH_2$ -група, където алкиловият остатък е C_1 - C_4 -алкилова група,

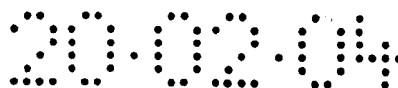
Z е водороден или халогенен атом, нитро група, amino група, C_1 - C_4 -алкилова група, C_1 - C_4 -алкокси група, циано група, трифлуорометилова група, хидроксилна или карбоксилна група,

и техни оптически антиподи или рацемати и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи.

2. Съединения съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че и $-(CHR^1)_m$ - и $-(CHR^2)_n$ - са $-CH_2-CH_2$ -групи, X е $-CO$ -група, W е $-CH_2$ -група и значенията на V, U, Y и Z са същите, дефинирани за формула (I).

3. Съединения съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че и $-(CHR^1)_m$ - и $-(CHR^2)_n$ - са $-CH_2-CH_2$ -групи, и X и W са $-CO$ -група и значенията на V, U, Y и Z са същите, дефинирани за формула (I).

4. Съединение, характеризиращо се с това, че е от следната група амидни производни на карбоксилна киселина съгласно претенция 1:



2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид,

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид,

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид,

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

5-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он,

6-{2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-3H-бензоксазол-2-он,

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-7-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-хлорофенокси)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

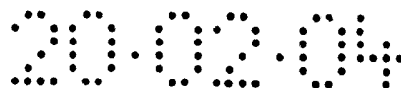
2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-5-ил)-ацетамид,

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-2-(4-р-толилокси)пиперидин-1-ил)-ацетамид,

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-бензимидазол-6-ил)-2-(4-р-толилокси)пиперидин-1-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-хлоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-индол-5-ил)-ацетамид,

6-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоетиламино]-3H-бензоксазол-2-он,



2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-оксоацетамид,

2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-оксоацетамид,

2-[4-(4-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид,

2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-ацетамид,

N-(2-меркапто-3Н-бензимидазол-5-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид,

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-метоксибензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(3-метоксибензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(3-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-цианобензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(3-флуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(2,4-дифлуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

6-{2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-етиламино}-3Н-бензоксазол-2-он,

2-[4-(3,4-дифлуоробензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-1,2,3,4-тетрахидро-квинолин-6-ил)-ацетамид,

2-[4-(4-метилбензил)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензотиазол-6-ил)-ацетамид,

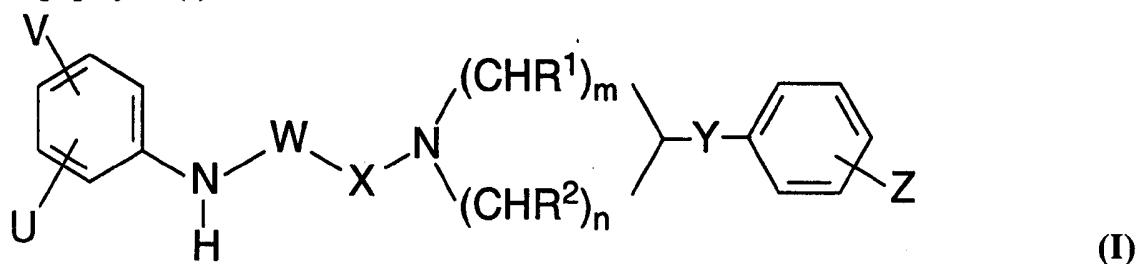
2-оксо-N-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-2-(4-р-толилокси-пиперидин-1-ил)-ацетамид,

20.02.04

и/или техни рацемати, оптически антиподи и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи.

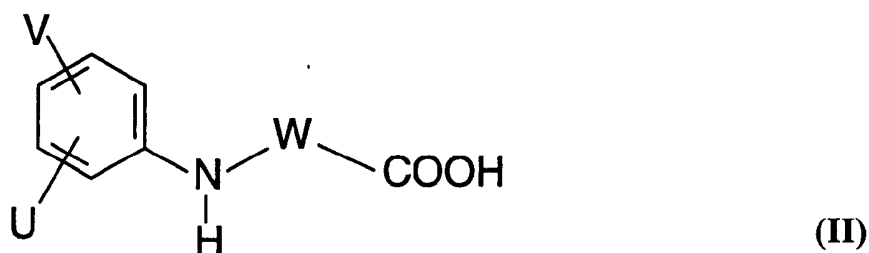
5. Фармацевтични композиции, имащи специфичен NMDA антагонистичен ефект спрямо NR2B подтипа на рецептора, характеризиращи се с това, че включват биологично ефективна доза амидно производно на карбоксилна киселина съгласно формула (I) – където значенията на R^1 , R^2 , V, U, W, X, Y, Z, m и n са същите, дадени в претенция 1 – и/или техни рацемати, оптически антиподи и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи, като активна съставка и носители, пълнители и други обичайно използвани във фармацевтичната практика средства.

6. Метод за синтез на амидни производни на карбоксилни киселини съгласно формула (I),

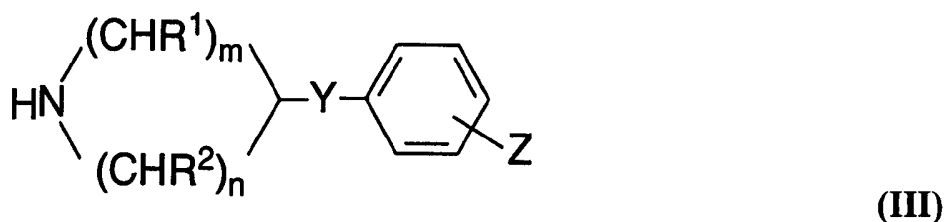


където значенията на R^1 , R^2 , V, U, W, X, Y, Z, m и n са същите, дадени в претенция 1 – и/или техни рацемати, оптически антиподи и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи, като активна съставка, характеризиращ се с това, че

а) реакция на карбоксилна киселина съгласно формула (II)



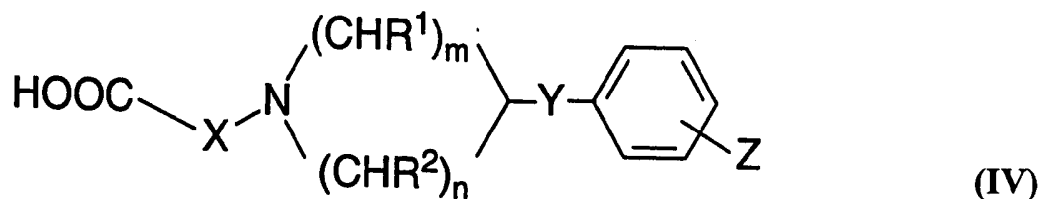
където значенията на U, V и W са същите, дадени за формула (I) – или нейно реактивно производно, което реагира с амин съгласно формула (III)



където значенията на R^1 , R^2 , Y, Z, n и m са същите, дадени за формула (I) или

20.02.04

b) за получаването на съединения съгласно формула (I) с $-\text{CO}-$ група на мястото на W, където значенията на R^1 , R^2 , Y, Z, U, V, X, n и m са същите, дадени за формула (I), в реакция с карбоксилна киселина съгласно формула (IV)

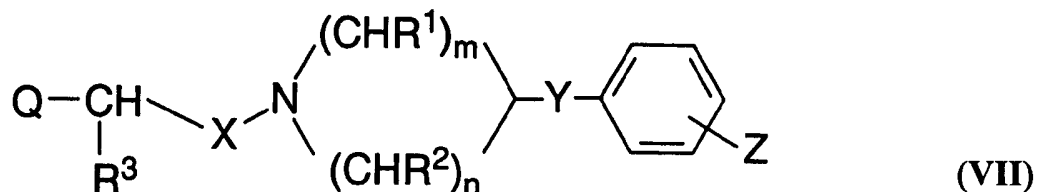


където значенията на X, R^1 , R^2 , Y, Z, n и m са същите, дадени за формула (I) – или нейно реактивно производно, което реагира с амин съгласно формула (V)

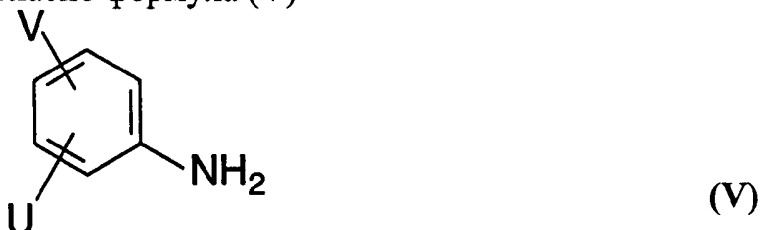


където значенията на U и V са същите, дадени за формула (I) или

c) за получаването на съединения съгласно формула (I) с $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(-\text{алкил})-$ група на мястото на W, където алкиловият остатък е $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилова група и значенията на R^1 , R^2 , Y, Z, U, V, X, n и m са същите, дадени за формула (I) – в реакция с халогенно производно на съединение съгласно формула (VII)

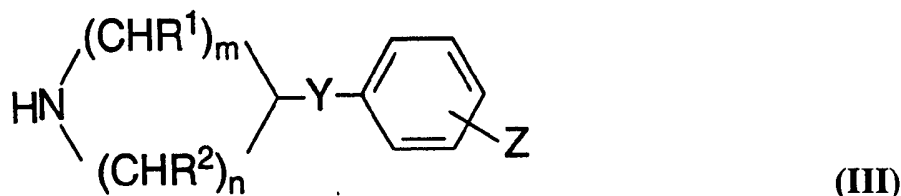


където значението на Q е халогенен атом, R^3 е водороден атом или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилова група и значенията на X, R^1 , R^2 , Y, Z, n и m са същите, дадени за формула (I) – реагира с амин съгласно формула (V)



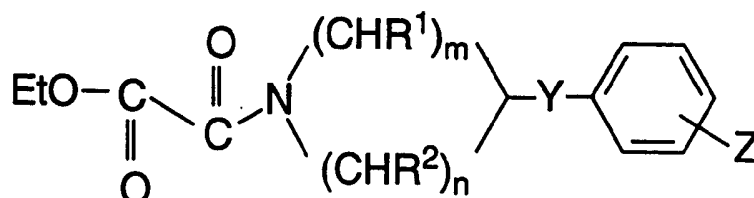
където значенията на U и V са същите, дадени за формула (I) или

d) вторичен амин съгласно формула (III)



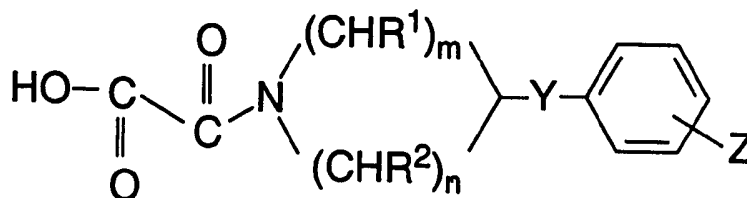
200204

където значенията на R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I) – реагира с етилоксалилхлорид в присъствието на твърд носител в дихлорометан полученият естер съгласно формула (VIII)



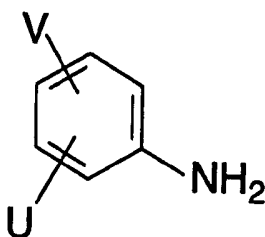
(VIII)

където значенията на R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I) – осапунва се със силно основна йонообменна смола в етанол и получената оксаламидна киселина съгласно формула (IX)



(IX)

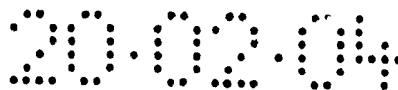
където значенията на R^1 , R^2 , m , n , Y и Z са същите, дадени за формула (I) – реагира с амид съгласно формула (V)



(V)

където значенията на U и V са същите, дадени за формула (I) – в смес от дихлорометан и диметилформаид в присъствието на 1-[3-(диметиламино)-пропил]-3-етилкарбодиимид,

и трансформиране на получените съединения съгласно формула (I), където значенията на R^1 , R^2 , Y , Z , U , V , X , W , n и m са същите, дефинирани по-горе, в друго съединение съгласно формула (I) чрез включване на допълнителни субституенти и/или модифициране и/или отстраняване на вече съществуващи заместители и/или получаване на соли с киселини и/или освобождаване на амидни производни на карбоксилни киселини съгласно формула (I) от получената кисела сол чрез обработване с основа и/или свободното амидно производно на карбоксилни киселини съгласно формула (I) може да се трансформира в сол чрез обработване с основа и/или се разтварят в техните оптични антиподи.



7. Метод съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че се получават реактивни производни на карбоксилни киселини съгласно формула (II) или (IV) – където, съответно, значенията на U, V, W или X, R¹, R², Y, Z, n и m са същите, дадени за формула (I) – с О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат.

8. Метод за производството на фармацевтични композиции със специфичен NMDA антагонистичен ефект спрямо NR2B подтипа на рецептора, характеризиращ се с това, че се смесват амидно производно на карбоксилна киселина съгласно формула (I) – където значенията на R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m и n са същите, дадени в претенция 1 – и/или техни рацемати, оптически антиподи и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи, и носители, пълнители и други обичайно използвани във фармацевтичната практика средства.

9. Метод за лечение и облекчаване на симптоми, свързани със следните заболявания при бозайници – включително и човек – травми на главния и на гръбначния мозък, невронални увреждания, свързани с HIV-вирус, амиотрофична латерална склероза, толерантност и/или зависимост от опиоидно лечение на болката, синдроми на бягство от действителността, например, алкохол, опиоиди или кокаин, исхемични нарушения на ЦНС, хронични невродегенеративни нарушения като болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, болест на Huntigton, болка и хронични болкови състояния като невропатична болка или болка при ракови състояния, епилепсия, раздразнителност, депресия, мигрена, психоза, мускулни спазми, деменция от различен произход, хипогликемия, дегенеративни нарушения на ретината, глаукома, астма, шум в ушите, загуба на слуха вследствие на лечение с аминокликозидни антибиотици, характеризиращ се с това, че лекуваните бозайници – включително хора – приемат ефективно количество/количества амидно производно на карбоксилна киселина съгласно формула (I) – където значенията на R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m и n са същите, дадени в претенция 1 – и/или техни рацемати, оптически антиподи и/или фармацевтично приемливи техни соли, образувани при реакция с киселини или основи, приети чисти или в комбинация с носители, пълнители и други обичайно използвани във фармацевтичната практика средства.