



KORRIGERT FORSIDE / CORRECTED FRONT COVER

(12) PATENT

(19) NO

(11) 323538

(13) B1

NORGE

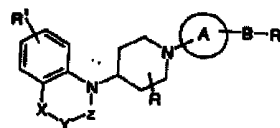
(51) Int Cl.

C07D 265/18 (2006.01)
C07D 221/22 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20022857	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.12.12 PCT/SE00/02504
(22)	Inng.dag	2002.06.14	(85)	Videreføringsdag	2002.06.14
(24)	Løpedag	2000.12.12	(30)	Prioritet	1999.12.17, SE, 9904652
(41)	Alm.tilgj	2002.08.01			
(45)	Meddelt	2007.06.04			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, 15185 SÖDERTÄLJE, Sverige			
(72)	Oppfinner	Garry Pairaudeau, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTER, Storbritannia Stephen Thom, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTER, Storbritannia Nicholas Kindon, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia Bryan Roberts, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, NE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia Andrew Baxter, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			
(54)	Benevnelse	Nye P2X7-reseptorantagonister for bruk i behandling av inflammatoriske, immun- eller kardiovaskulære sykdommer, fremgangsmåte for fremstilling derav, samt farmasøytiske blandinger som inneholder slike.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

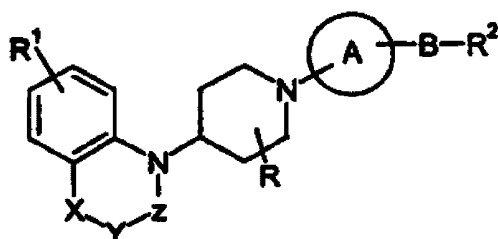
Oppfinnelsen tilveiebringer piperidinforbindinger med generell formel (I) hvori A, B, X, Y, Z, R, R¹ og R² er som definert i fremstillingen, deres anvendelse som legemidler, blandinger inneholdende disse forbindelser og fremgangsmåter for deres fremstilling.



(I)

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører piperidinderivater, en fremgangsmåte for deres fremstilling, farmasøytiske blandinger inneholdende disse derivater og deres anvendelser i terapi.

- 5 P2X₇-reseptoren (tidligere kjent som P2Z-reseptoren), som er en ionekanal med ligandporter er tilstede på en rekke forskjellige celletyper, stort sett dem som er kjent å være involvert i den inflammatoriske/immunprosess, spesifikt makrofager, mastceller og lymfocytter (T og B). Aktivasjon av P2X₇-reseptoren ved ekstracellulære nukleotider, spesielt adenosin trifosfat, leder til frigivelse av interleukin-1β (IL-1β) og
- 10 kjempecelledannelse (makrofager/mikrogliale celler), degranulasjon (mastceller) og L-selektinavgivelse (lymfocytter). P2X₇-reseptorer er også lokalisert på antigenfremvisende celler (APC), keratinocytter, spyttasinære celler (parotidceller) og hepatocytter.
- 15 Det ville være ønskelig å fremstille forbindelser som er effektive som P2X₇-reseptorantagonister for anvendelse i behandlingen av inflammatoriske, immun- eller kardiovaskulære sykdommer, innenfor de etiologier hvorav P2X₇-reseptoren kan spille en rolle.
- 20 I samsvar med den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes følgende en forbindelse, kjennetegnet ved at den har formel (I):



(I)

hvor

25

- A er fenyl eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra O, N eller S; og eventuelt substituert med C₁₋₆alkyl, halogen, nitro, amino, C₁₋₆-alkylamino, CF₃, SO₂Me, NHSO₂Me eller cyano;
- B er C=O, NH eller SO₂;

- X er C=O, CH(Me), O eller (CH₂)_p hvor p er 0 eller 1;
- Y er O, CH₂, NH eller S;
- Z er C=O eller SO₂, med den betingelse at når Z er C=O er da Y O, CH₂ eller S;
- R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;
- 5 R¹ er hydrogen, halogen;
- R² er fenyl som eventuelt er substituert med CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, CONH₂ eller R² er OH, NHR³, NHCH(R⁴)(CHR⁵)_nR⁶, NH-R⁷-R⁸, SO₂NH-C₁₋₆-alkyl, NHCO-C₁₋₆-alkyl, NHSO₂-C₁₋₆-alkyl, morfolin, NR⁹R¹⁰, piperazin substituert med fenyl, C₁₋₆-alkoksyfenyl, pyridyl eller fluorfenyl;
- 10 n er 0, 1 eller 2;
- R³ er hydrogen, et bi- eller tricyklisk mettet ringsystem eventuelt inneholdende et nitrogenatom, piperidinyll, C₁₋₆-alkylpyrolidin, etynylcykloheksyl, en 5-leddet aromatisk ring inneholdende 2 eller 3 heteroatomer, C₄₋₆ cykloalkyl eventuelt
- 15 substituert med C₁₋₆-alkyl, cyano eller hydroksy, eller C₁₋₈ alkyl eventuelt inneholdende et oksygenatom i alkylkjeden og som eventuelt er substituert med en eller flere substituenten valgt fra etynyl, cyano, fluor, di-alkylamino, hydroksy, tio-C₁₋₆-alkyl, CO₂R¹¹ eller CONH₂;
- R⁴ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl eventuelt substituert med hydroksy eller C₁₋₆-alkoksy;
- 20 R⁵ er hydrogen eller hydroksy;
- R⁶ er CO₂R¹¹, NHCO₂R¹², CONH₂ eller en 5- eller 6-leddet mettet ring inneholdende et oksygenatom, en 5-leddet heterocyklisk ring inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra O, N eller S, eller fenyl eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra C₁₋₆-alkyl, hydroksy, amino, C₁₋₆-alkoksy eller nitro;
- 25 R⁶ er C₁₋₆-alkyl;
- R⁷ er en cyklopentanring;
- R⁸ er fenyl;
- R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, benzyl, C₄-alkenyl, C₃₋₆-cykloalkyl, C₁₋₆-alkyl eventuelt substituert med hydroksy, C₁₋₆-alkoksy, cyano, di-C₁₋₆-alkylamino, fenyl,
- 30 pyridyl eller CO₂R¹¹ eller R⁹ og R¹⁰ danner sammen en 5- til 7-leddet mettet eller delvis mettet ring eventuelt inneholdende et ytterligere heteroatom og eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra C₁₋₆-alkyl (eventuelt inneholdende et oksygenatom i kjeden og eventuelt substituert med hydroksy), CO-C₁₋₆-alkyl, CO₂R¹¹, COR¹³R¹⁴, CHO eller piperidin,
- 35 R¹¹ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;
- R¹² er C₁₋₆-alkyl; og
- R¹³ og R¹⁴ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

I kontekst av den foreliggende fremstilling kan med mindre annet er angitt en
 5 alkylsubstituent eller alkylidel i en substituentgruppe være lineær eller forgrenet og kan inneholde opp til 6 karbonatomer, idet eksempler på slike inkluderer metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl og n-heksyl.

Passende er A fenyl eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring inneholdende ett eller to
 10 heteroatomer valgt fra O, N eller S; og eventuelt substituert med C₁₋₆alkyl, haloen, nitro, amino, alkylamino, CF₃, SO₂Me, NHSO₂Me eller cyano. Eksempler på egnede 5- eller 6-leddede heterocykliske ringer inkluderer. Foretrukket er A eventuelt substituert fenyl, mer foretrukket er A fenyl substituert med en nitrogruppe.

15 Passende er B C=O, NH eller SO₂. Foretrukket er B C=O.

X er passende C=O, CH(Me), O eller (CH₂)_p hvor p er 0 eller 1, Y er O, CH₂, NH eller S og Z er C=O eller SO₂. Eksempler på grupper dannet av X, Y og Z inkluderer
 20 benzoksazinon og dihydrokinolin. Foretrukket er X CH₂, Y er O og Z er C=O slik at X, Y og Z sammen danner en benzoksazinonring som eventuelt kan være substituert med metyl.

Passende er R hydrogen eller C₁₋₆alkyl, foretrukket er R hydrogen.

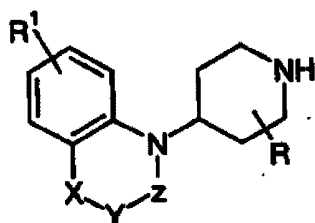
25 Passende er R¹ hydrogen eller halogen, foretrukket er R¹ hydrogen.

Passende er R² fenyl eventuelt substituert med CO₂H, CO₂alkyl, CONH₂ eller R² er OH, NHR³, NHCH(R⁴)(CHR⁵_nR⁶, NH-R⁷-R⁸, SO₂NHalkyl, NHCOalkyl, NHSO₂alkyl, morfolin, NR⁹R¹⁰, piperazin substituert med fenyl, alkoksyfenyl, pyridyl eller fluorfenyl.
 30 Foretrukket er R² NR⁹R¹⁰ hvor en av R⁹ eller R¹⁰ er hydrogen og den andre er alkyl som f.eks. CH(CH₃)₂.

Særlig foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer dem som er eksemplifisert heri både i fri baseform såvel som alle farmasøytisk tålbare salter og/eller sovlater derav.

35

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes videre en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) som omfatter reaksjon av en forbindelse av formel (II):



(II)

5 hvori R, R¹, X, Y og Z er som definert for formel (I) eller et beskyttet derivat derav, med en forbindelse med formel (III):



(III)

10 hvor B og R² er som definert for formel (I) eller et beskyttet derivat derav, og L er en utgående gruppe, og eventuelt deretter i en hvilken som helst rekkefølge:

- omdannelse av en eller flere funksjonelle grupper til andre funksjonelle grupper
- fjernelse av eventuelle beskyttende grupper
- dannelse av et farmasøytisk tålbart salt eller solvat.

15

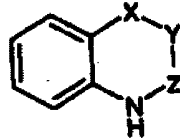
Eksempler på egnede utgående L-grupper inkluderer halogen, OM og OT. Foretrukket er L halogen, spesielt klor.

20 Reaksjonen mellom forbindelser med formel (II) og (III) gjennomføres foretrukket i nærvær av et organisk amin som et trialkylamin, for eksempel trietylamin. Reaksjonen gjennomføres foretrukket i et inert løsningsmiddel som NMP, DMF eller dioksan foretrukket ved forhøyet temperatur, for eksempel ved refluks temperaturen for reaksjonsblandingen.

25 Forbindelser med formel (II) kan fremstilles som følger:

(a) ved å omsette en forbindelse med formel (IV):

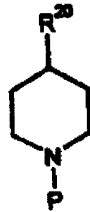
5



(IV)

hvor X, Y og Z er som angitt for formel (II) eller er beskyttede derivater derav, med en forbindelse med formel (V):

5

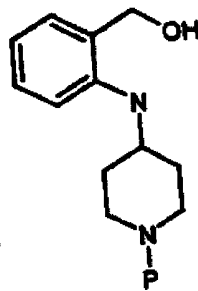


(V)

hvor R^{20} er den utgående gruppe eller en aktivert hydroksygruppe, eller

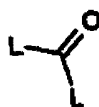
(b) ved å omsette en forbindelse med formel (VI):

10



(VI)

hvor P er en beskyttende gruppe, med en forbindelse med formel (VII):



(VII)

15

hvor i gruppene L er utgående grupper.

Forbindelser med formler (IV) og (V) kan omsettes under Mitsunobu-betingelser når R^{20} i forbindelsen (V) er en aktivert hydroksygruppe. For reaksjonen mellom forbindelser (VI) og (VII) inkluderer eksempler på egnede utgående L-grupper halogen, spesielt klor, eller imidazol. Alternativt kan trifosgen anvendes. Egnede beskyttende grupper for forbindelser (V) og (VI) inkluderer t-butoksykarbonyl (Boc).

10 Forbindelser med formler (III), (IV), (V) og (VII) fremstilles ved bruk av litteraturprosedyrer eller kan fåes i handelen.

Funksjonelle grupper kan omdannes til andre funksjonelle grupper ved bruk av prosedyrer kjent på området. For eksempel kan en karboksylsyregruppe omdannes til en ester eller amid ved bruk av standard kjemi.

Beskyttende grupper kan tilføyes og fjernes ved bruk av kjente reaksjonsbetingelser. Anvendelsen av beskyttende grupper er fullstendig beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", utgitt av J W F McOmie, Plenum Press (1973), og "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Utgave, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Avbeskyttelse kan gjennomføres ved bruk av metoder generelt kjent på området.

25 Forbindelsene med formel (I) ovenfor kan omdannes til et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, foretrukket et syreaddisjonssalt som et hydroklorid, hydrobromid, fosfat, acetat, fumarat, maleinat, tartrat, sitrat, oksalat, metansulfonat eller *p*-toluensulfonatsalt, eller et alkalimetallsalt som et natrium- eller kaliumsalt.

30 Visse forbindelser med formel (I) kan foreligge i stereoisomere former. Det skal forstås at oppfinnelsen omfatter alle geometriske og optiske isomerer av forbindelsene med formel (I) og blandinger derav inklusive racemater. Tautomerer og blandinger derav danner også et aspekt av den foreliggende oppfinnelsen.

35 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er fordelaktige ved at de har farmakologisk aktivitet og har nytte som modulatorer av P2X₇-reseptoraktivitet. De er derfor indikert som farmasøytika for bruk i behandlingen eller forebyggingen av

reumatoid artritt, osteoartritt, psoriasis, allergisk dermatitt, astma, luftveis-
hyperresponderbarhet, kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD), bronkitt, septisk
sjokk, glomerulonefritt, irritabel tykktarmssykdom, Crohns sykdom, ulcerativ kolitt,
aterosklerose, vekst og metastaser av maligne celler, nyoblastisk leukemi, diabetes,
5 nevrodegenerativ sykdom, Alzheimers sykdom, meningitt, osteoporose,
forbrenningsskader, iskemisk hjertesykdom og slag, periferiske vaskulær sykdom og
varikosevener.

Følgelig tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I), eller
10 et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, som definert i det foregående for
anvendelse i terapi.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse av formel
(I), eller et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, som definert i det foregående ved
15 fremstilling av et legemiddel for anvendelse i terapi.

For de ovennevnte terapeutiske anvendelser vil den tilførte dose selvfølgelig variere
med den anvendte forbindelse, tilførselsmåten, den behandling som ønskes og den
indikerte lidelse.

20 Forbindelsene med formel (I) og farmasøytisk tålbare salter og solvater derav kan
anvendes i seg selv, men blir generelt tilført i form av en farmasøytisk blanding hvori
forbindelse/salt/solvat (aktiv bestanddel) med formel (I) er i assosiasjon med et
farmasøytisk tålbart adjuvansmiddel, fortynningsmiddel eller bærer. Avhengig av
25 tilførselsmåten vil den farmasøytiske blanding foretrukket omfatte fra 0.05 til 99 vekt%
(vektprosent), mer foretrukket fra 0.10 til 70 vekt% av aktiv bestanddel, og fra 1 til
99.95 vekt% mer foretrukket fra 30 til 99.90 vekt% av et farmasøytisk tålbart
adjuvansmiddel, fortynningsmiddel eller bærer, idet alle vektprosentandeler er basert på
den totale blanding.

30 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en farmasøytisk blanding
omfattende en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk tålbart salt eller solvat
derav, som definert i det foregående i kombinasjon med et farmasøytisk tålbart
adjuvansmiddel, fortynningsmiddel eller bærer.

35 Den farmasøytiske blanding ifølge oppfinnelsen kan tilføres topisk (f.eks. til lungen
og/eller luftveiene eller til huden) eller i form av oppløsninger, suspensjoner,

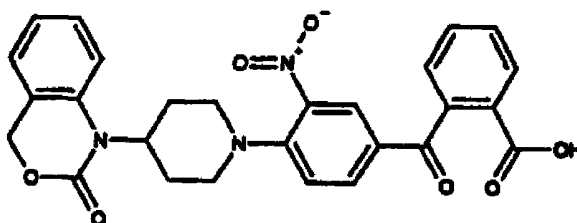
heptafluoralkanaerosoler og tørre pulversammensetninger; eller systemisk, f.eks. ved oral tilførsel i form av tabletter, kapsler, siruper, pulvere eller granuler, eller ved parenteral tilførsel i form av oppløsninger eller suspensjoner, eller ved subkutan tilførsel eller ved rektal tilførsel i form av stikkpiller eller transdermalt.

5

Den foreliggende oppfinnelse skal nå illustreres ytterligere med henvisning til de følgende eksempler.

Eksempel 1

- 10 **2-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)benzoesyre**



- 15 En oppløsning av 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (J. Med. Chem. 1998, 2157) (0.8 g), 2-(4-klor-3-nitrobenzoyl)benzoesyre (0.9 g) og trietylamin (0.8 ml) i N,N-dimetylformamid (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Blandingen ble fordelt med etylacetat og fortynnet saltsyre, det organiske lag ble inndampet under redusert trykk. Rensing foregikk ved kromatografi under eluering med
20 4 % metanol/diklormetan. Resten ble oppnådd ved findeling i metanol, med utbytte 0.4 g som et faststoff.

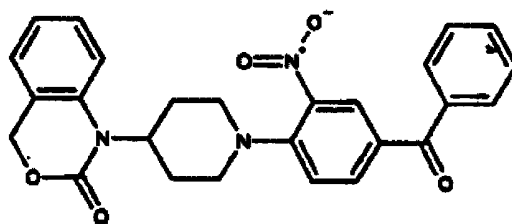
MS: APCI(+ve) 502 (M+1)

- 1H NMR: δ (CDCl₃/DMSO-d₆) 8.13-8.05 (2H, m), 7.80 (1H, d), 7.70-7.57 (2H, m),
25 7.43-7.33(2H, m), 7.23-7.09 (4H, m), 5.12 (2H, s), 4.20-4.08 (1H, m), 3.55 (2H, d), 3.21 (2H, t), 2.90-2.80 (2H, m), 1.97 (2H, d)

SMP: 243-4°C

Eksempel 2**1-{1-[2-Nitro-4-(fenylkarbonyl)fenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one**

5

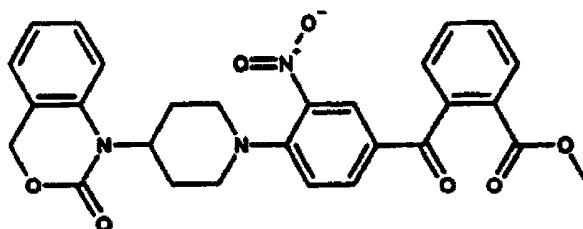


Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.3 g) og 4-klor-3-nitrobenzofenon (0.29 g) ved bruk av metoden i eksempel 1. Utbytte 0.25 g som et faststoff.

MS: APCI(+ve) 458 (M+1)
 1H NMR: δ (CDCl₃/DMSO-d₆) 8.28 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.78-7.75 (2H, m), 7.63-7.60 (1H, m), 7.53-7.50 (2H, m), 7.38 (1H, t), 7.22-7.10 (4H, m), 5.11 (2H, s), 4.25-4.19 (1H, m), 3.61 (2H, d), 3.23 (2H, t), 2.93-2.84 (2H, m), 1.98 (2H, d)
 SMP: 272-3°C

Eksempel 3**Metyl 2-((3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl)benzoat**

20



25 Produktet fra eksempel 1 ble tilsatt til metanolisk hydrogenklorid og blandingen ble omrørt over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk og resten renses ved kromatografi. Utbytte 0.03 g.

MS: APCI (+ve) 516 (M+1)

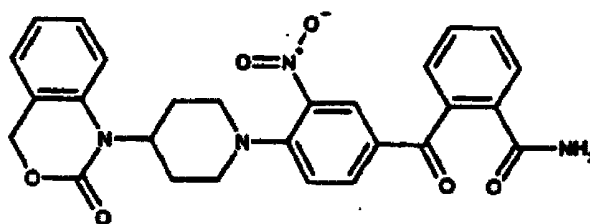
¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.10-8.07 (2H, m), 7.91 (1H, dd), 7.68-7.57 (2H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.19-7.09 (4H, m), 5.29 (2H, w), 4.22-4.17 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.57 (2H, d), 3.20 (2H, t), 2.90-2.81 (2H, m), 1.96 (2H, d)

5 SMP: 177-9°C

Eksempel 4

2-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)benzamid

10



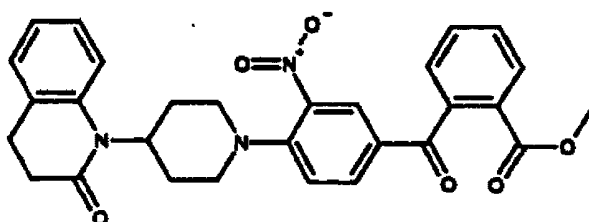
En oppløsning av produktet fra eksempel 1 (0.9 g) og karbonyldiimidazol (1.1 ekv.) i
 15 diklormetan (4 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, helt ut på vandig ammoniakk
 og omrørt i ytterligere 1 time. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, de organiske
 substanser ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing
 foregikk ved kromatografi under eluering med 2.5 % metanol/diklormetan. Utbytte 0.01
 g som et faststoff.

20

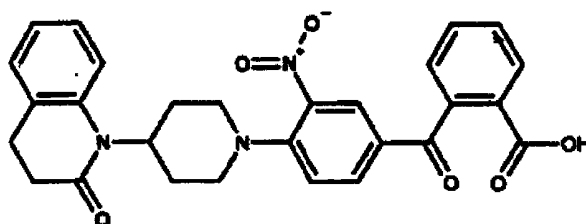
MS: APCI(+ve) 501 (M+1)

¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.08 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.58-7.34 (5H, m), 7.20-7.07 (4H, m),
 7.03 (1H, s), 5.08 (2H, s), 4.35 (1H, s), 4.21-4.13 (1H, m), 3.42 (2H, d), 3.04 (2H, t),
 2.86-2.74 (2H, m), 1.90 (2H, d)

25 SMP: 180-2°C

Eksempel 5**Metyl 2-({3-nitro-4-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)benzoat**

5

(i) 2-([3-Nitro-4-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl]karbonyl)benzoyre

10

Produktet ble fremstilt fra 1-piperidin-4-yl-3,4-dihydrokinolin-2(1H)-one (Chem. Pharm. Bull. (1996), 44(4), 725-33) (0.45 g) og 2-(4-klor-3-nitrobenzoyl)benzoyre (0.6 g) ved bruk av metoden i eksempel 1. Produktet ble anvendt videre i rå tilstand.

15 (ii) Metyl 2-({3-nitro-4-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)benzoat

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (i) (0.2 g) som ble tilsatt til metanolisk hydrogenklorid og omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk og resten ble fordelt mellom etylacetat og vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. De organiske substanser ble separert, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing foregikk ved kromatografi til å gi 0.18 g av et faststoff.

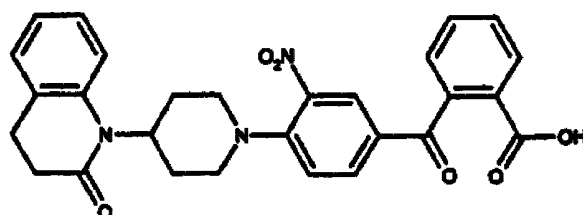
MS: APCI(+ve) 514 (M+1)

25 ¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.09, 8.07 (2H, m), 7.92 (1H, dd), 7.68-7.56 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.26-7.13 (4H, m), 7.03 (1H, t), 4.50-4.46 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.53 (2H, d), 3.18 (2H, t), 2.86-2.75 (4H, m), 2.61-2.57 (2H, m), 1.84 (2H, d)

SMP: 112-3°C

Eksempel 6**2-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)benzosyre**

5



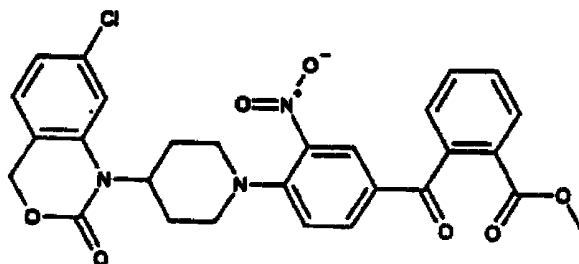
Litiumhydroksidhydrat (3 ekv.) ble tilsatt til en blanding av produktet fra eksempel 5 trinn (ii) (0.15 g) i metanol/vann (5.5 ml, 10:1) og ble omrørt over natten ved
 10 romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, resten ble oppløst i vann og nøytralisert med fortynnet saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, tørket og inndampet under redusert trykk. Resten ble findelt med eter og faststoffet ble samlet. Utbytte 0.06 g.

15 MS: APCI(+ve) 500 (M+1)

¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.11 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.71 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 7.18 (4H, m), 7.01 (1H, m), 4.48 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.16 (2H, m) 2.83 (4H, m), 2.27 (2H, m), 1.84 (2H, m)

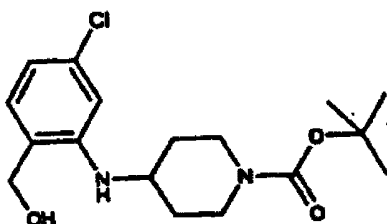
SMP: 201.203°C

20

Eksempel 7**Metyl 2-({4-[4-(7-klor-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-3-nitrofenyl}karbonyl)benzoat**

25

(i) 1,1-Dimetyletyl 4-[[5-klor-2-(hydroksymetyl)fenyl]amino]piperidin-1-karboksyilat



5

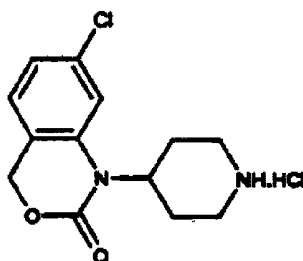
N-tert-Butoksykarbonyl-4-piperidon (5.8 g), 2-amino-5-klorbenzylalkohol (5.02 g) og eddiksyre (4 ml) i toluen (200 ml) ble oppvarmet under reflux ved bruk av en Dean-Stark-felle i 1.5 timer. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk til ~100 ml, tetrahydrofuran (100 ml) ble tilsatt etterfulgt av natriumcyanoborhydrid (6.3 g). Eddiksyre (3 ml) ble tilsatt dråpevis til denne blanding som ble omrørt ved romtemperatur i 96 timer. Løsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk og resten ble fordelt mellom etylacetat og vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning. De organiske substanser ble tørket, inndampet under redusert trykk og resten ble findelt med diklormetan/isoheksan. Utbytte 7.5 g.

15

MS: APCI(+ve) 500 (M+1)

(ii) 7-Klor-1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid

20



Trifosgen (1.6 g) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av produktet fra trinn (i) (5 g), N,N-diisopropyletylamin (5.2 ml) i tetrahydrofuran (50 ml) ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Utfellingen ble frafiltrert og filtratet ble inndampet under redusert trykk. Rensing foregikk ved kromatografi under eluering med 20 % etylacetat/toluen. Produktet ble oppløst i diklormetan og deretter ble en oppløsning av

25

hydrogenklorid i 1,4-dioksan tilsatt. Etter 2 timer ble løsningsmiddelet fjernet under redusert trykk til å gi et faststoff som ble anvendt direkte videre.

5 (iii) **Metyl 2-({4-[4-(7-klor-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-3-nitrofenyl}karbonyl)benzoat**

Metyl 2-[(4-klor-3-nitrofenyl)karbonyl]benzoat (0.5 g), produktet fra trinn (ii) (0.47 g) og trietylamin (0.5 ml) i N,N-dimetylformamid (2.5 ml) ble oppvarmet ved 60°C over natten. Blandingen ble inndampet under redusert trykk og resten ble rensed ved kromatografi under eluering med 25 % etylacetat/toluen. Utbytte 0.7 g av et faststoff.

10

MS: APCI(+ve) 550 (M+1)

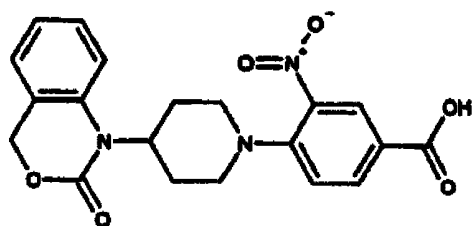
¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.00-7.97 (2H, m), 7.80-7.72 (2H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.40-7.30 (4H, m), 5.12 (2H, s), 4.20-4.10 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.49 (2H, br d), 3.26 (2H, br t), 2.70-2.60 (2H, m), 1.97-1.91 (2H, m)

15 SMP: 90-2°C

Eksempler 8-114

20 (i) **3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzoesyre**

20



En oppløsning av 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid
25 (1.0 g), 1,1-dimetyyletyl 4-klor-3-nitrobenzoat (0.95 g) og trietylamin (0.8 g) i N,N-
diemtylformamid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble
fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske lag ble tørket og inndampet under
reduert trykk. Rensing foregikk ved kromatografi under eluering med 1:2 etylacetat-
isoheksan. Resten ble oppløst i maursyre (5 ml), omrørt over natten ved romtemperatur,
30 oppvarmet ved 55°C i 2 timer og deretter inndampet under redusert trykk. Resten ble
findelt med eter, utbytte 0.85 g som et faststoff.

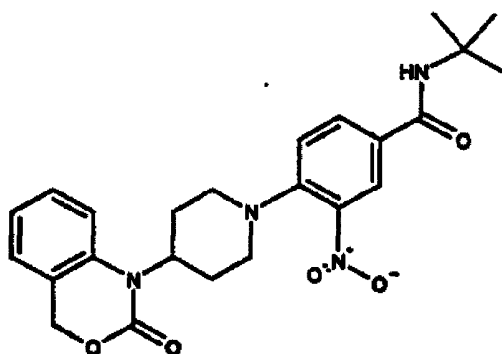
MS: APCI(+ve) 398 (M+1)

(ii) Eksempler 8-114

Karbonyldiimidazol (0.2 g) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra trinn (i) (0.4 g) i N,N-dimetylformamid (25 ml) og omrørt ved romtemperatur i 2.5 timer. Den aktiverte syre (0.1 ml), det valgte amin (5 ekvivalenter) og trietylamin (5 ekvivalenter) i 1-metyl-
 5 2-pyrrolidinon (0.1 ml) fikk stå ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og resten oppløst i dimetylsulfoksid (0.4 ml).

Eksempel 8

N-(1,1-Dimetyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid
 10

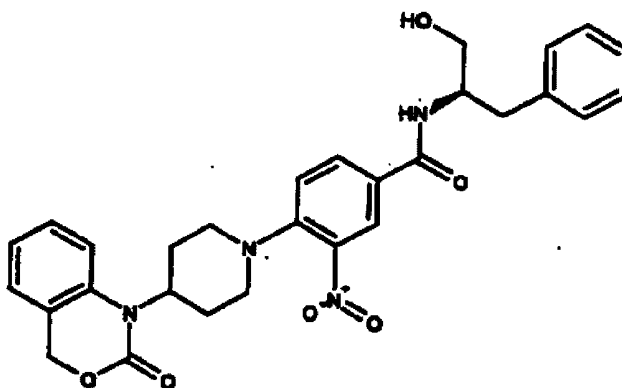


MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

15

Eksempel 9

N-[(1R)-2-Hydrokso-1-(fenylmetyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

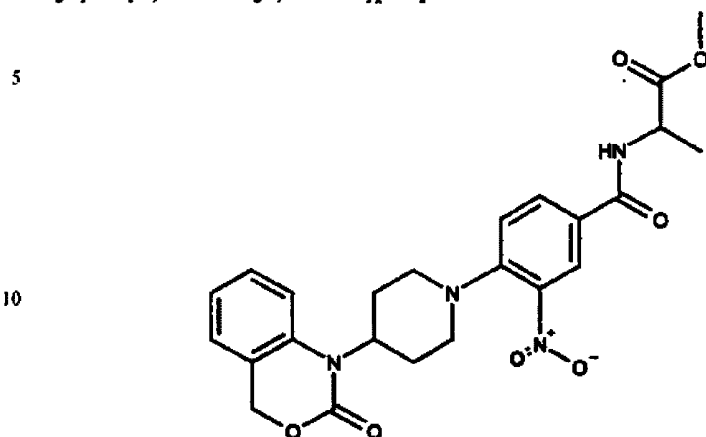


20

MS:APCI(+ve) 531 (M+1)

Eksempel 10

Metyl 2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl]amino]propanoat

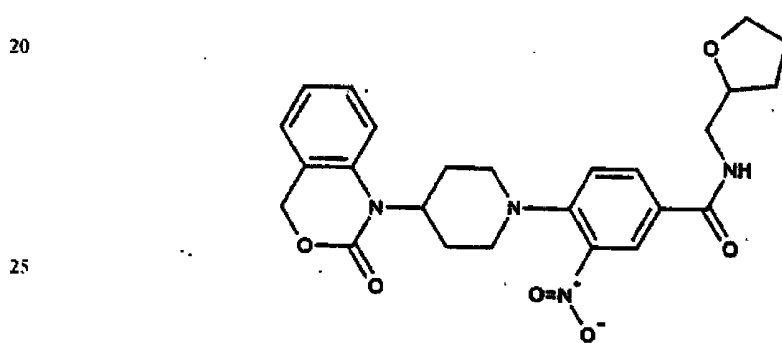


MS:APCI(+ve) 483 (M+1)

15

Eksempel 11

3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamid



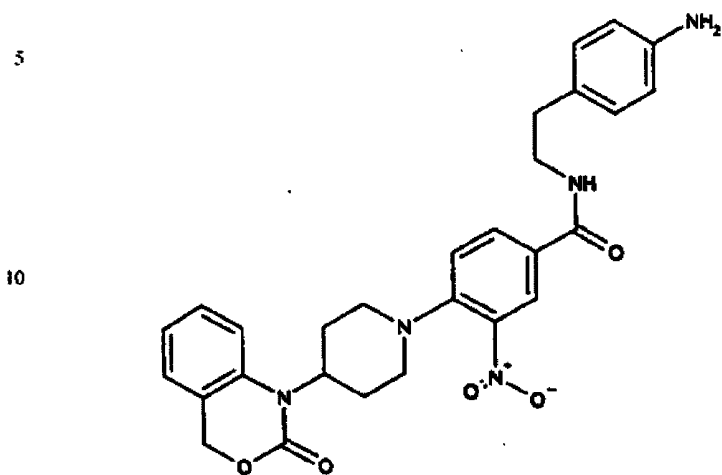
MS: APCI(+ve) 481 (M+1)

30

35

Eksempel 12

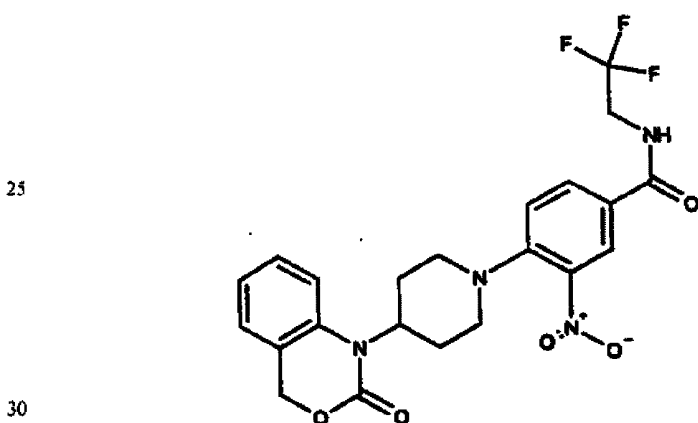
N-[2-(4-Aminofenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS:APCI(+ve) 516 (M+1)

Eksempel 13

3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2,2,2-trifluoretyl)benzamid



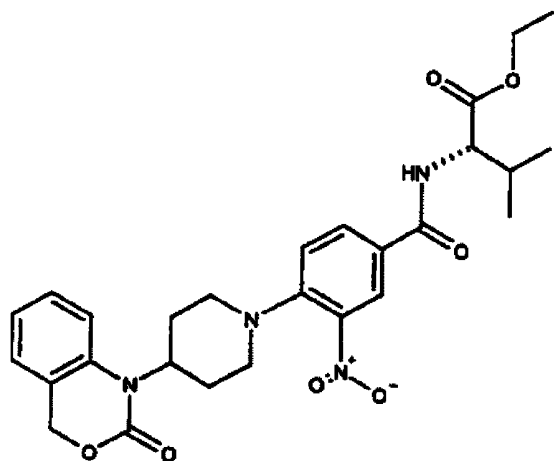
MS: APCI(+ve) 479 (M+1)

Eksempel 14

Etyl (2S)-3-metyl-2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl]karbonyl)amino]butanoat

5

10



15 MS: APCI(+ve) 525 (M+1)

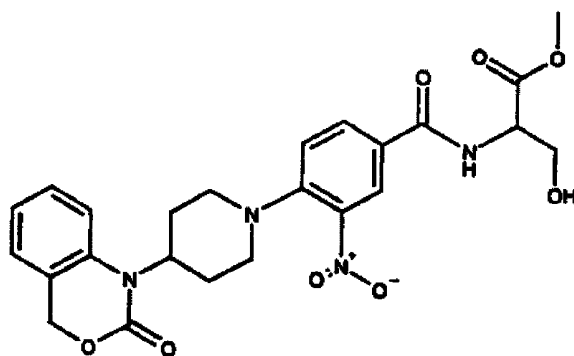
Eksempel 15

Metyl 3-hydrokxy-2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl]karbonyl)amino]propanoat

20

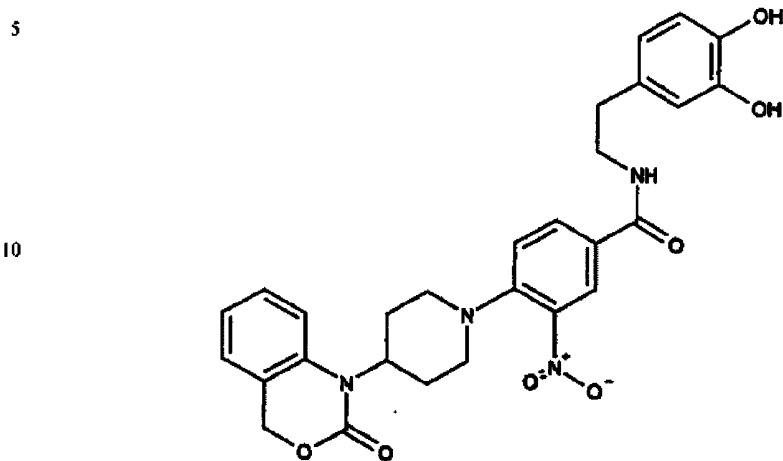
25

30

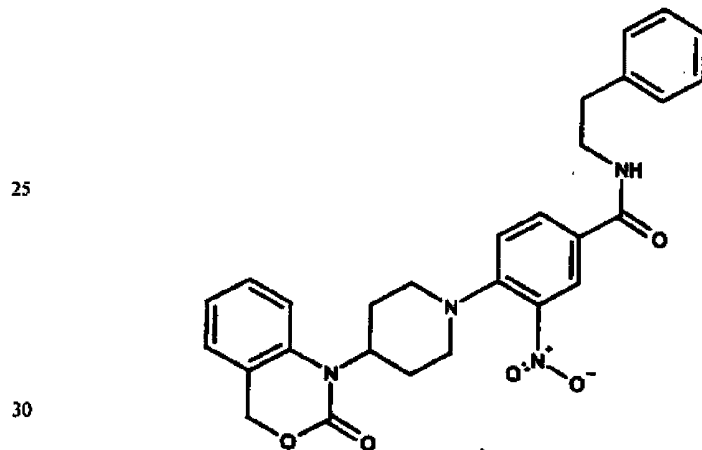


MS: APCI(+ve) 499 (M+1)

35

Eksempel 16**N-[2-(3,4-Dihydroksyfenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**

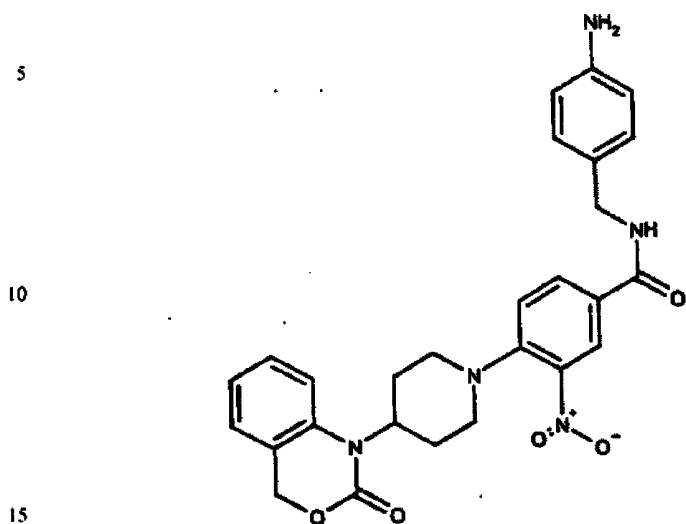
MS:APCI(+ve) 533 (M+1)

Eksempel 17**3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-fenyletyl)benzamid**

MS:APCI(+ve) 501 (M+1)

Eksempel 18

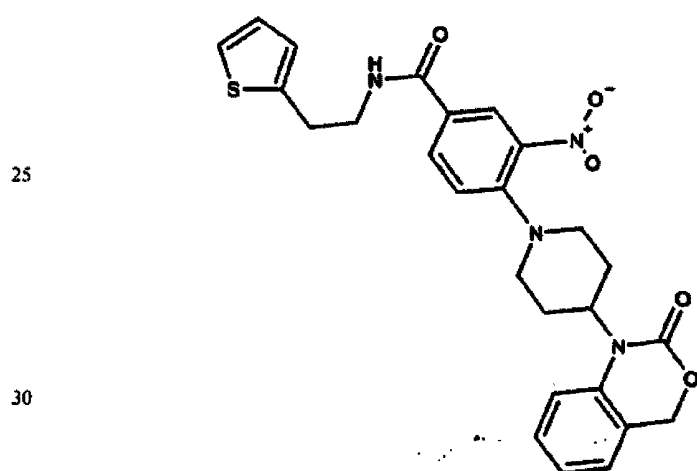
N-[(4-Aminofenyl)metyl]-3-nitro-4-[4-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl]piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 502 (M+1)

Eksempel 19

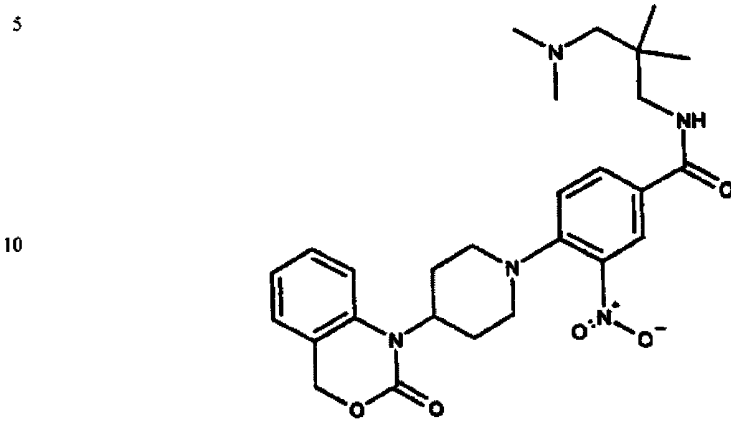
3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-tien-2-yletyl)benzamid



MS: APCI(+ve) 507 (M+1)

Eksempel 20

N-[3-Dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

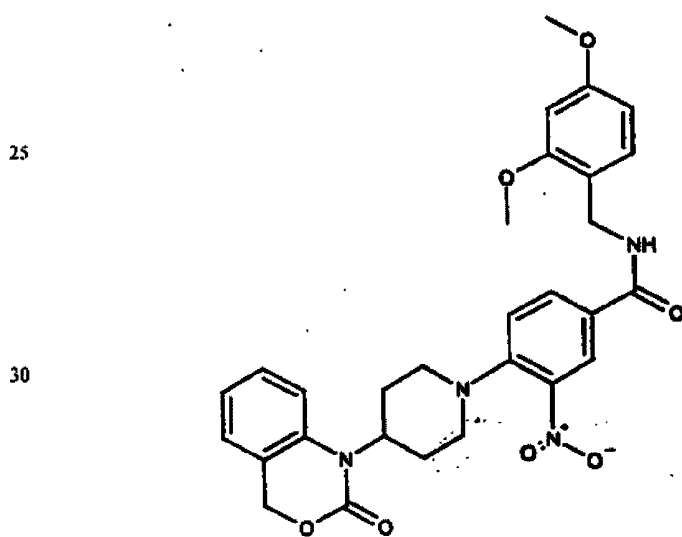


15

MS: APCI(+ve) 510 (M+1)

Eksempel 21

N-{{2,4-Bis(metyloksy)fenyl]-metyl}-3-nitro-4-[4-[2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



35

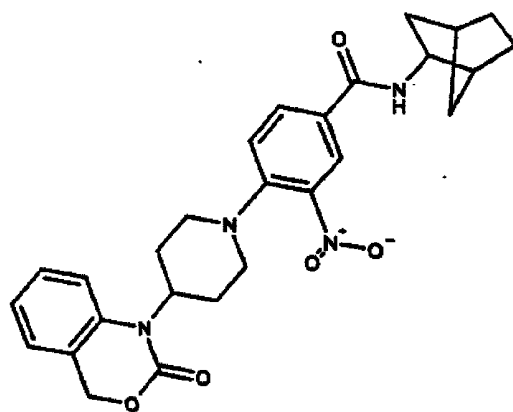
MS: APCI(+ve) 547 (M+1)

Eksempel 22

N-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

MS: APCI(+ve) 491 (M+1)

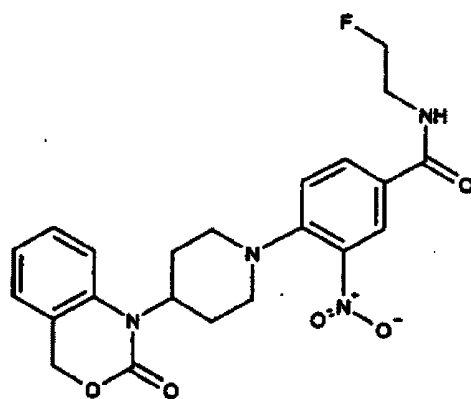
Eksempel 23

N-(2-Fluoretyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

20

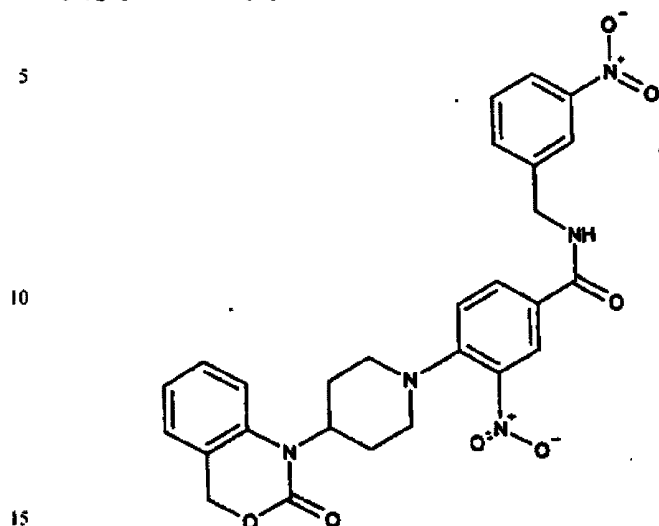
25

30

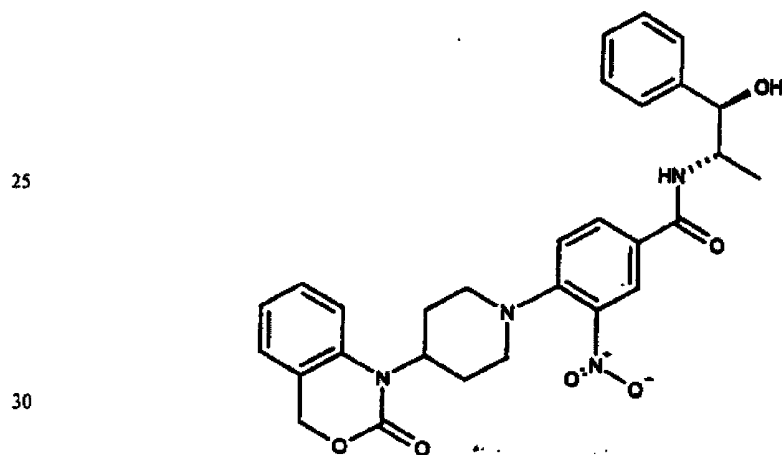


MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

35

Eksempel 24**3-Nitro-N-[(3-nitrofenyl)metyl]-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**

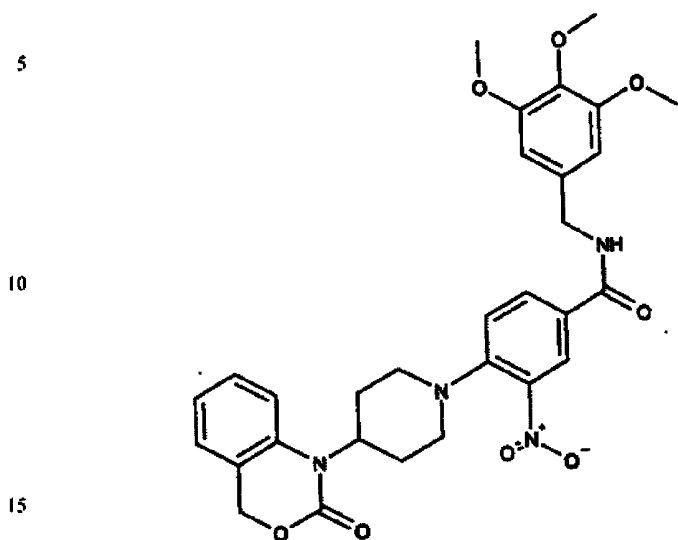
MS: APCI(+ve) 532 (M+1)

Eksempel 25**N-[(1S,2R)-2-Hydroksy-1-metyl-2-fenyletyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**

MS: APCI(+ve) 531 (M+1)

Eksempel 26

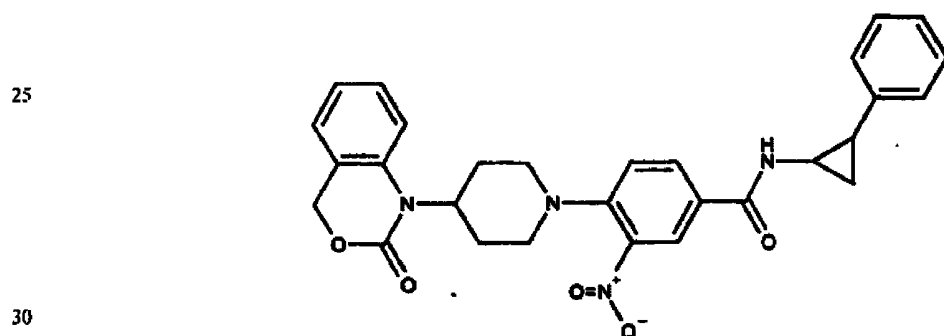
3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-{{3,4,5-tris(metyloksy)fenyl}metyl}benzamid



MS: APCI(+ve) 577 (M+1)

Eksempel 27

20 **3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-fenylcyklopropyl)benzamid**



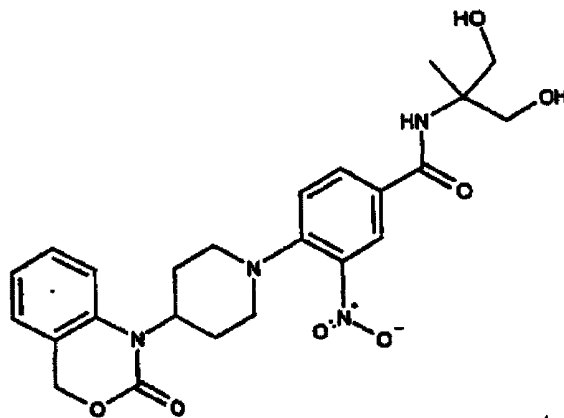
MS: APCI(+ve) 513 (M+1)

Eksempel 28

N-[2-Hydroksy-1-(hydroksymetyl)-1-metyletyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

MS: APCI(+ve) 485 (M+1)

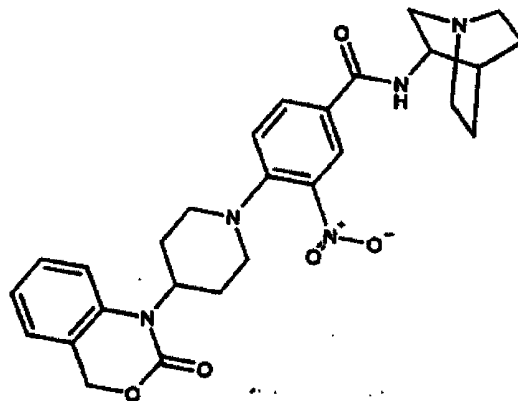
Eksempel 29

N-(1-Azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

20

25

30

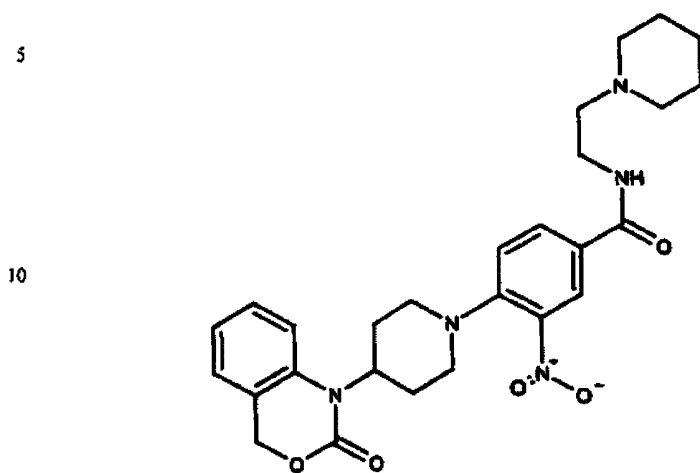


MS: APCI(+ve) 506 (M+1)

35

Eksempel 30

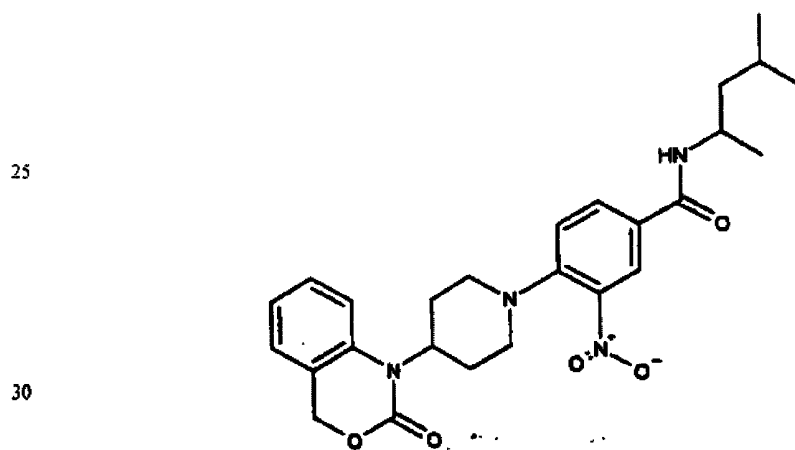
3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-piperidin-1-yletyl)benzamid



MS: APCI(+ve) 508 (M+1)

Eksempel 31

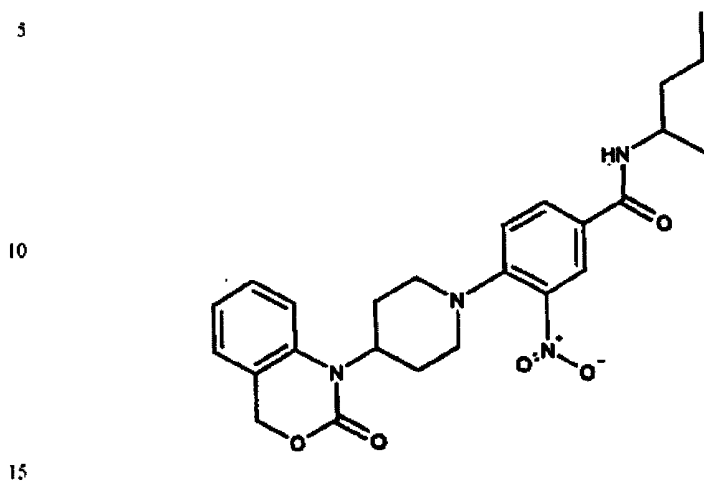
N-(1,3-Dimetylbutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 481 (M+1)

Eksempel 32

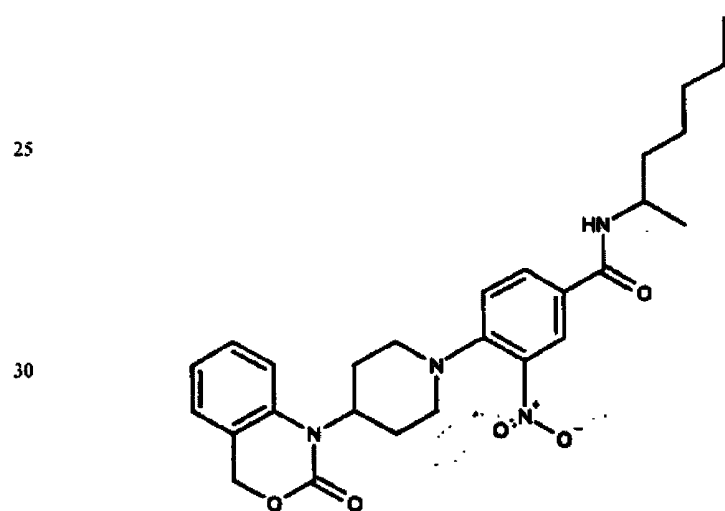
N-(1-Metylbutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 467 (M+1)

Eksempel 33

20 **N-(1-Metylheksyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**



35 MS: APCI(+ve) 495 (M+1)

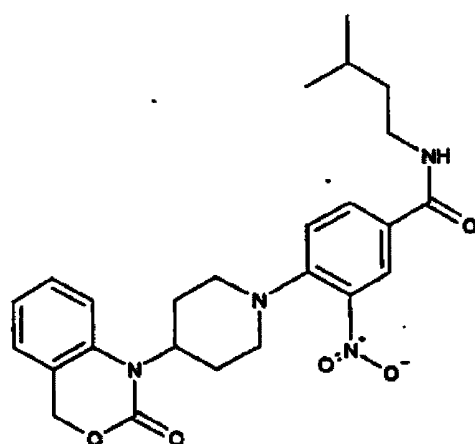
Eksempel 34

N-(3-Metylbutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10

15



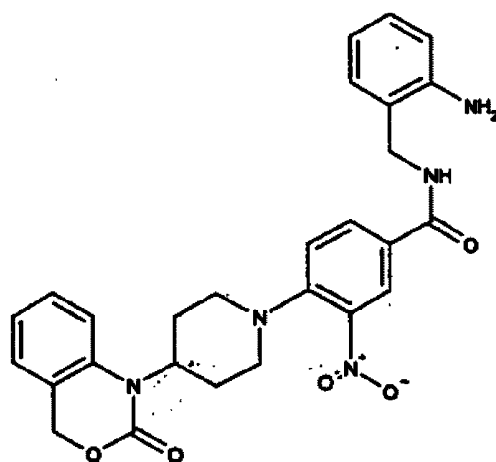
MS:APCI(+ve) 467 (M+1)

Eksempel 35

N-[(2-Aminofenyl)metyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30



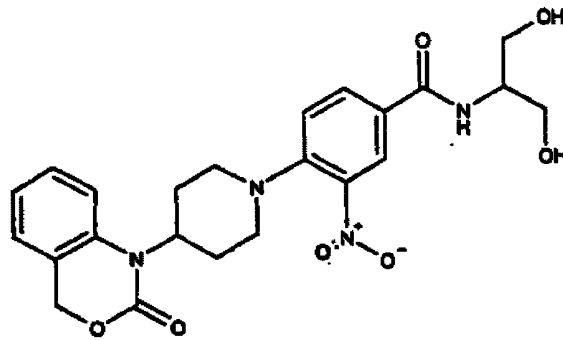
35 MS: APCI(+ve) 502 (M+1)

Eksempel 36

N-[2-Hydrokso-1-(hydroksymetyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

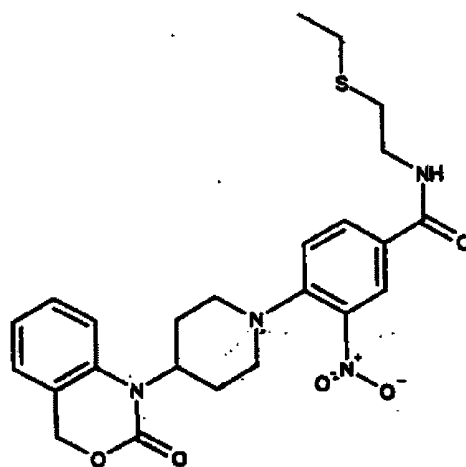
MS: APCI(+ve) 471 (M+1)

Eksempel 37

N-[2-Etyltio)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30

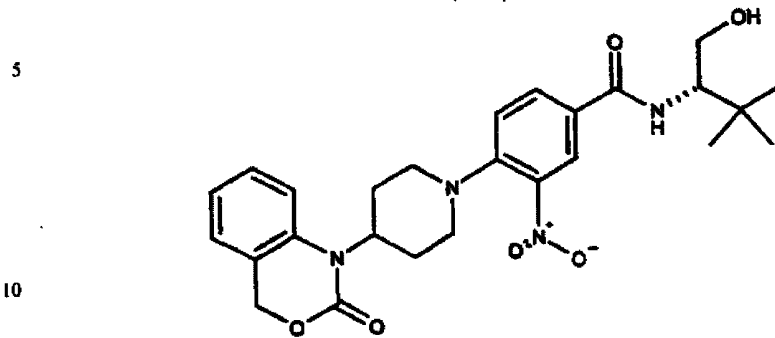


35

MS: APCI(+ve) 485 (M+1)

Eksempel 38

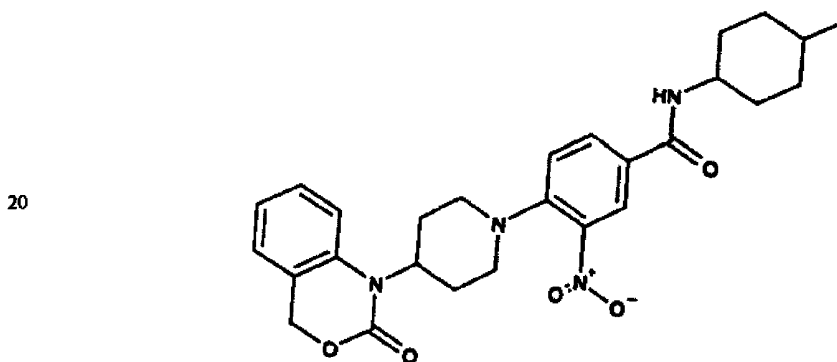
N-[(1S)-1-(Hydroksymetyl)-2,2-dimetylpropyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 497(M+1)

Eksempel 39

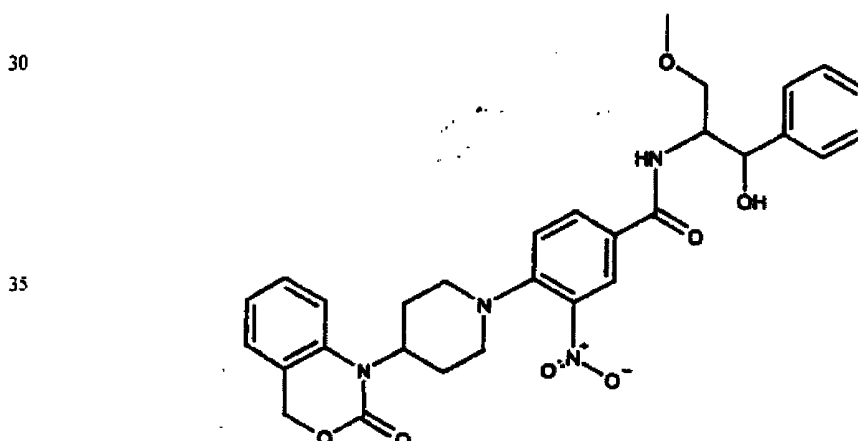
15 **N-(4-Metylcykloheksyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**



MS: APCI(+ve) 493 (M+1)

Eksempel 40

30 **N-{2-Hydroksy-1- [(metyloksy)metyl]-2-fenyletyl}-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**



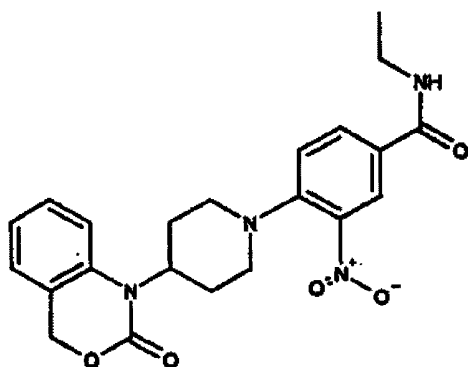
MS: APCI(+ve) 561 (M+1)

Eksempel 41

N-Etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

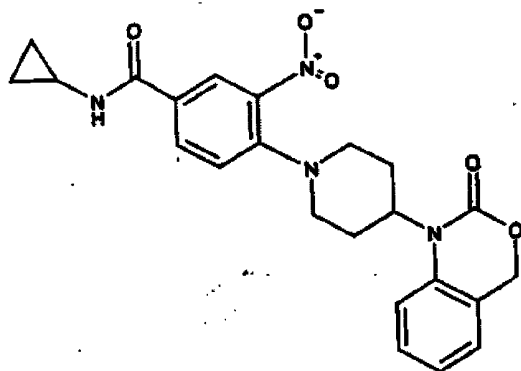
MS: APCI(+ve) 425 (M+1)

Eksempel 42

N-Cyklopropyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

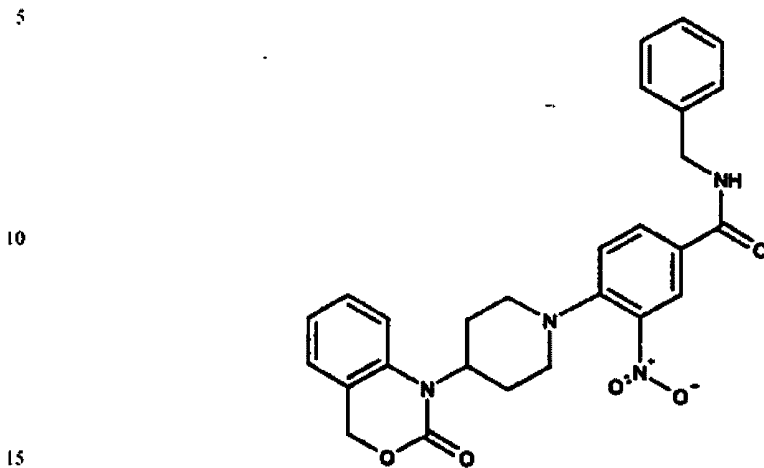
25

30

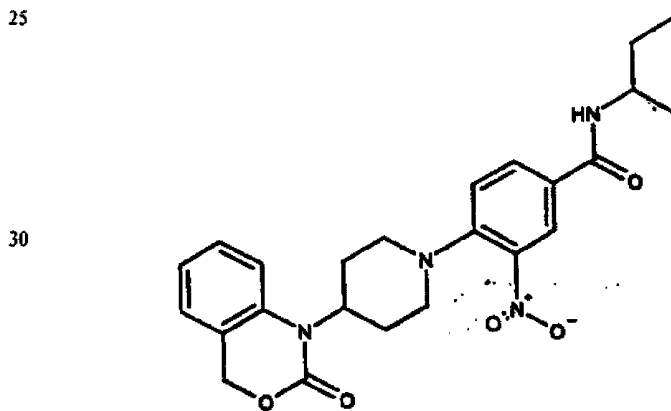


35

MS: APCI(+ve) 437 (M+1)

Eksempel 43**3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid**

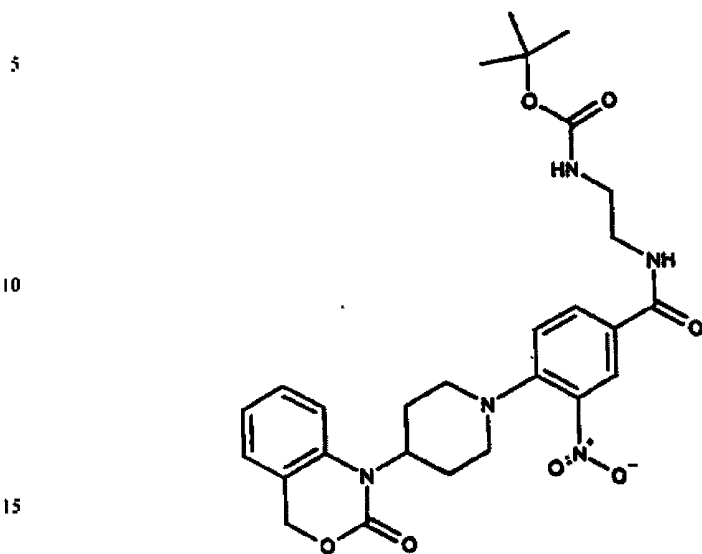
MS:APCI(+ve) 487 (M+1)

Eksempel 44**N-(1-Metylpropyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**

MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

Eksempe 45

1,1-Dimetyletyl 2-(((3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl)amino)etylkarbamat

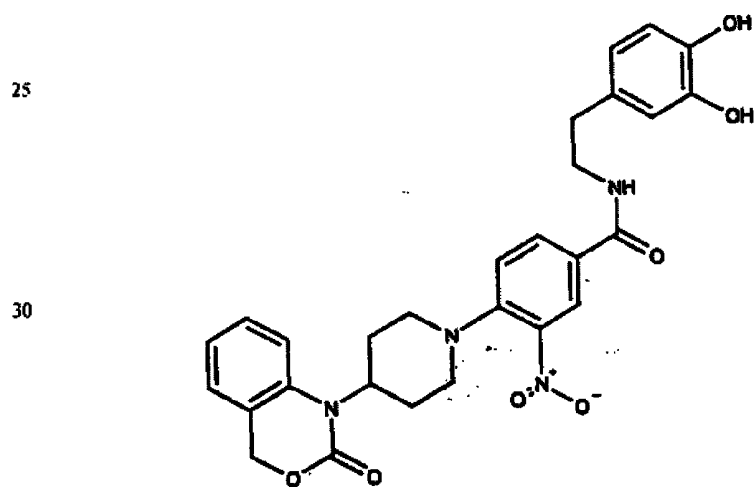


MS: APCI(+ve) 440 (M+1-Boc)

20

Eksempe 46

N-[2-(3,4-Dihydroksyfenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

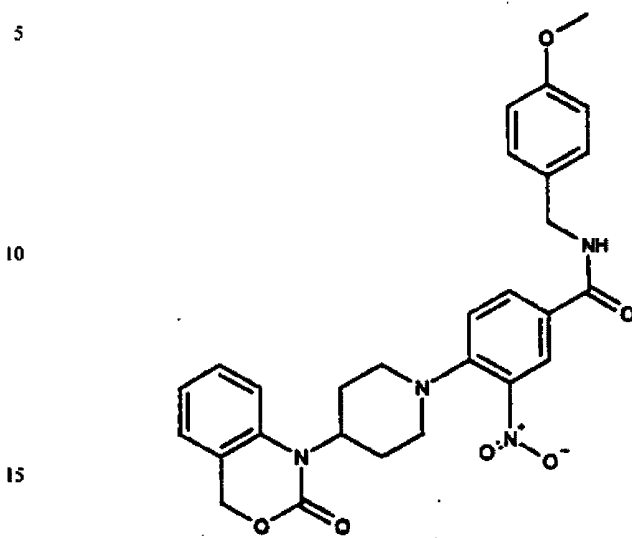


35

MS: APCI(+ve) 533 (M+1)

Eksempel 47

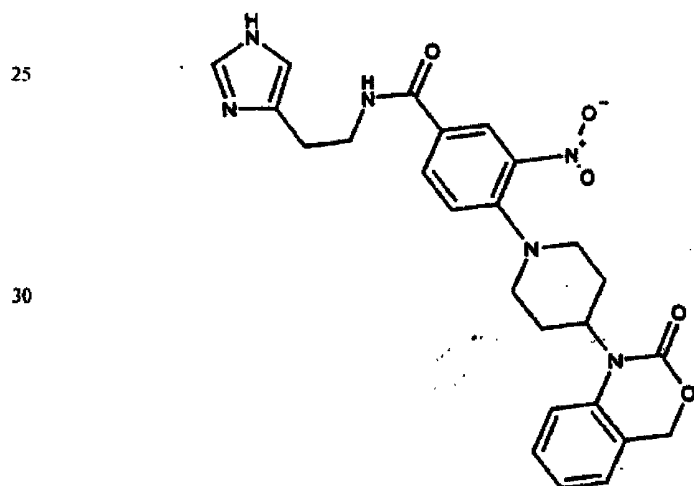
N-{{4-(Metyloksy)fenyl}metyl}-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 517 (M+1)

20 **Eksempel 48**

N-[2-1H-Imidzol-4-yl]etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



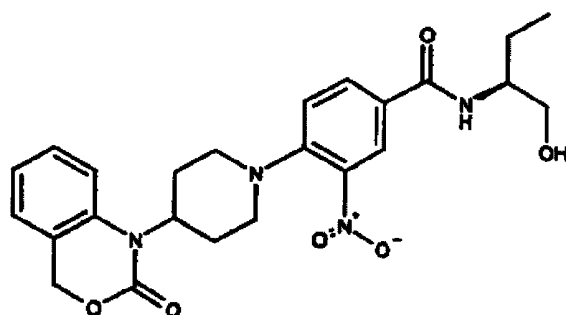
MS: APCI(+ve) 491 (M+1)

Eksempel 49

N-[(1S)-1-(Hydroksymetyl)propyl]3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

MS: APCI(+ve) 469 (M+1)

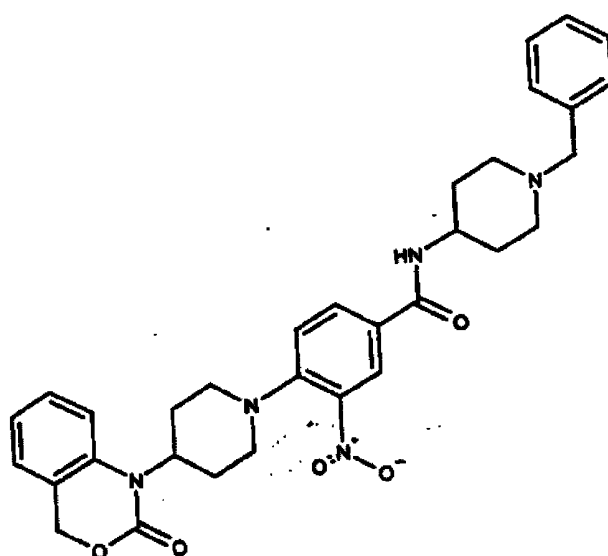
Eksempel 50

3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-[1-(fenylmetyl)piperidin-4-yl]benzamid

20

25

30



35

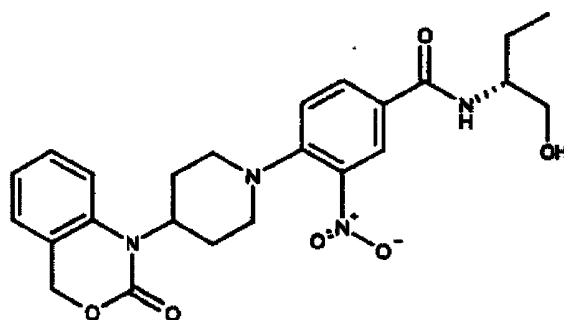
MS: APCI(+ve) 570 (M+1)

Eksempel 51

N-[(1R)-1-(Hydroksymetyl)propyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

MS: APCI(+ve) 469 (M+1)

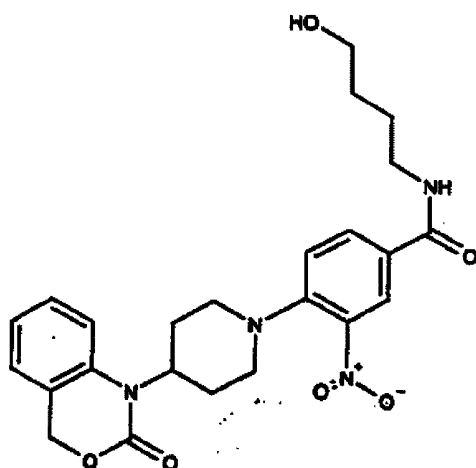
Eksempel 52

N-(4-Hydroksybutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

20

25

30

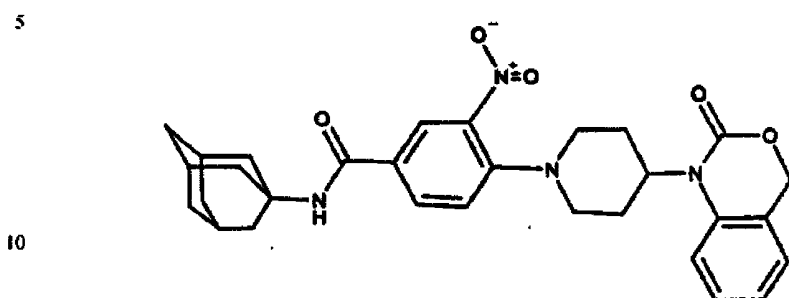


35

MS: APCI(+ve) 469 (M+1)

Eksempel 53

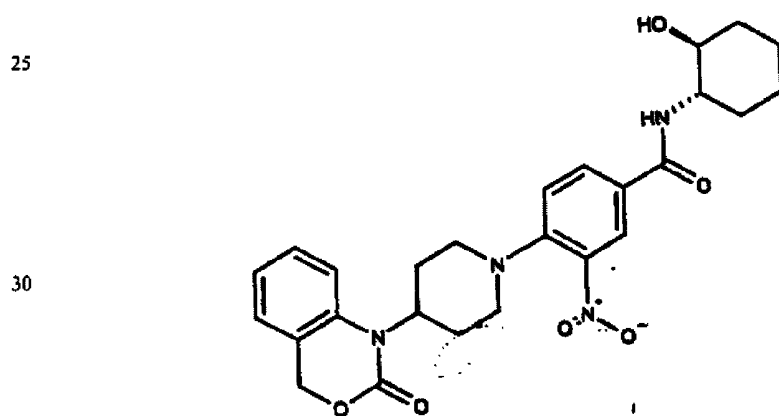
3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]piperidin-1-yl]-N-tricyklo[3.3.1.1~]dec-1-ylbenzamid



15 MS: APCI(+ve) 531(M+1)

Eksempel 54

N-[(1S,2S)-2-Hydroksycykloheksyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



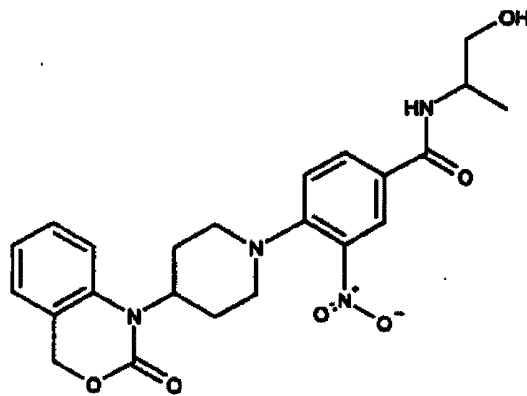
35 MS: APCI(+ve) 495 (M+1)

Eksempel 55

N-(2-Hydroksy-1-metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

MS: APCI(+ve) 455 (M+1)

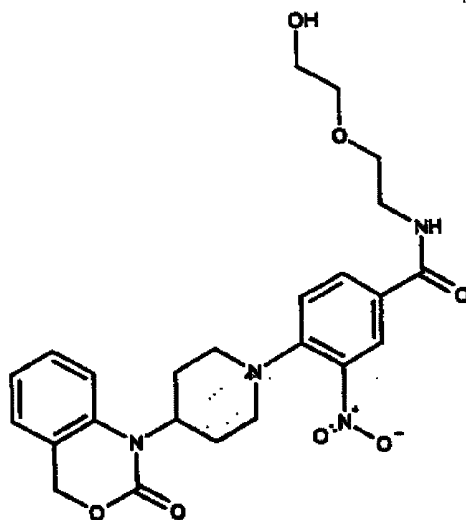
Eksempel 56

20

N-{2-[(2-Hydroksyetyl)oksy]etyl}-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30



35

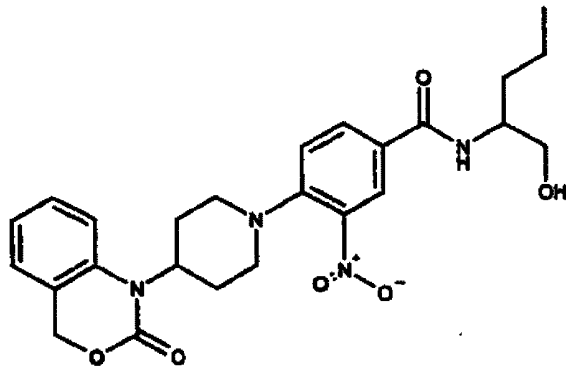
MS: APCI(+ve) 485 (M+1)

Eksempel 57

N-[1-(Hydroksymetyl)butyl 9-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

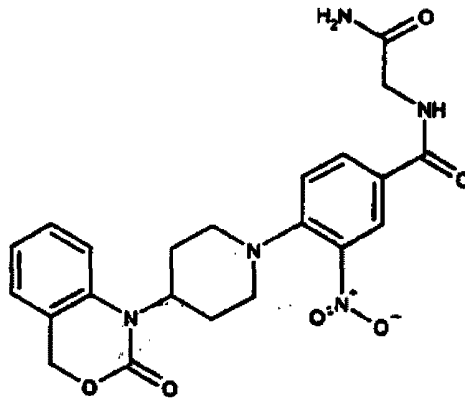
MS: APCI(+ve) 483 (M+1)

Eksempel 58

N-(2-Amino-2-oksoetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30

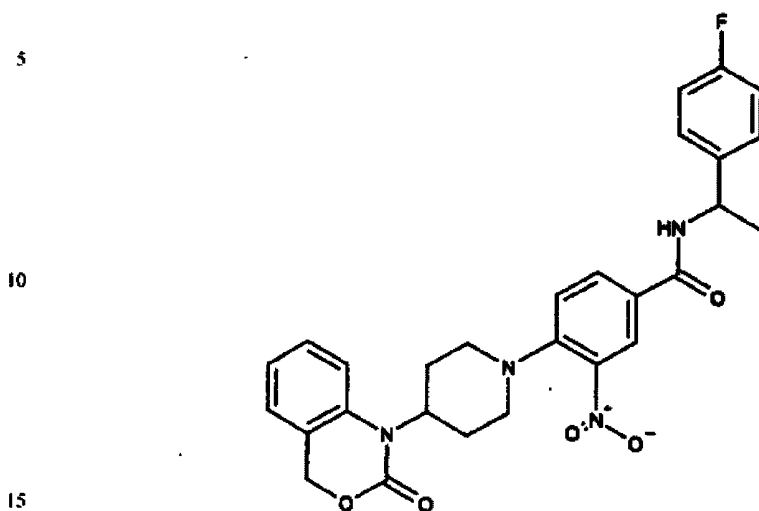


35

MS: APCI(+ve) 454 (M+1)

Eksempel 59

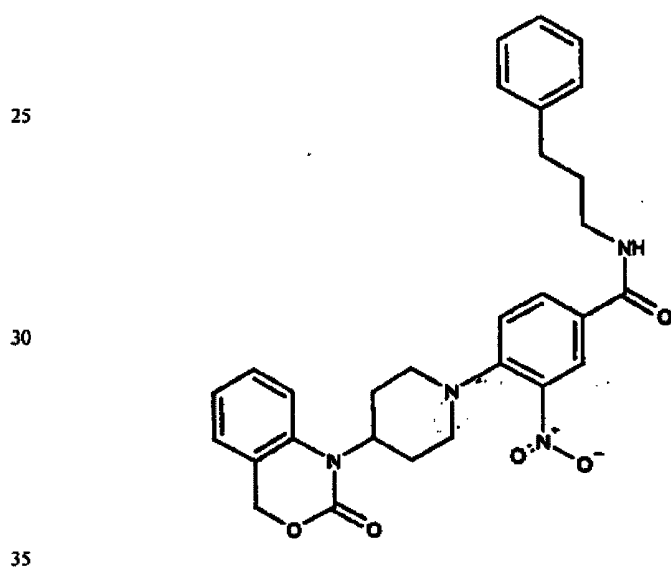
N-[1-(4-Fluorfenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 519 (M+1)

Eksempel 60

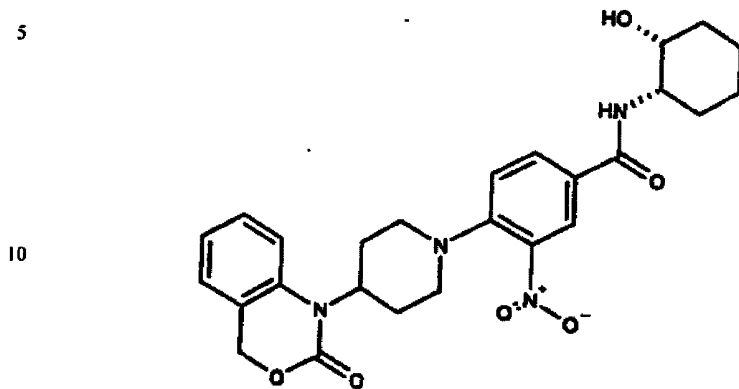
20 **3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(3-fenylpropyl)benzamid**



MS: APCI(+ve) 515 (M+1)

Eksempel 61

N-[(1S,2R)-2-Hydroksycykloheksyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

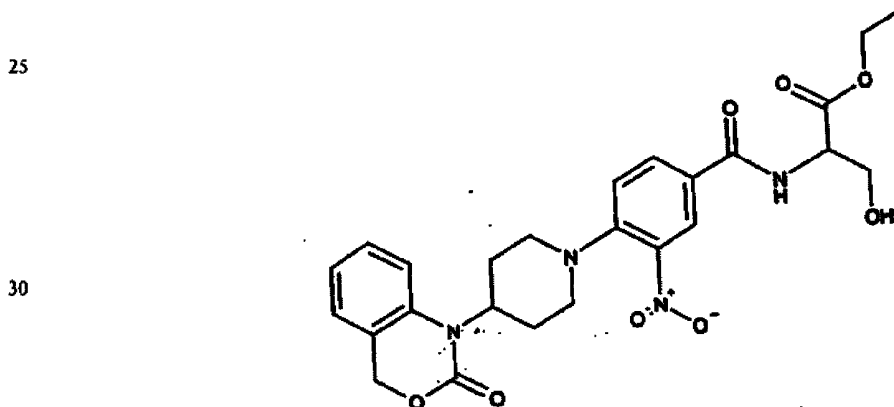


15

MS: APCI(+ve) 495 (M+1)

Eksempel 62

20 **Etyl 3-hydroksy-2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl]amino]propanoat**

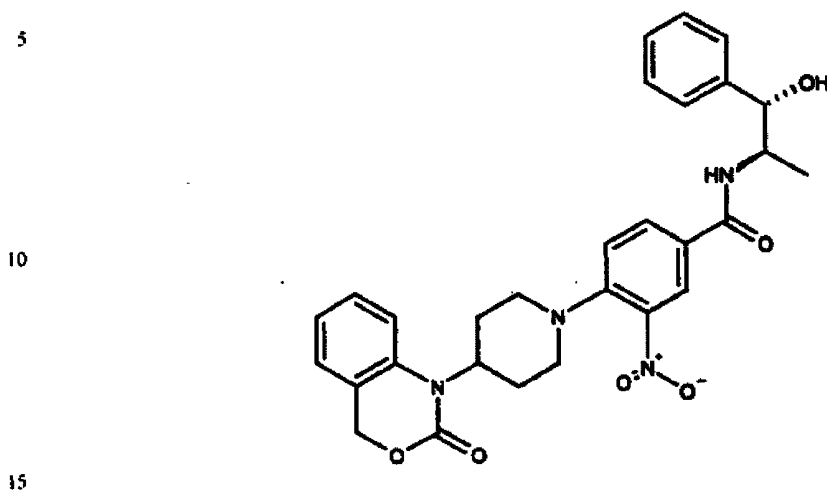


35

MS: APCI(+ve) 513 (M+1)

Eksempel 63

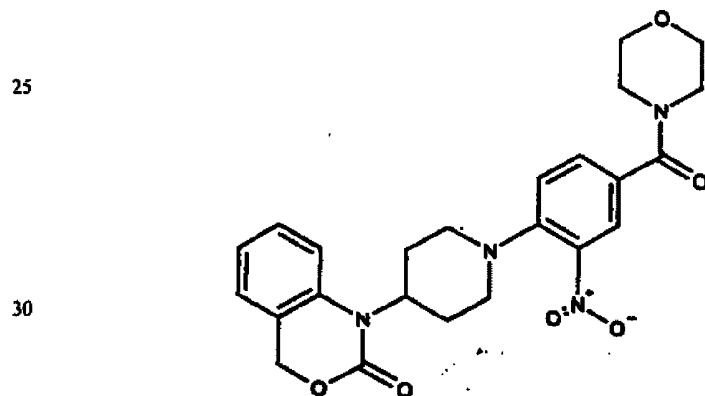
N-[(1R,2S)-2-Hydroksy-1-metyl-2-fenyletyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 531 (M+1)

Eksempel 64

20 **1-{1-[4-(Morfolin-4-ylkarbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one**



35

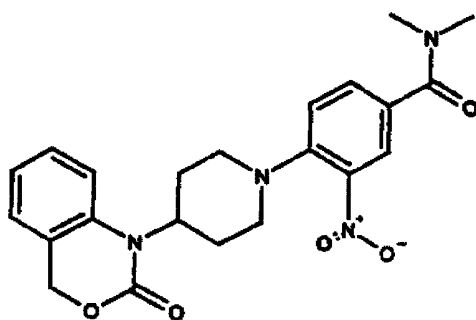
MS: APCI(+ve) 467 (M+1)

Eksempel 65

N,N-Dimetyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

MS: APCI(+ve) 425 (M+1)

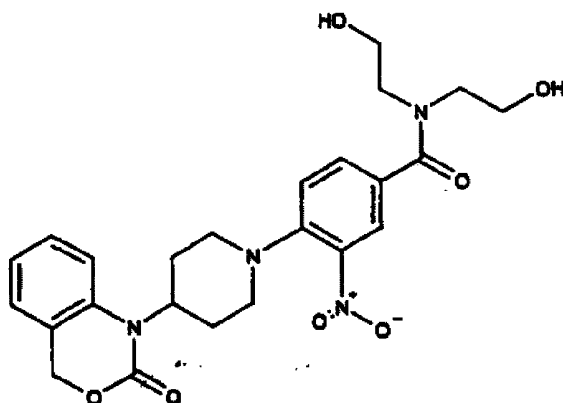
Eksempel 66

N,N-Bis(2-hydroksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

20

25

30



35

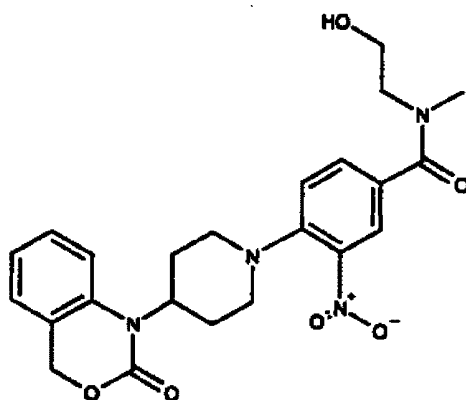
MS: APCI(+ve) 485 (M+1)

Eksempel 67

N-(2-Hydroksyetyyl)-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

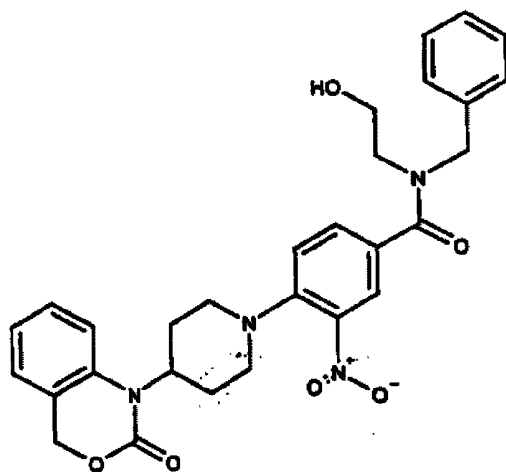
MS: APCI(+ve) 455 (M+1)

Eksempel 68

N-(2-Hydroksyetyyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid

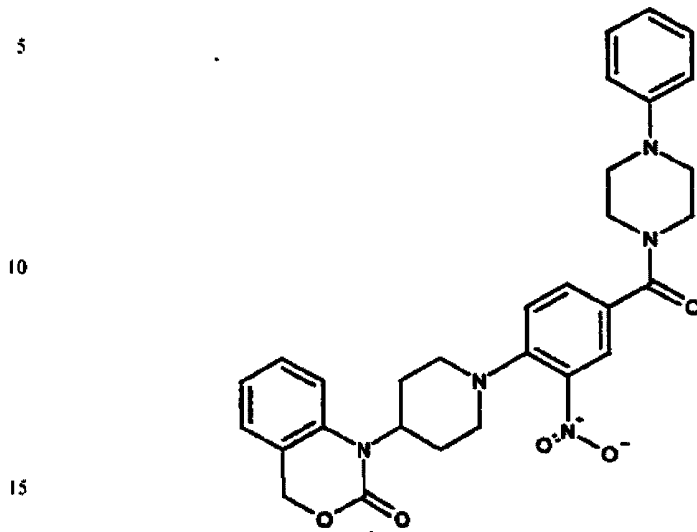
25

30



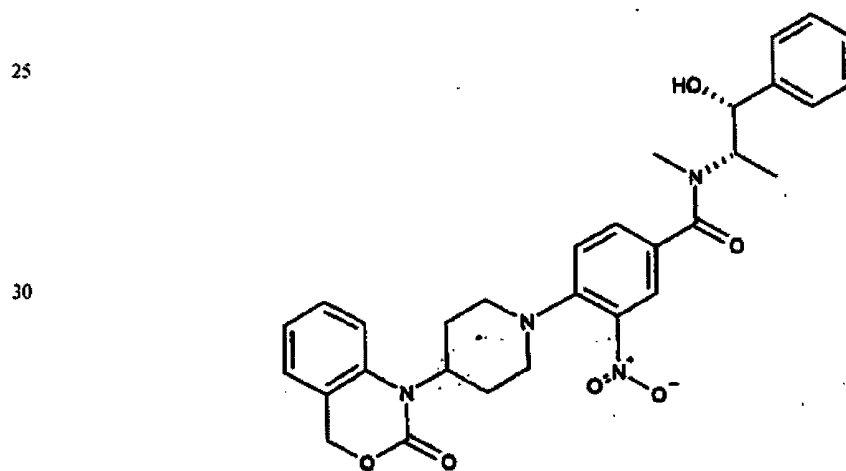
35

MS: APCI(+ve) 531(M+1)

Eksempel 69**1-(1-(2-Nitro-4-[(4-fenylpiperazin-1-yl)karbonyl]fenyl)piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one**

MS: APCI(+ve) 542 (M+1)

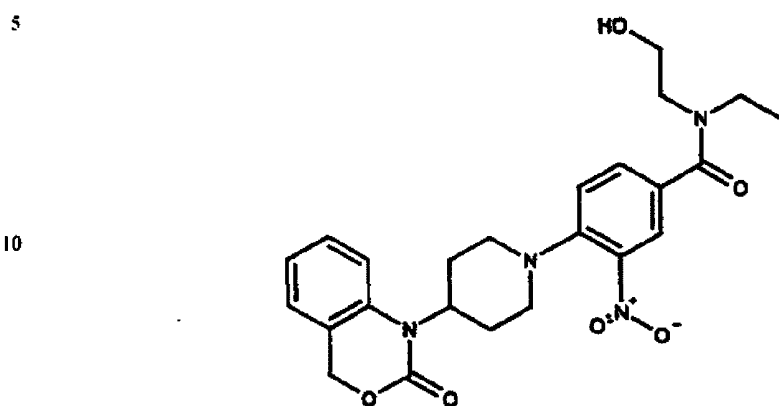
20

Eksempel 70**N-[(1S,2R)-2-hydroksi-1-metyl-2-fenyletyl]-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**

MS: APCI(+ve) 545 (M+1)

Eksempel 71

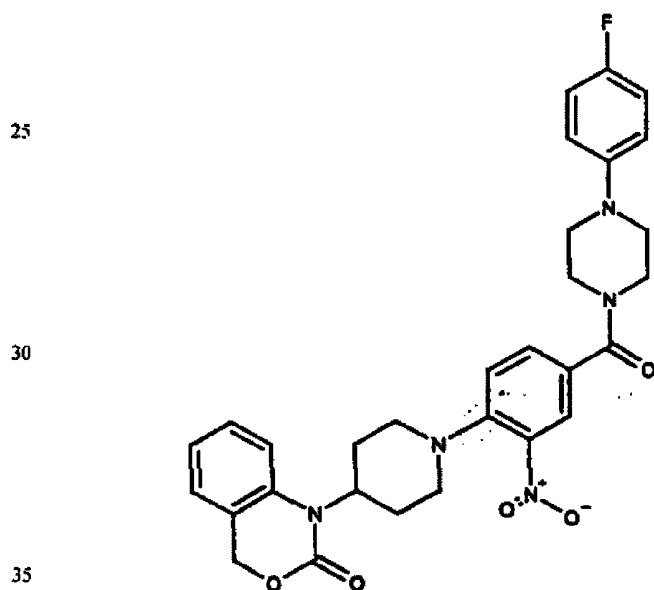
N-Etyl-N-(2-hydroksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-bensoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



MS: APCI(+ve) 469 (M+1)

Eksempel 72

20 **1-[1-(4-{{4-(4-Fluorfenyl)piperazin-1-yl}karbonyl)-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one**



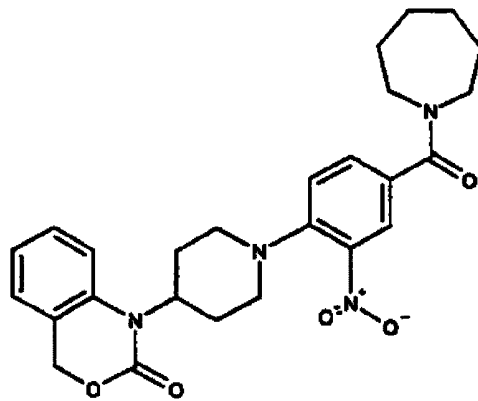
MS: APCI(+ve) 560 (M+1)

Eksempel 73

1-{1-[4-(Azepan-1-ylkarbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

5

10



15

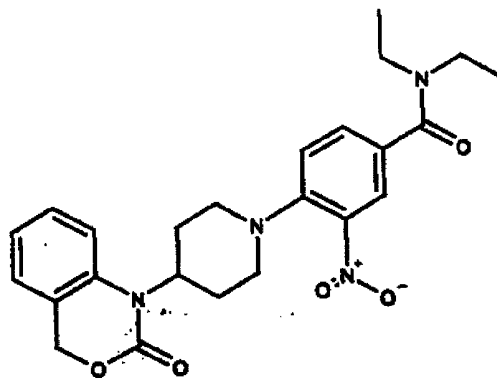
MS: APCI(+ve) 479 (M+1)

Eksempel 74

N,N-Dietyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30



35

MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

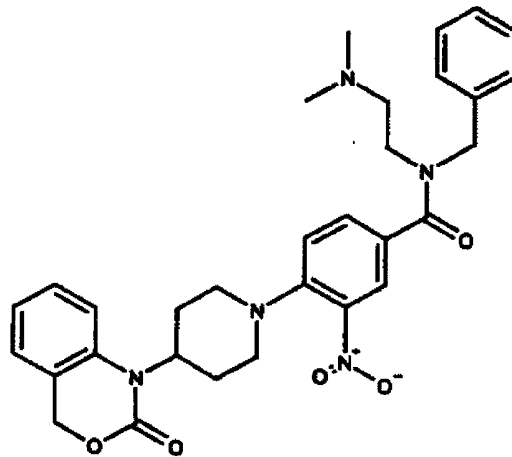
Eksempel 75

N-[2-(Dimetylamo)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid

5

10

15



MS: APCI(+ve) 558 (M+1)

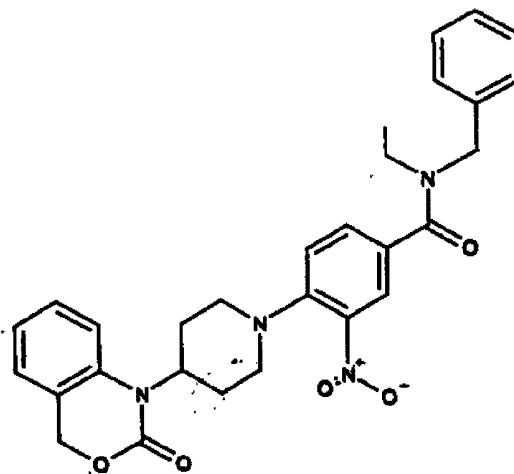
Eksempel 76

N-Etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)-benzamid

25

30

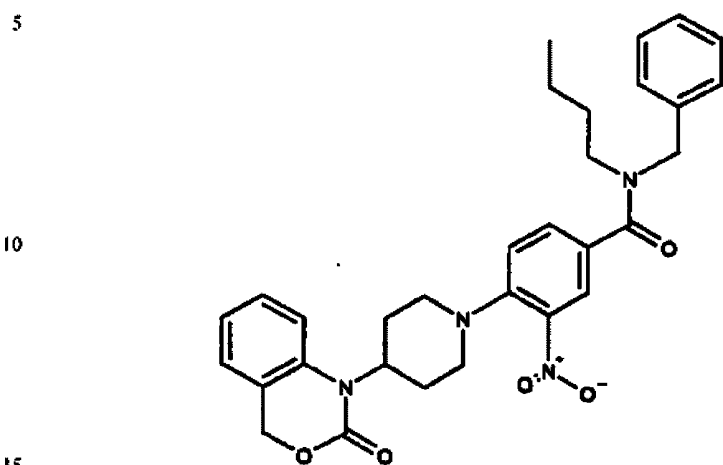
35



MS: APCI(+ve) 515 (M+1)

Eksempel 77

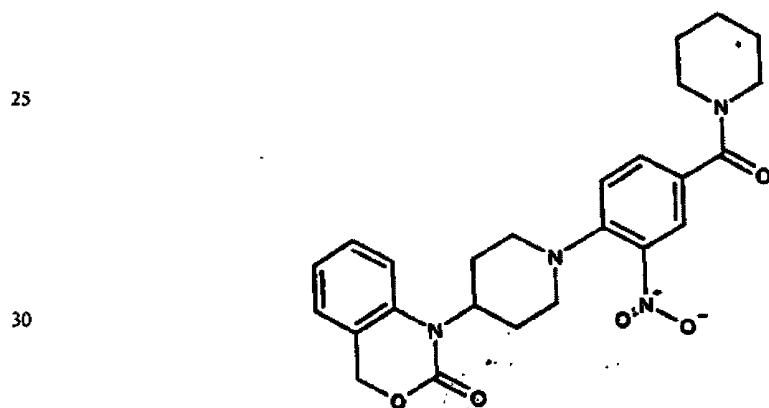
N-Butyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid



MS: APCI(+ve) 543 (M+1)

Eksempel 78

20 **1-[1-[2-Nitro-4-(piperidin-1-ylkarbonyl)fenyl]piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one**



35

MS: APCI(+ve) 465 (M+1)

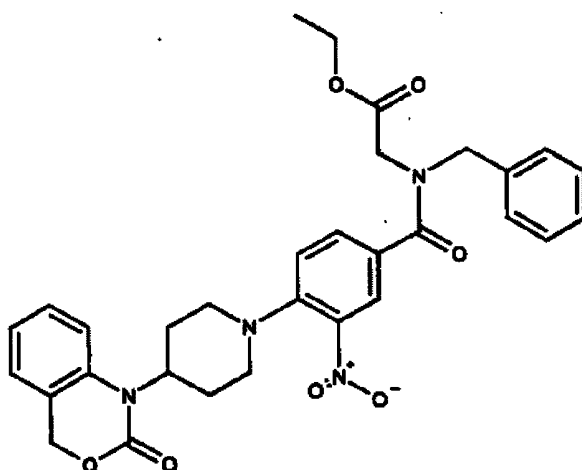
Eksempel 79

Etyl [(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl](fenylmetyl)amino]acetat

5

10

15



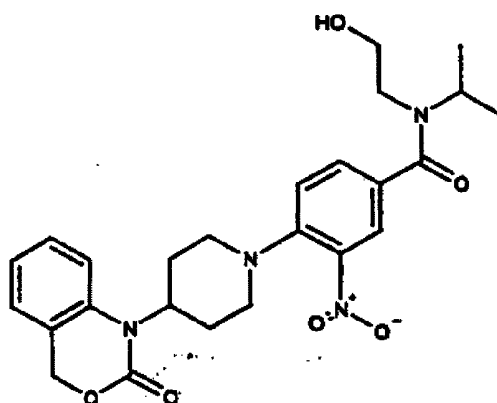
MS: ACPI(+ve) 573 (M+1)

Eksempel 80

N-(2-Hydroksyetyl)-N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30



35

MS: APCI(+ve) 483 (M+1)

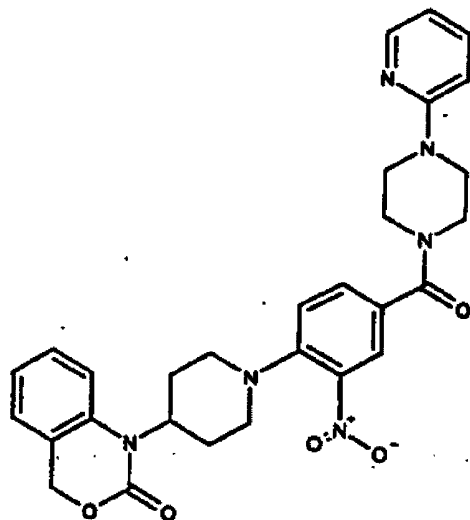
Eksempel 81

1-(1-{2-Nitro-4-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]karbonyl}fenyl)piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

5

10

15



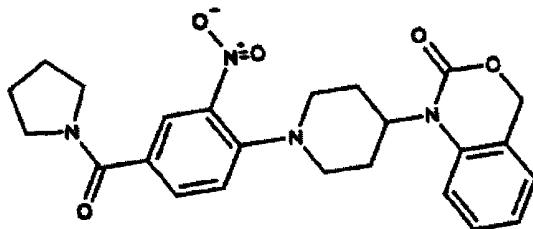
MS: APCI(+ve) 543 (M+1)

Eksempel 82

1-{1-[2-Nitro-4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

25

30



35

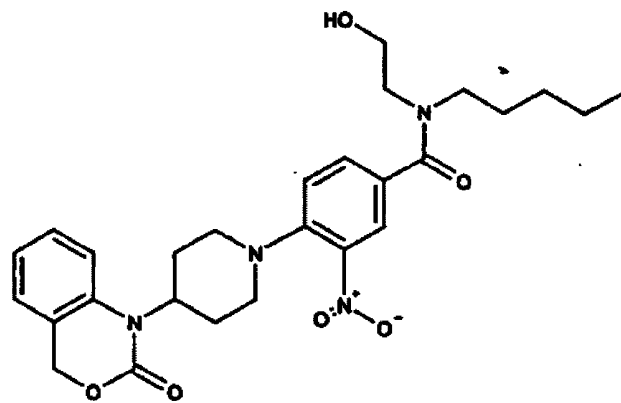
MS: APCI(+ve) 451 (M+1)

Eksempel 83

N-(2-Hydroksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-pentylbenzamid

5

10



15

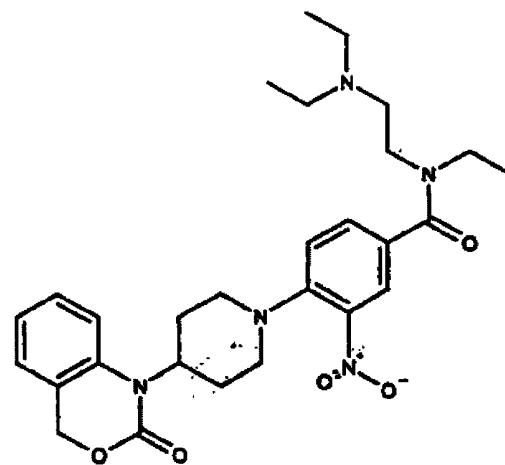
MS: APCI(+ve) 511 (M+1)

Eksempel 84

N-[2-(Diethylamino)etyl]-N-etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30



35

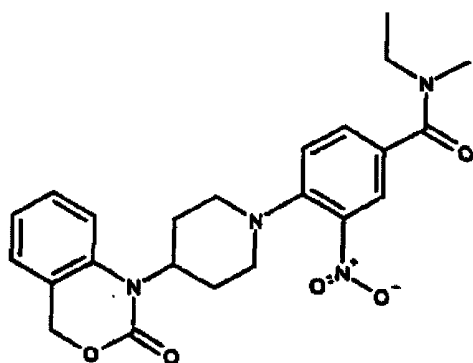
MS: APCI(+ve) 524 (M+1)

Eksempel 85

N-Etyl-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10



15

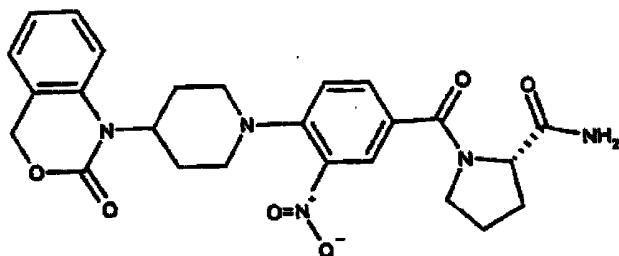
MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

Eksempel 86

(2S)-1-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)pyrrolidin-2-karboksamid

25

30



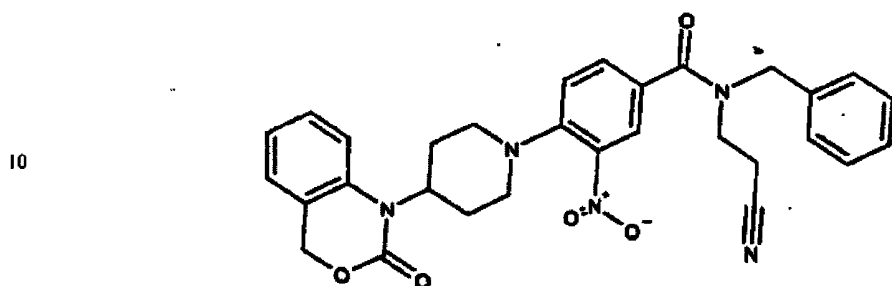
35

MS: APCI(+ve) 494 (M+1)

Eksempel 87

N-(2-Cyanoethyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid

5



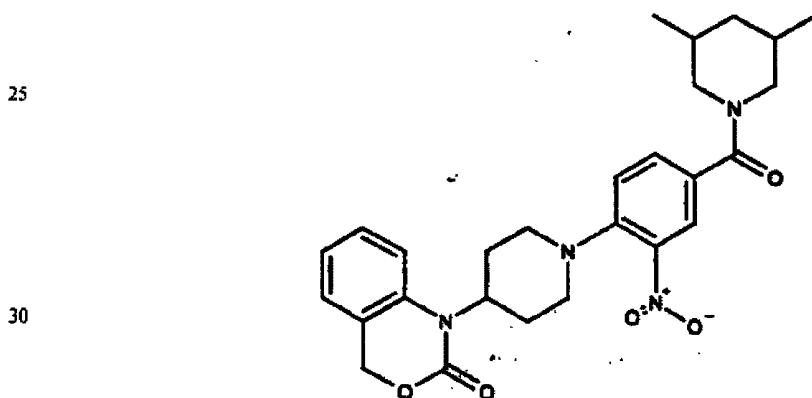
15

MS: APCI(+ve) 540 (M+1)

20 **Eksempel 88**

1-(1-(4-[(3,5-Dimetylpiperidin-1-yl)karbonyl]2-nitrofenyl)piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

25



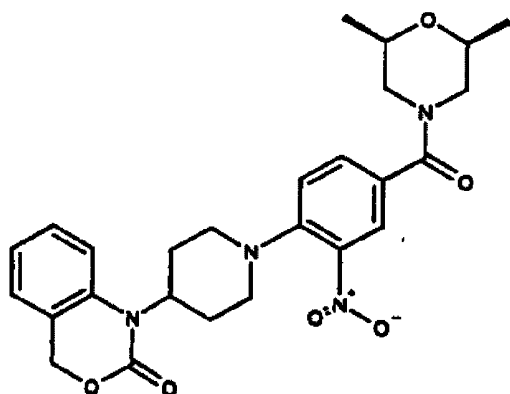
35 MS: APCI(+ve) 493 (M+1)

Eksempel 89

1-[1-(4-{{(2R,6S)-2,6-Dimetylmorfolin-4-yl}}karbonyl)-2-nitrofenyl]piperidini-4-yl]-
1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

5

10



15

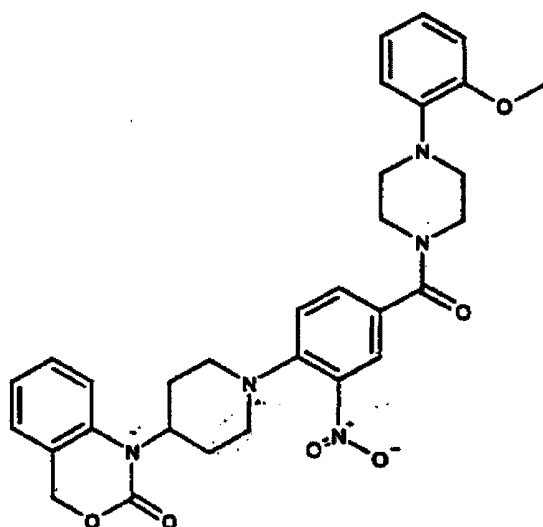
MS: APCI(+ve) 495 (M+1)

Eksempel 90

20 1-[1-(4-({4-[2-(Metyloksy)fenyl]piperazin-1-yl}}karbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-
yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

25

30

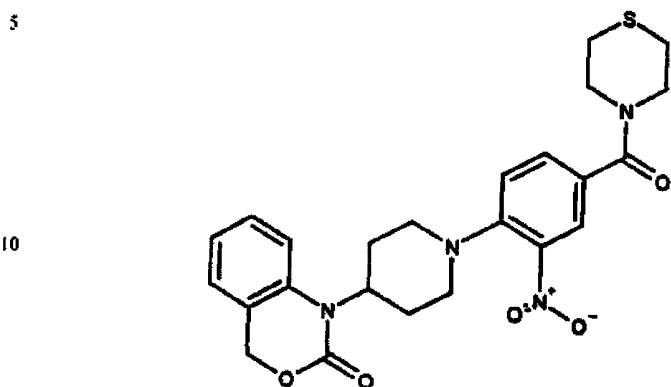


35

MS: APCI(+ve) 572 (M+1)

Eksempel 91

1-{1-[2-Nitro-4-(tiomorfolin-4-ylkarbonyl)fenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

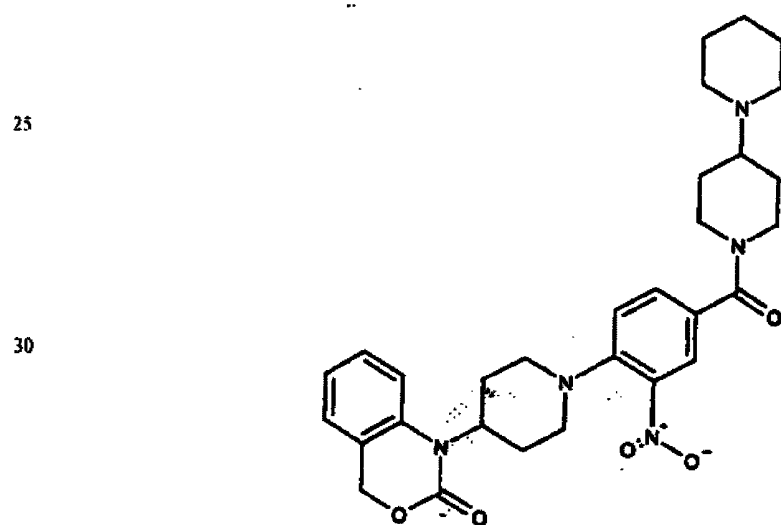


15

MS: APCI(+ve) 483 (M+1)

Eksempel 92

20

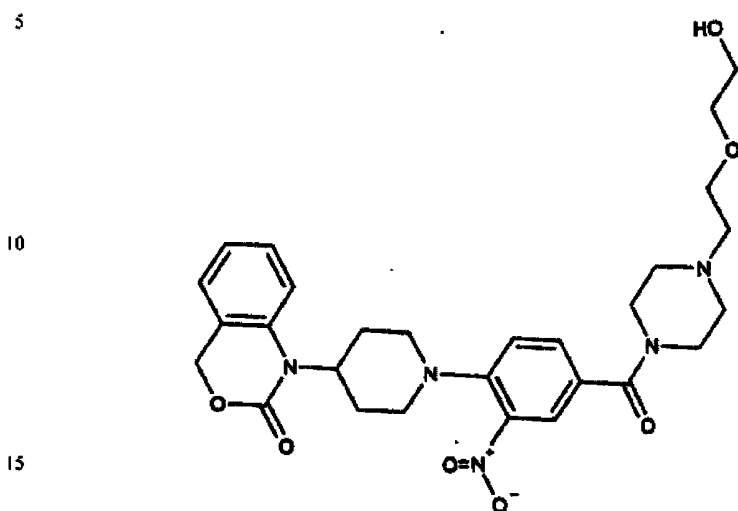


35

MS: APCI(+ve) 548 (M+1)

Eksempel 93

1-(1-{4-[(4-{2-[(2-Hydroksyetyl)oksy]etyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

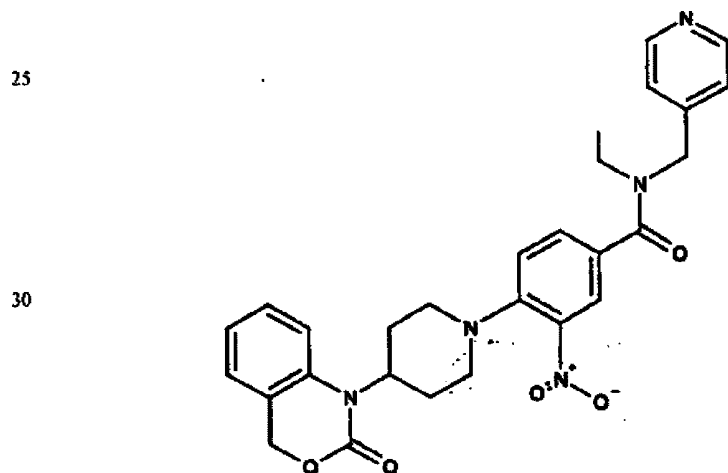


MS: APCI(+ve) 554 (M+1)

20

Eksempel 94

N-Etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(pyridin-4-ylmetyl)benzamid



35

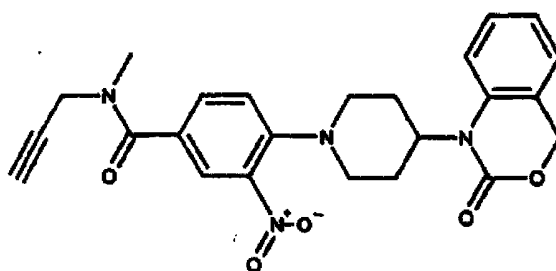
MS: APCI(+ve) 516 (M+1)

Eksempel 95

N-Metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-prop-2-ynylbenzamid

5

10



15

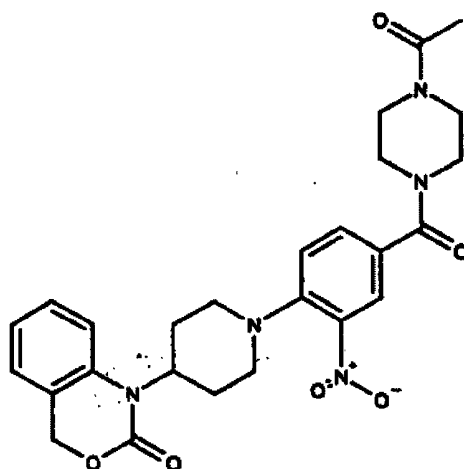
MS: APCI(+ve) 449 (M+1)

Eksempel 96

1-(1-{4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

25

30



35

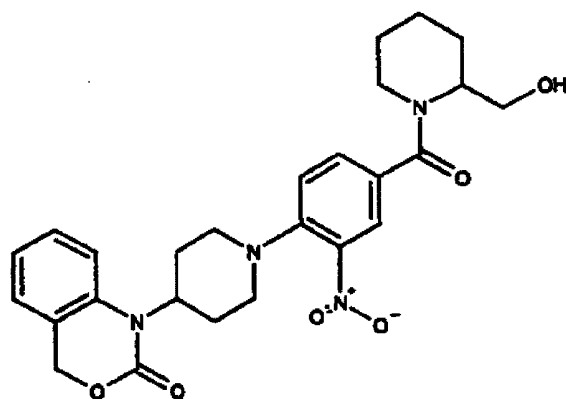
MS: APCI(+ve) 508 (M+1)

Eksempel 97

1-[1-(4-{[2-(Hydroksymetyl)piperidin-1-yl]karbonyl}-2-nitrofenyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

5

10



15

MS: APCI(+ve) 495 (M+1)

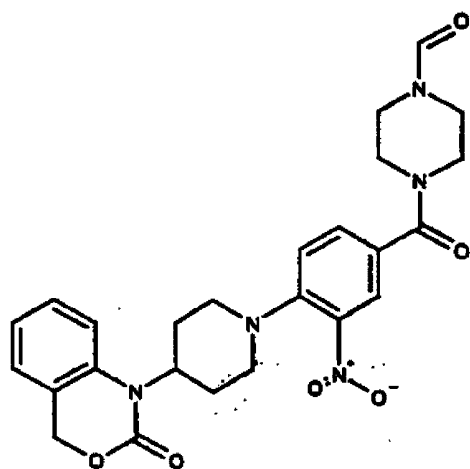
Eksempel 98

20

4-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperazin-1-karbaldehyd

25

30



35

MS: APCI(+ve) 494 (M+1)

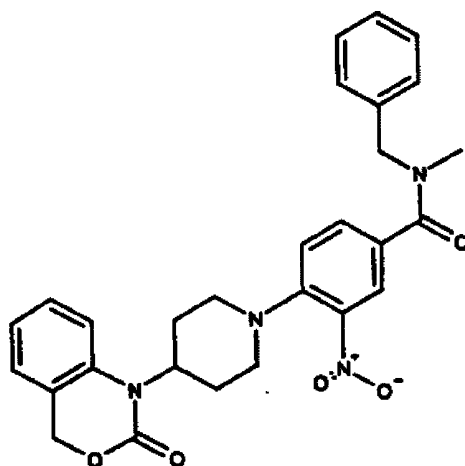
Eksempel 99

N-Metyli-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid

5

10

15



MS: APCI(+ve) 501 (M+1)

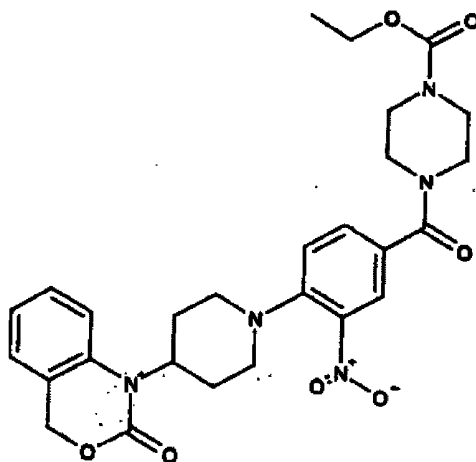
Eksempel 100

Etyli 4-({3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperazin-1-karboksylat

25

30

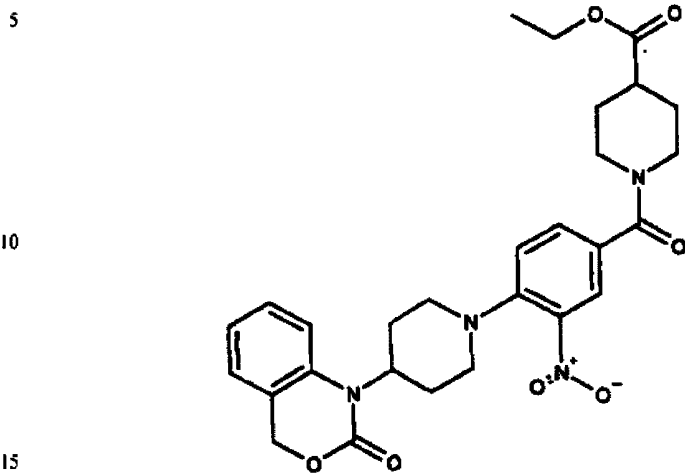
35



MS: APCI(+ve) 538 (M+1)

Eksempel 101

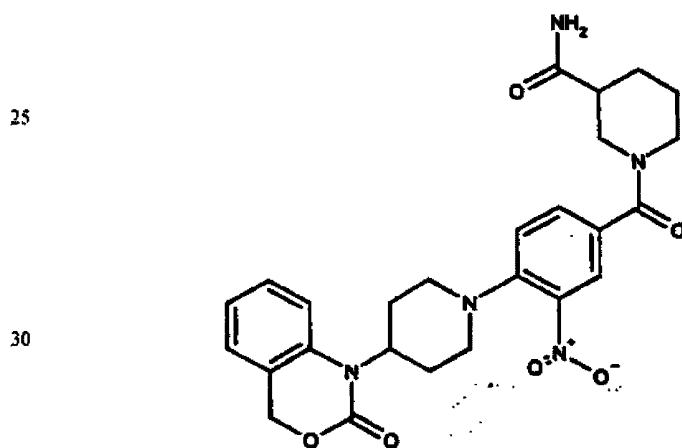
Etyl-1-({3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperidin-4-karboksylat



MS: APCI(+ve) 537 (M+1)

Eksempel 102

20 **1-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperidin-3-karboksamid**



35 MS: APCI(+ve) 508 (M+1)

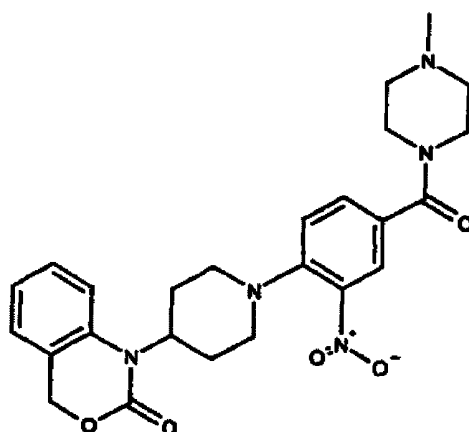
Eksempel 103

1-(1-{4-[(4-Metylpiperazin-1-yl)-karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

5

10

15



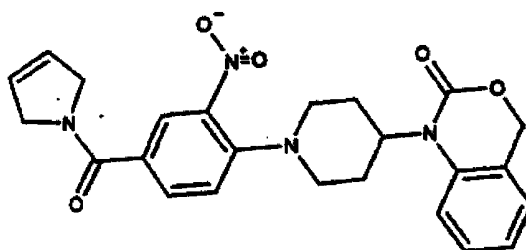
MS: APCI(+ve) 480 (M+1)

Eksempel 104

20 1-{1-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-ylkarbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

25

30



35 MS: APCI(+ve) 449 (M+1)

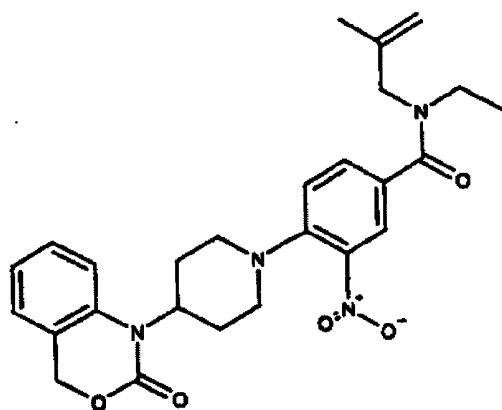
Eksempel 105

N-Etyl-N-(2-metylprop-2-enyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

5

10

15



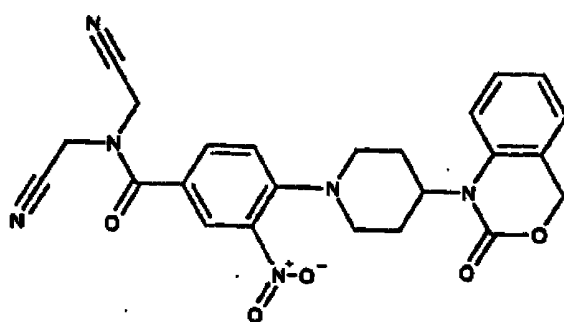
MS: APCI(+ve) 479 (M+1)

Eksempel 106

N,N-Bis(cyanometyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

25

30



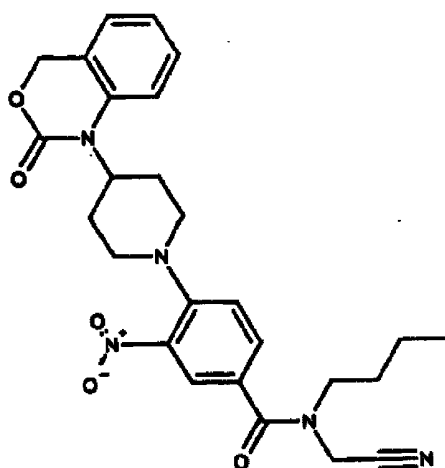
35 MS: APCI(+ve) 475 (M+1)

Eksempel 107**N-Butyl-N-(cyanomethyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-184H)-yl]piperidin-1-yl]benzamid**

5

10

15

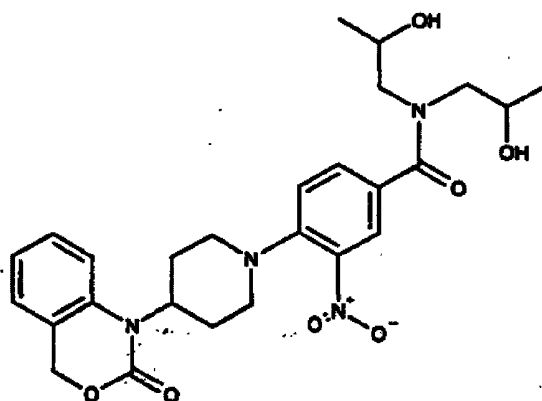


MS: APCI(+ve) 492(M+1)

Eksempel 108**N,N-Bis(2-hydroksypropyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl]piperidin-1-yl]benzamid**

25

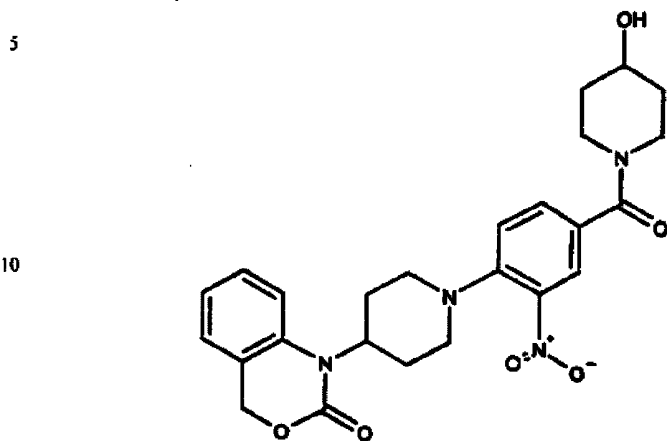
30



35 MS:APCI(+ve) 513 (M+1)

Eksempel 109

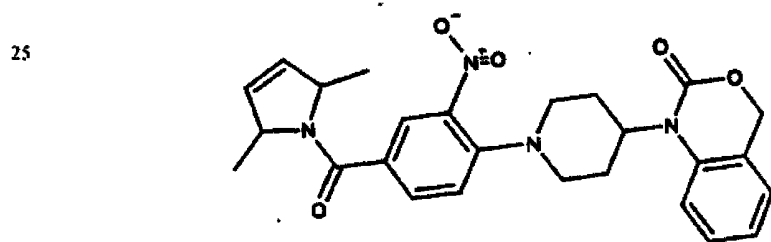
1-(1-{4-[(4-Hydroxypiperidin-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one



MS: APCI(+ve) 481 (M+1)

Eksempel 110

20 1-(1-{4-[(2,5-Dimetyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one



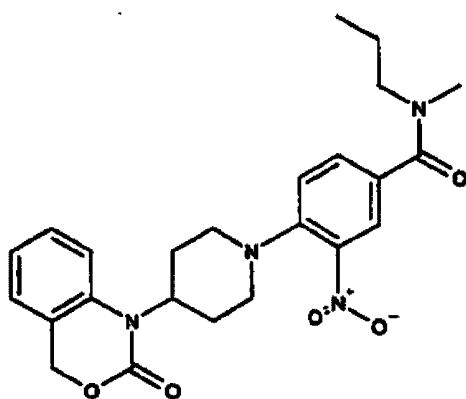
35 MS:APCI(+ve) 477 (M+1)

Eksempel 111**N-Metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-propylbenzamid**

5

10

15

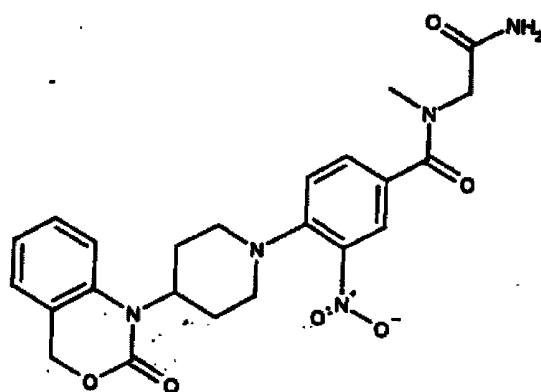


MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

Eksempel 112**N-(2-Amino-2-oksoetyl)-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**

25

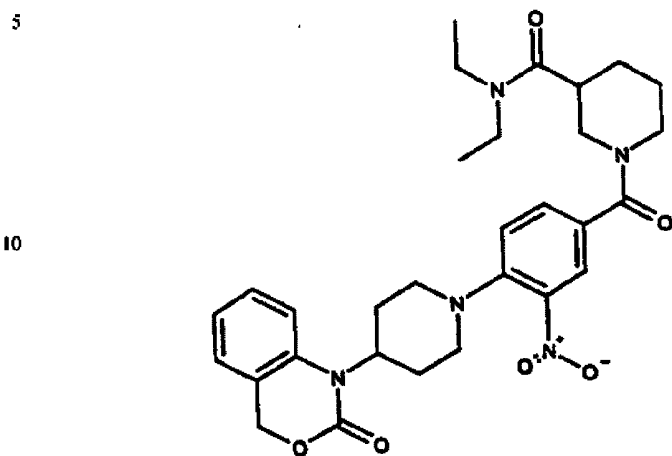
30



35 MS: APCI(+ve) 468 (M+1)

Eksempel 113

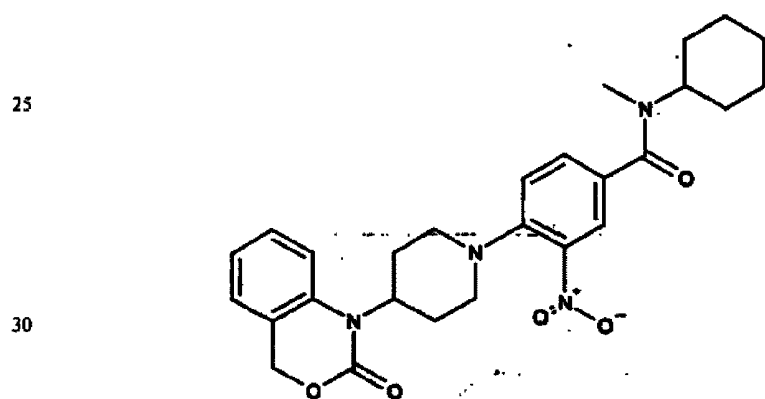
N,N-Dietyl-1-({3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperidin-3-karboksamid



MS: APCI(+ve) 564 (M+1)

Eksempel 114

20 **N-Cykloheksyl-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid**

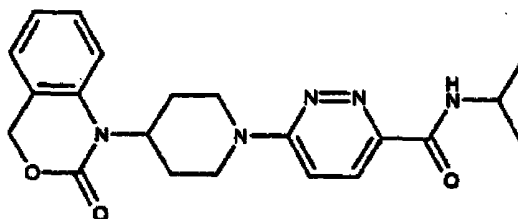


35

MS: APCI(+ve) 493 (M+1)

Eksempel 115**N-(1-Metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridazin-3-karboksamid**

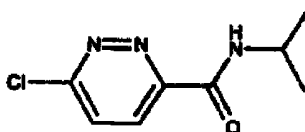
5



10

(i) 6-Klor-N-(1-metyletyl)pyridazin-3-karboksamid

15



20

En oppløsning av 6-klor-3-pyridazinkarboksytsyre (0.25 g) og karbonyldiimidazol (0.282 g) i N,N-dimetylformamid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Isopropylamin (0.162 ml) ble tilsatt, blandingen ble omrørt i 3 timer og ble så fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske lag ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Utbytte 0.284 g.

25

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 9.02 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.09 (1H, d), 4.22-4.13 (1H, m), 1.21 (6H, d).

(ii) N-(1-Metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridazin-3-karboksamid

1-Piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.38 g), produktet fra trinn (i) (0.28 g) og N,N-diisopropyletylamin (0.73 ml) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (6 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 8 timer. Blandingens ble fordelt mellom etylacetat og vann, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing foregikk ved kromatografi under eluering med 80% etylacetat/isoheksan til å gi 0.225 g av et faststoff.

35

MS: APCI(+ve) 396 (M+1)

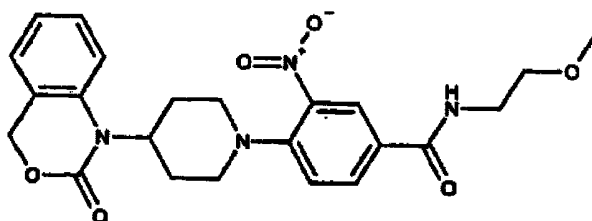
¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.51 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.45-7.35 (3H, m), 7.30 (1H, d), 7.13 (1H, t), 5.14 (2H, s), 4.64 (2H, br d), 4.31-4.26 (1H, m), 4.18-4.09 (1H, m), 3.20 (2H, t), 2.50-2.44 (2H, m), 1.91 (2H, br d), 1.19 (6H, d)

5 SMP: 120°C

Eksempel 116

N-[2-(Metyloksy)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

10



15

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 8 trinn (i) og 2-metoksyetylamin (0.5 ml) ved bruk av metoden i eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.065 g.

20

MS: APCI(+ve) 455 (M+1)

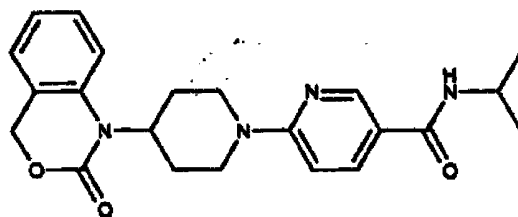
¹H NMR: δ(CDCl₃) 8.22 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.37 (1H, t), 7.20-7.09 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 4.25-4.17 (1H, m), 3.68-3.47 (6H, m), 3.40 (3H, s), 3.15 (2H, t), 2.93-2.79 (2H, m), 1.95 (2H, d)

25 SMP: 192-3°C

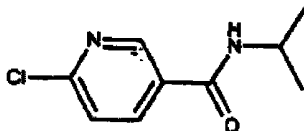
Eksempel 117

N-(1-Metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid

30



35

(i) 6-Klor-N-(1-metyletyl)pyridin-3-karboksamid

Produktet ble fremstilt fra 6-klor-nikotinsyre (1.0 g), karbonyldiimidazol (0.8 g) og isopropylamin (0.6 ml) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.75 g.

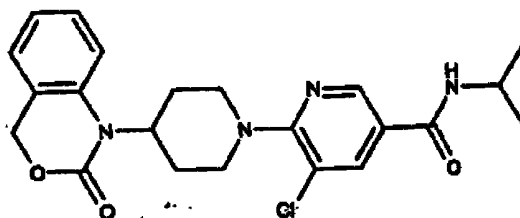
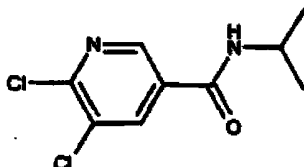
MS: APCI(+ve) 199 (M+1)

(ii) N-(1-Metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (i) (0.4 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.5 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.22 g.

¹H NMR: δ (DMSO-d) 8.59 (1H, d), 7.97-7.94 (2H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (1H, d), 5.13 (2H, s), 4.56 (2H, br d), 4.25-4.18 (1H, m), 4.12-4.00 (1H, m), 3.06 (2H, t), 2.50-2.38 (2H, m), 1.85 (2H, br d), 1.15 (6H, d).

SMP: >230°C

Eksempel 118**5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid****(i) 5,6-Diklor-N-(1-metyletyl)pyridin-3-karboksamid**

Produktet ble fremstilt fra 5,6-diklornikotinsyre (0,86 g), karbonyldiimidazol (0.8 g) og isopropylamin (0.52 ml) ved bruk av metoden i eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.69.

MS: APCI(+ve) 199 (M+1)

5

(ii) 5-klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid

Tittleforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (i) (0.3 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.35 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.187 g.

10

MS: APCI(+ve) 429 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.64 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8-18 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.33-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 5.15 (2H, s), 4.18-4.02 (4H, m), 3.06 (2H, t), 2.71-2.60 (2H, m),

15

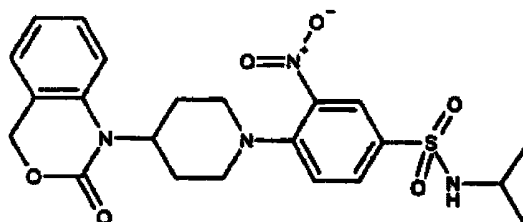
1.89 (2H, br d), 1.16 (6H, d)

SMP: 216°C

Eksempel 119

N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzensulfonamid

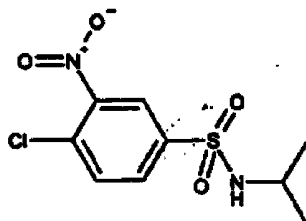
20



25

(i) 4-klor-N-(1-metyletyl)-3-nitrobenzensulfonamid

30



35

4-Klor-3-nitrobenzensulfonylklorid (2 g) og isopropylamin (2.1 ml) i diklormetan (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble vasket med vann, 2M saltsyre, vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Utbytte 2.2 g.

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.45 (1H, d), 8.09-7.98 (3H, m), 3.39-3.31 (1H, septett), 0.99 (6H, d)

(ii) **N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzensulfonamid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (i) (0.14 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.1 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.037 g.

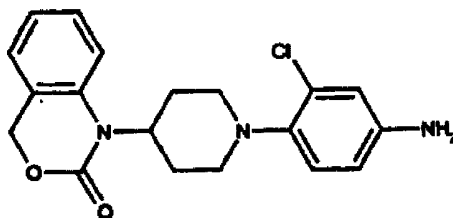
MS: APCI(+ve) 475 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.17 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.63 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.34-7.30 (2H, m), 7.13 (1H, t), 5.15 (2H, s), 4.19-4.13 (1H, m), 3.46 (2H, d), 3.32-3.20 (3H, m), 2.67-2.59 (2H, m), 1.88 (2H, d), 0.98 (6H, d)

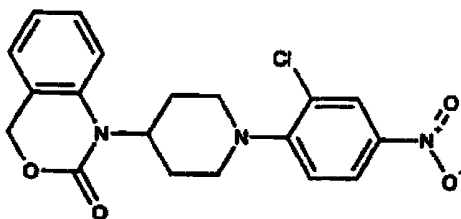
SMP: 168°C

Eksempel 120

1-[1-(4-Amino-2-klorfenyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one



(i) **1-[1-(2-Klor-4-nitrofenyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one**



Produktet ble fremstilt fra 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (1.5 g) og 3-klor-4-fluornitrobenzen (1.23 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 1.37 g.

MS: APCI(+ve) 388 (M+1)

(ii) 1-[1-(4-Amino-2-klorfenyl(piperidin-4-yl))-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one

Jernpulver (1.5 g) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra trinn (i) (1.37 g) i eddiksyre (50 ml) og tetrahydrofuran (20 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 timer ble blandingen filtrert gjennom "Celite", løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk og resten fordelt mellom etylacetat og vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning. Det organiske lag ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med 50% etylacetat/isoheksan. Utbytte 1.05 g.

10

MS: APCI(+ve) 358 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.49 (1H, t), 7.29 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 5.14 (2H, s), 5.03 (2H, s), 3.98-3.92 (1H, m), 3.14 (2H, d), 2.77-2.62 (4H, m), 1.83 (2H, br d)

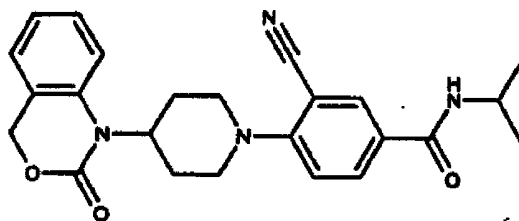
15

SMP: 158°C

Eksempel 121

3-Cyano-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

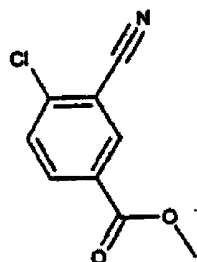
20



25

(i) Metyl 4-klor-3-cyanobenzoat

30



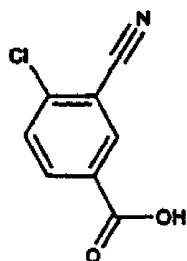
35

En oppløsning av natriumnitritt (1.28 g) i vann (8 ml) ble tilsatt i løpet av 10 minutter til en blanding av metyl 3-amino-4-klorbenzoat (4.0 g) i vann (40 ml) og konsentrert saltsyre (5 ml) ved 0°C. Etter 30 minutter ble blandingen nøytralisert med vandig natriumhydroksidoppløsning til pH~7 og deretter tilsatt porsjonsvis til en oppløsning av

koppercyanid (fremstilt fra natriumcyanid (2.87 g) og kopper(I) klorid (2.23 g) i vann (40 ml)) ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og ble så fordelt mellom etylacetat og vann. De organiske substanser ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Resten ble findelt med 20 % etylacetat/isoheksan til å gi et faststoff (1.55 g).

¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.34 (1H, d), 8.21-8.17 (1H, m), 7.62 (1H, dd), 3.93 (3H, s)

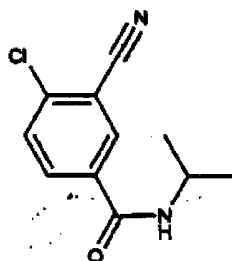
(ii) 4-Klor-3-cyanobenzoesyre



En oppløsning av produktet fra trinn (i) (1.5 g) og litiumhydroksidhydrat (0.84 g) i en blanding av (1:1) vann og tetrahydrofuran (40 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Tetrahydrofuranet ble fjernet under redusert trykk og resten fordelt mellom dietyleter og vann. Det vandige lag ble surgjort med 2M saltstyre og deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble tørket og inndampet under redusert trykk. Utbytte 1.3 g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.42 (1H, d), 8.28-8.24 (1H, m), 7.67 (1H, dd)

(iii) 4-Klor-3-cyano-N-(1-metyletyl)benzamid



Den ovenstående forbindelse ble fremstilt fra produktet fra trinn (ii) (0.6 g), karbonyldiimidazol (0.59 g) og isopropylamin (0.51 ml) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.68 g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.06 (1H, d), 7.96-7.92 (1H, m), 7.59 (1H, d), 5.96 (1H, br s), 4.28 (1H, septett), 1.29 (6H, d)

(iv) 3-Cyano-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (iii) (0.29 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.3 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.073 g.

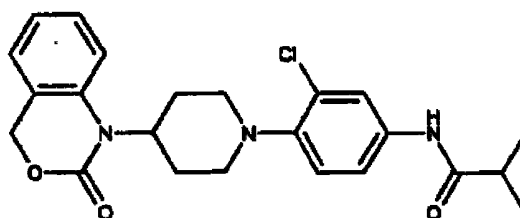
MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.21 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 7.49 (1H, t), 7.34-7.30 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.13 (1H, t), 5.16 (2H, s), 4.16-4.04 (2H, m), 3.81 (2H, br d), 3.14 (2H, t), 2.75-2.65 (2H, m), 1.93 (2H, br d), 1.16 (6H, d)

SMP: 200°C

Eksempel 122

N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}-2-metylpropanamid

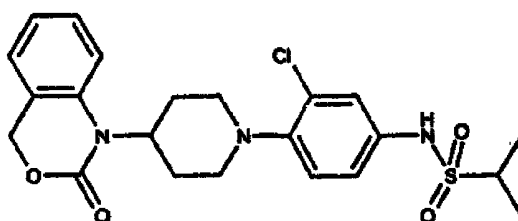


Isbutyrylklorid (0.017 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av produktet fra eksempel 120 trinn (ii) (0.05 g) og trietylamin (0.07 ml) i diklormetan (1 ml) ved romtemperatur. Etter 2 timer ble blandingen fordelt mellom etylacetat og vann, de organiske substanser ble separert, vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Findeling med eter ga et faststoff, utbytte 0.048 g.

MS: APCI(+ve) 428 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 9.86 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.42-7.38 (1H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 7.14-7.10 (2H, m), 5.15 (2H, s), 4.04-3.98 (1H, m), 3.33-2.84 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.75-2.65 (2H, m), 2.59-2.50 (1H, m), 1.87 (2H, br d), 1.09 (6H, d)

SMP: 228°C

Eksempel 123**N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}propan-2-sulfonamid**

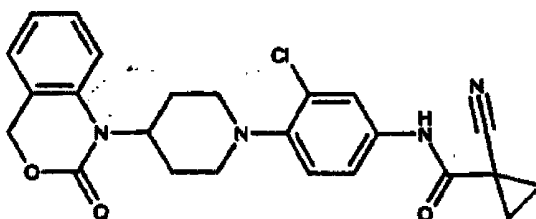
Isorpropylsulfonylchlorid (0.03 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av produktet fra eksempe
 15 romtemperatur. Blandingen ble omrørt over natten, fordelt mellom etylacetat og vann, de organiske substanser ble separert, vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med 40 % etylacetat/isoheksan. Utbytte 0.015 g.

20 MS: APCI(+ve) 464 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 9.76 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.31-7.27 (3H, m), 7.19-7.10 (3H, m), 5.15 (2H, s), 4.04-3.98 (1H, m), 3.30 (2H, br d), 3.25-3.18 (1H, m), 2.82 (2H, t), 2.74-2.65 (2H, m), 1.87 (2H, br d), 1.24 (6H, d)

SMP: 175°C

25

Eksempel 124**N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}-1-cyanocyklopropankarboksamid**

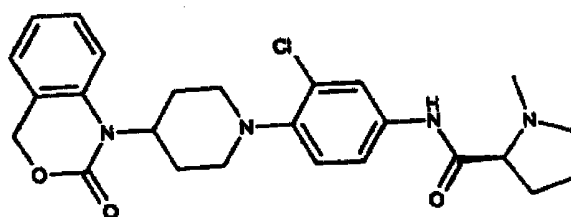
Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 120 trinn (ii) (0.05 g), karbonyldiimidazol (0.025 g) og 1-cyano-1-cyklopropankarboksylsyre (0.019 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.003 g.

- 5 MS: APCI(+ve) 451 (M+1)
 1H NMR: δ (DMSO-d₆) 10.02 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.52-7.48 (1H, m), 7.40 (1H, t), 7.30 (2H, t), 7.17-7.10 (2H, m), 5.15 (2H, s), 4.05-3.99 (1H, m), 3.32 (2H, d), 2.83 (2H, t), 2.74-2.67 (2H, m), 1.88 (2H, d), 1.67 (4H, s)

10 **Eksempel 125**

(2S)-N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}-1-metylpyrrolidin-2-karboksamid

15



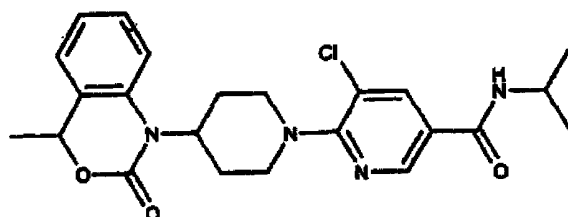
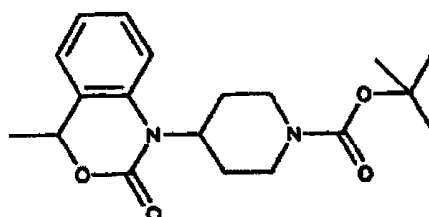
- 20 En blanding av produktet fra eksempel 120 trinn (ii) (0.1 g), N-metyl-L-prolin (0.044 g), N,N-diisopropyletylamin (0.17 ml), 1-hydroksybenzotriazol (0.043 g), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumtetrafluorborat (0.103 g) i N,N-dimetylformamid (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur over natten og ble så fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske lag ble vasket med vann, tørket og inndampet
 25 under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med 4 % metanol/diklormetan. Utbytte 0.038 g.

MS: APCI(+ve) 469 (M+1)

- 1H NMR: δ (DMSO-d₆) 9.73 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.38 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.14-7.10 (2H, m), 5.15 (2H, s), 4.04-3.98 (1H, m), 3.30 (2H, d), 3.12-3.08 (1H, m), 2.90-2.67 (5H, m), 2.35-2.29 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.18-2.09 (1H, m), 1.87 (2H, br d), 1.82-1.75 (3H, m)

SMP: 155°C

35

Eksempel 126**5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(4-metyl-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid****(i) 1,1-Dimetyletyl 4-(4-metyl-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-karboksylat**

Eddiksyre (1 ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av N-tert-butoksykarbonyl-4-piperidon (9.4 g), 1-(2-amino-fenyl)-etanol (4.3 g) og natriumcyanborhydrid (10 g) i diklormetan og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann, de organiske substanser ble separert og vasket med vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Det rå produkt ble oppløst i tetrahydrofuran (100 ml) og N,N-diisopropyletylamin (23 ml), avkjølt til 0°C og deretter ble trifosgen (4.3 g) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann, de organiske substanser ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med 20 % etylacetat/isoheksan. Utbytte 1.4 g.

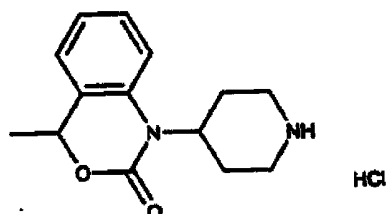
25

30

MS: APCI(+ve) 247 (M+1-Boc)

(ii) 4-Metyl-1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid

5



10 4M Hydrogenklorid i 1,4-dioksan (20 ml) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra trinn (i) (1.4 g) i 1,4-dioksan (20 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk og resten ble findelt med eter. Utbytte 1.0 g.

MS: APCI(+ve) 247 (M+1)

15

(iii) 5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(4-metyl-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (ii) (0.36 g) og produktet fra eksempel 117 trinn (i) (0.466g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.112 g.

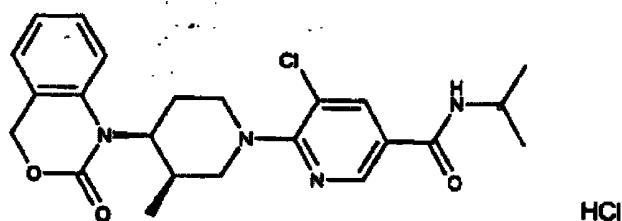
MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

1H NMR: δ (DMSO- d_6) 8.64 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.42-7.38 (1H, m), 7.34-7.27 (2H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 5.36 (1H, q), 4.18-4.05 (4H, m), 3.09-3.02 (2H, m), 2.72-2.61 (2H, m), 1.89 (2H, br d), 1.57 (3H, d), 1.16 (6H, d)

25

Eksempel 127 **\pm -5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[(cis)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid hydroklorid**

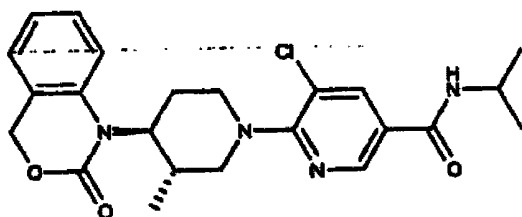
30



35

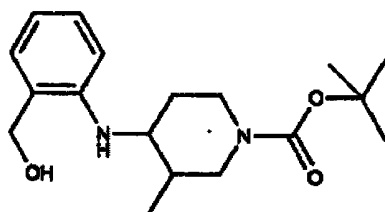
Eksempel 128

\pm -5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[(trans)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzokazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid hydroklorid



HCl

(i) 1,1-Dimetyletyl 4-[[2-(hydroksymetyl)fenyl]amino]-3-metylpiperidin-1-karboksylat

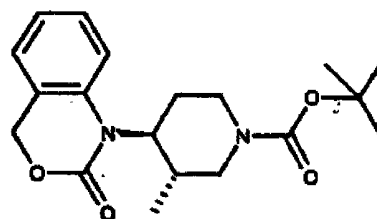
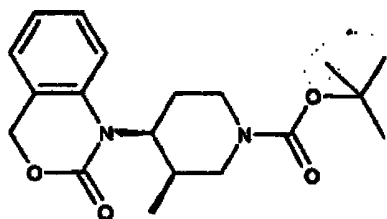


Produktet ble fremstilt fra N-tert-butoksykarbonyl-3-metyl-4-piperidon (4,3 g) og 2-amino-benzylalkohol (2.59 g) ved bruk av metoden fra eksempel 7 trinn (i). Utbytte 6.3 g som en blanding av diastereoisomerer.

MS:APCI(+ve) 320 (M+1)

(ii) \pm -1,1-Dimetyletyl (cis)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-karboksylat

\pm 1,1-Dimetyletyl (trans)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-karboksylat



De ovenstående forbindelser ble fremstilt fra produktet fra trinn (i) (6.3 g) ved bruk av metoden fra eksempel 7 trinn (ii). Cis og trans diastereoisomerer ble separert (relativ stereokjemi).

5

\pm -1,1-Dimetyletyl (cis)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-karboksylat, utbytte 0.24 g

MS: APCI(+ve) 247 (M+1)

10 \pm -1,1-Dimetyletyl (trans)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-karboksylat, utbytte 0.68 g.

MS: APCI(+ve) 247(M+1)

15 **(iii) \pm -5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[(cis)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid hydroklorid**

20 \pm -1,1-Dimetyletyl (cis)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-karboksylat (0.24 g) ble oppløst i 4M hydrogenklorid i 1,4-dioksan (5 ml), omrørt ved romtemperatur i 4 timer og ble så inndampet under redusert trykk. Produktet ble oppløst i 1-metyl-2-pyrrolidinon (10 ml), N,N-diisopropyletylamin (0.5 ml) og produktet fra eksempel 117 trinn (i) (0.23 g) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 12 timer, fordelt mellom etylacetat og vann, de organiske substanser ble separert, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing foregikk ved kromatografi under eluering med 30-40 % etylacetat/isoheksan. Hydrokloridsaltet ble fremstilt fra hydrogenklorid i eter. Utbytte 0.07g.

25

MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.64 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.19 (1H, d), 7.41-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.12 (2H, br s), 5.22-5.14 (2H, m), 4.12-3.99 (3H, m), 3.77 (1H, br s), 3.13 (1H, br t), 2.86 (1H, br s), 2.75-2.50 (2H, m), 1.94 (1H, br d), 1.16 (6H, d), 0.87 (3H, d)

30

SMP: 215°C

\pm -5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[(trans)-3-metyl-4-(2-okso-2H, 3,1-benzoksazin-184H)-yl]piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid hydroklorid

35 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra \pm -1,1-dimetyletyl (trans)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-karboksylat (0.68 g) ved bruk av samme metode som i trinn (iii). Utbytte 0.219 g.

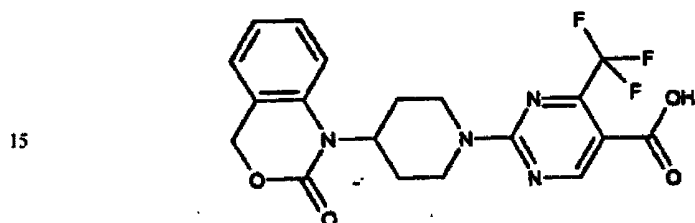
MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.63 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.40-7.29 (2H, m),
7.28 (1H, d), 7.12 (1H, t), 6.04 (2H, br s), 5.21-5.13 (2H, m), 4.29-4.24 (1H, m), 4.12-
3.91 (3H, m), 3.30 (1H, dd), 3.18-3.02 (2H, m), 2.56-2.54 (1H, m), 1.87 (1H, br d), 1.16
5 (6H, d), 1.09 (3H, d)

SMP: 195°C

Eksempler 129-144

(i) 2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-
10 (trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksylysyre



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-
20 one hydroklorid (0.70 g) og 2-klor-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksylysyre (1.8 g)
under anvendelse av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 1.1 g.

MS: APCI(+ve) 423 (M+1)

25 (ii) Eksempler 129-144

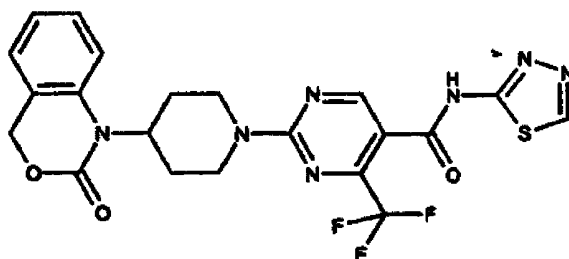
Oksalyklorid (0.1 µl) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra trinn (i) (0.27 g) i
diklormetan (10 ml) og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmiddelet ble
fjernet under redusert trykk og resten oppløst i 1-metyl-2-pyrrolidinon. En delmengde av
oppløsningen av syrekloridet (0.1 ml), det valgte amin (2 ekvivalenter) og trietylamin (5
30 ekvivalenter) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (0.03 ml) fikk stå ved romtemperatur i 24 timer.
Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og resten oppløst i dimetylsulfoksid (0.4
ml).

Eksempel 129

2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5

10



15

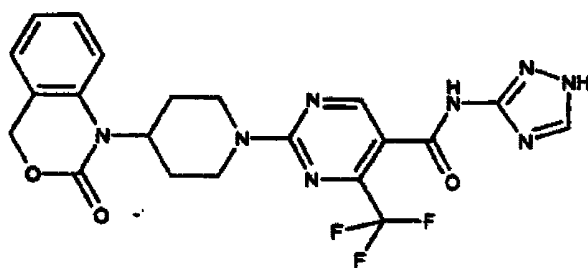
MS: APCI(+ve) 505 (M+1)

Eksempel 130

2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

20

25



30

MS: APCI(+ve) 488 (M+1)

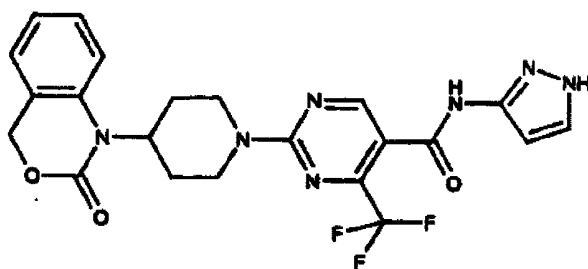
35

Eksempel 131

2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1H-pyrazol-3-yl)-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5

10



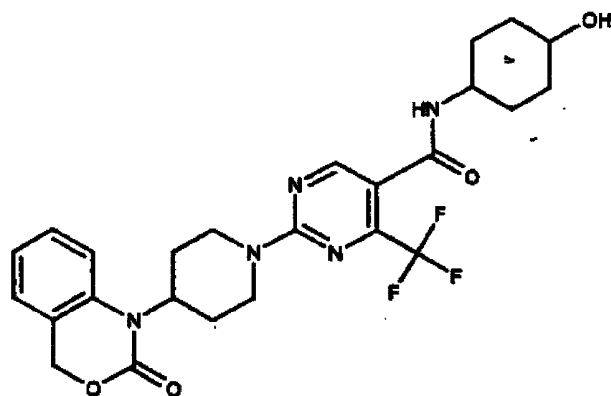
15 MS: APCI(+ve) 487 (M+1)

Eksempel 132

N-(4-Hydroksycykloheksyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

20

25



30

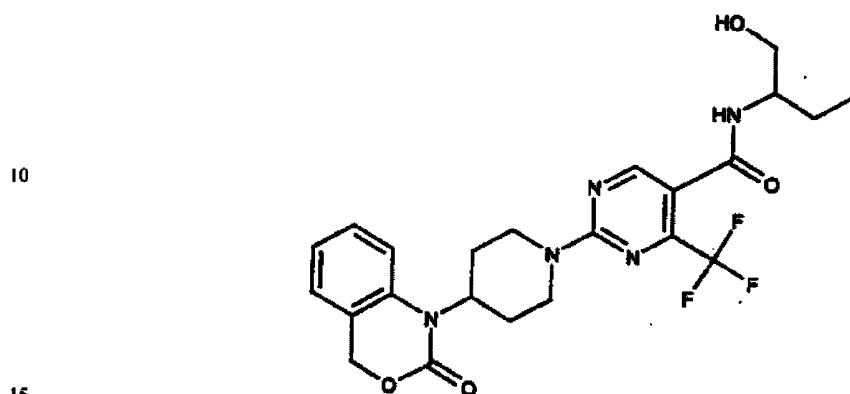
MS: APCI(+ve) 519 (M+1)

35

Eksempel 133

N-[1-(Hydroksymetyl)propyl]-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5

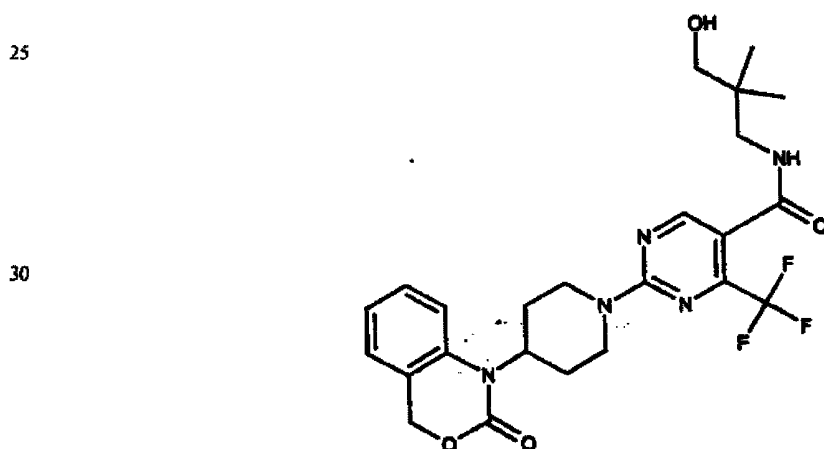


MS: APCI(+ve) 493 (M+1)

Eksempel 134

N-(3-Hydroksy-2,2-dimetylpropyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

25



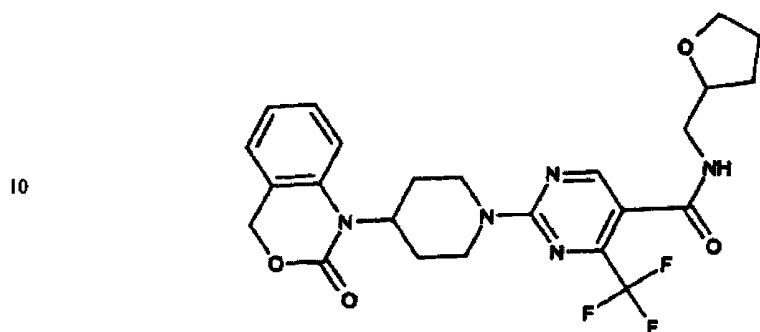
35

MS: APCI(+ve) 507 (M+1)

Eksempel 135

2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4)-yl)piperidin-1-yl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5



10

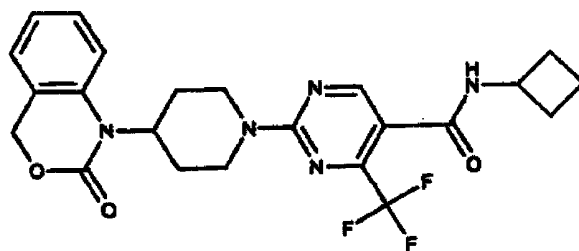
15

MS: APCI(+ve) 505 (M+1)

Eksempel 136

20 N-Cyklobutyl-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

25



30

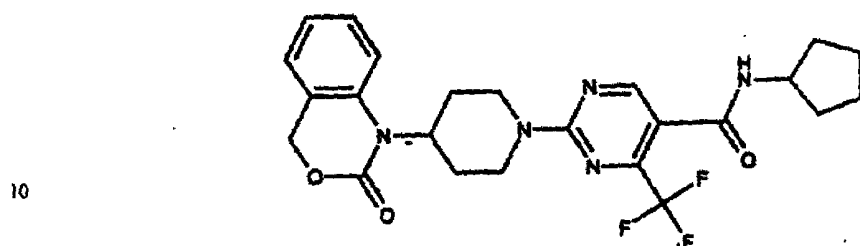
MS:APCI(+ve) 475 (M+1)

35

Eksempel 137

N-Cyklopentyl-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5



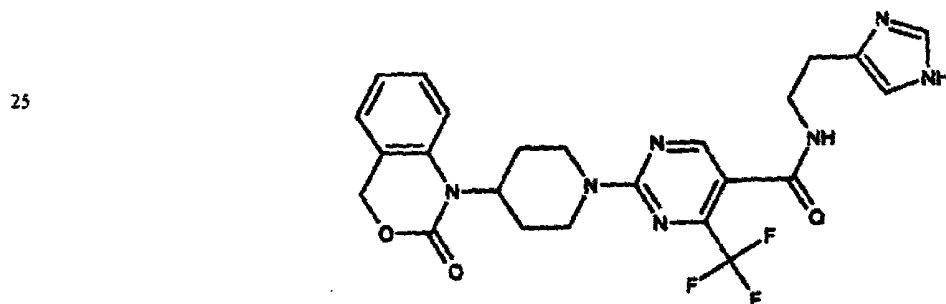
10

15 MS: APCI(+ve) 489 (M+1)

Eksempel 138

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

20



25

30

35 MS: APCI(+ve) 515 (M+1)

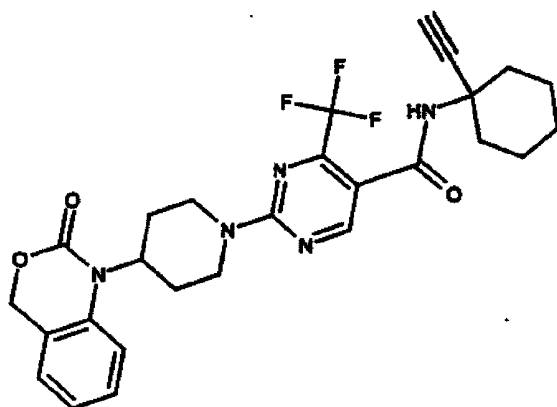
Eksempel 139

N-(1-Etynylcykloheksyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5

10

15



MS: APCI(+ve) 527 (M+1)

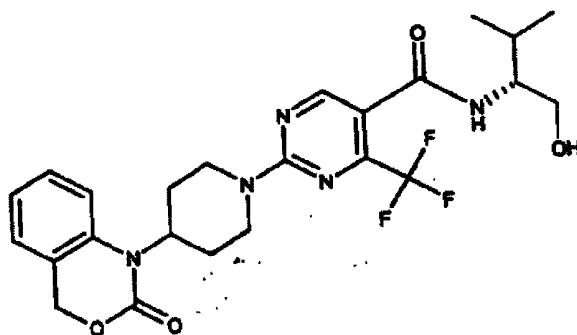
Eksempel 140

N-[(1R)-1-(Hydroksymetyl)-2-metylpropyl]-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

25

30

35



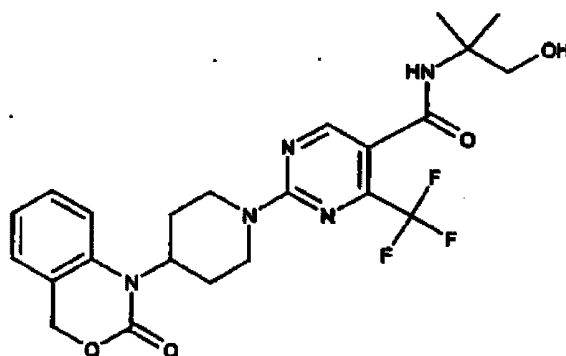
MS: APCI(+ve) 507 (M+1)

Eksempel 141

N-(2-Hydroksy-1,1-dimetyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5

10



15

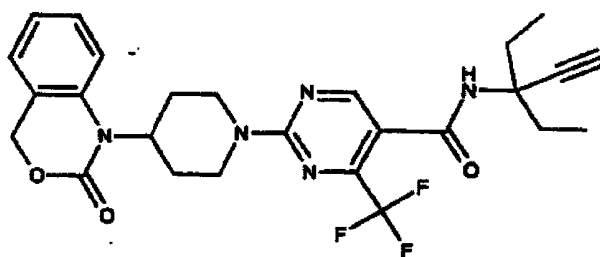
MS: APCI(+ve) 493 (M+1)

Eksempel 142

N-(1,1-Dietylprop-2-ynyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

25

30



MS: APCI(+ve) 515 (M+1)

35

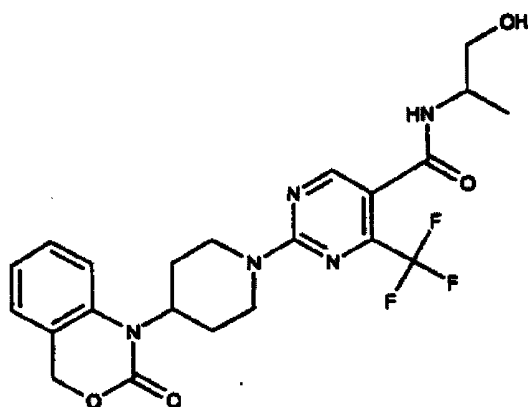
Eksempel 143

N-(2-Hydroksy-1-metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

5

10

15



MS: APCI(+ve) 479 (M+1)

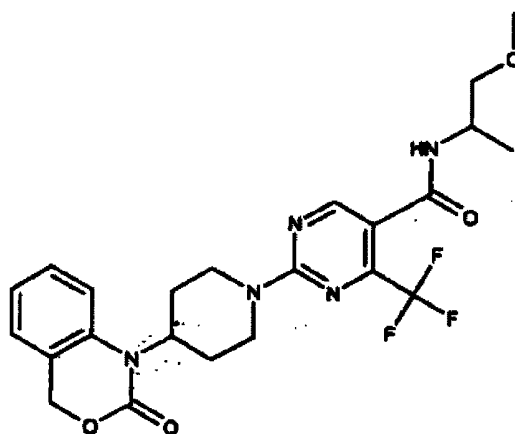
Eksempel 144

N-[1-Metyl-2-(metyloksy)etyl]-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid

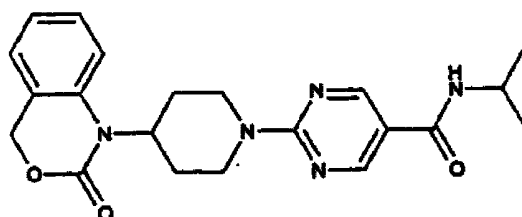
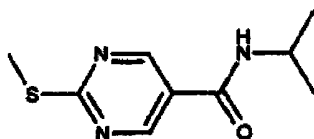
25

30

35



MS: APCI(+ve) 493 (M+1)

Eksempel 145**N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyrimidin-5-karboksamid****(i) N-(1-Metyletyl)-2-(metyltio)pyrimidin-5-karboksamid**

20 Produktet ble fresmtilt fra N-(1-metyletyl)-2-(metyltio)pyrimidin-5-karboksylyse (Acta Chem Scand., Ser.B (1986), B40(9), 764-767.) (0.78 g), karbonyldiimidazol (0.82 g) og isopropylamin (0.3 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.66 g.

MS: APCI(+ve) 212 (M+1)

(ii) N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyrimidin-5-karboksamid

25 Produktet fra trinn (i) (0.66g) ble oppløst i kloroform (50 ml) og til denne oppløsning ble 3-klorperoksybenzoesyre (2.02 g) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur før den ble vasket med en vandig oppløsning av natriummetabisulfitt etterfulgt av vandig natriumbikarbonat. Det organiske lag ble tørket og inndampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i 1-metyl-2-pyrrolidinon (4 ml) og denne oppløsning ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0.5 ml) etterfulgt av 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.2 g) bør den ble oppvarmet ved 60°C

30 i 2 timer. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med etylacetat/isoheksan (2/1). Utbytte 0.03 g som et faststoff.

35

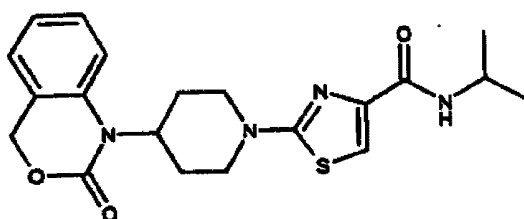
MS: APCI(+ve) 396 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.77 (2H, s), 8.07 (1H, d), 7.41-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t),
5 5.14 (2H, s), 4.88 (2H, d), 4.28-4.22 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 3.12 (2H, t), 2.45-2.33
(2H, m), 1.89 (2H, d), 1.16 (6H, d)

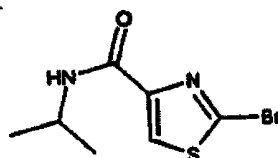
SMP: 236-239°C

Eksempel 146

N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-1,3-
10 **tiazol-4-karboksamid**



(i) **2-Brom-N-(1-metyletyl)-1,3-tiazol-4-karboksamid**



Produktet ble fremstilt fra 2-brom-N-(1-metyletyl)-1,3-tiazol-4-karboksylysyre (WO
25 9848799) (0.77 g), karbonyldiimidazol (0.66 g) og isopropylamin (0.24 g) ved bruk av
metoden fra eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.82 g.

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.25 (1H, s), 8.24-8.18 (1H, m), 4.14-4.02 (1H, m), 1.16 (6H,
d)

(ii) **N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-1,3-**
30 **tiazol-4-karboksamid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (i) 0.16 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-
dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.15 g) ved bruk av metoden fra
35 eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.04 g.

MS: APCI(+ve) 401 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.68 (1H, d), 7.43-7.29 (4H, m), 7.13 (1H, t), 5.16 (2H, s),
4.22-3.99 (4H, m), 3.29-3.18 (2H, m), 2.64-2.49 (2H, m), 1.91 (2H, d), 1.16 (6H, d)
SMP: 214-215°C

5

Eksempel 147

N-(1-Metyletyl)-3-(metylsulfonyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

4-Fluor-N-(1-metyletyl)-3-(metylsulfonyl)benzoesyre (J. Med. Chem. (1997), 40(13),
2017-2034) (0.45 g) ble omsatt med karbonyldiimidazol (0.37 g) og isopropylamin
(0.25 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i) til å gi det tilsvarende amid.
Utbytte 0.50 g.

En oppløsning av dette amid (0.50 g) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (10 ml) ble behandlet med
15 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.40 g) etterfulgt
av *N,N*-diisopropyletylamin (0.73 g) og den resulterende blanding ble oppvarmet ved
100°C i 14 timer. Blandingen ble så fordelt mellom vann og etylacetat, det organiske lag
ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Det resulterende
faststoff ble vasket med etylacetat (10 ml) etterfulgt av etanol (1 ml) til å gi det ønskede
20 produkt som et faststoff (0.13 g).

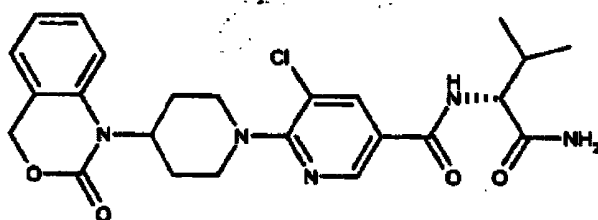
MS: APCI(+ve) 472 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.47 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.42
(1H, t), 7.32-7.29 (2H, m), 7.13 (1H, t), 5.16 (2H, s), 4.14-4.05 (2H, m), 3.49 (3H, s),
25 3.32-3.29 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.83-2.76 (2H, m), 1.91-1.88 (2H, m), 1.17 (6H, d)
SMP: 240-242°C

Eksempel 148

**N-[(1R)-1-(Aminokarbonyl)-2-metylpropyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-
30 benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid**

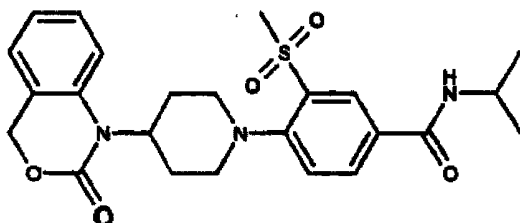
35



(i) **5-Klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksylysyre**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 5,6-diklornikotinsyre (2.2 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (3.0 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.037 g

MS: APCI(+ve) 388 (M+1)



(ii) **N-[(1R)-1-(Aminkarbonyl)-2-metylpropyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid**

Produktet fra trinn (i) (0.14 g) ble oppløst i 1-metyl-2-pyrrolidinon (4 ml) og til denne oppløsning ble karbonyldiimidazol (0.064 g) tilsatt, blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og ble så behandlet med D-valinamidhydroklorid (0.11 g) og *N,N*-diisopropyletylamin (0.10 g). Etter omrøring i 18 timer ved romtemperatur ble blandingen fordelt mellom vandig natriumbikarbonat og etylacetat, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Det resulterende faststoff ble vakset med etylacetat til å gi 0.06 g produkt.

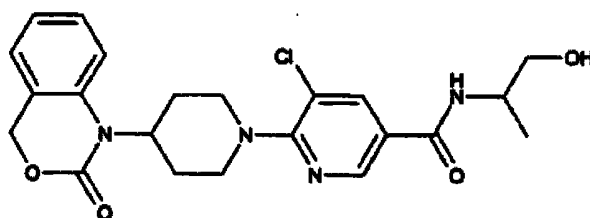
MS: APCI(+ve) 486 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.68 (1H, d), 8.31-8.27 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.42-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 7.06 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.26 (1H, t), 4.19-4.04 (3H, m), 3.07 (2H, t), 2.72-2.60 (2H, m), 2.14-2.07 (1H, m), 1.90 (2H, d), 0.94 (2H, d), 0.94-0.91 (6H, m)

SMP: 140.143°C

Eksempel 149

5-Klor-N-(2-hydroksy-1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 148 trinn (i) (0.14 g), karbonyldiimidazol (0.064 g) og DL-2-amino-1-propanol (0.05 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i). Rensing var ved kromatografi under eluering med 20 % etylacetat/isoheksan. Utbytte 0.04 g som et faststoff.

5

MS: APCI(+ve) 445 (M+1)

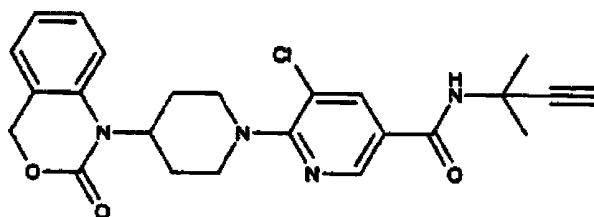
¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.64 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.42-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 5.15 (2H, s), 4.72 (1H, t), 4.15-3.98 (4H, m), 3.48-3.37 (2H, m), 3.06 (2H, t), 2.73-2.63 (2H, m), 1.89 (2H, d), 1.13-1.09 (3H, m)

10 SMP: 125-128°C

Eksempel 150

5-Klor-N-(1,1-dimetylprop-2-ynyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid

15



20

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 148 trinn (i) (0.14 g), karbonyldiimidazol (0.064 g) og 1,1-dimetylpropargylamin (0.06 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i). Rensing var ved kromatografi under eluering med etylacetat/isoheksan (2/3). Utbytte 0.03 g som et faststoff.

25

MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.62 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.42-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 5.15 (2H, s), 4.19-4.07 (3H, m), 3.12 (1H, s), 3.07 (2H, t), 2.72-2.60 (2H, m), 1.90 (2H, d), 1.60 (6H, s)

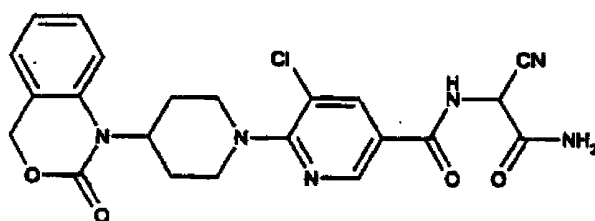
30

SMP: 135-138°C

35

Eksempel 151

N-(2-Amino-1-cyano-2-oksoetyl)-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid



Produktet fra eksempel 148 trinn (i) (0.14 g) ble omrørt som en suspensjon i diklormetan (4 ml) og til denne blanding ble det tilsatt oksalyklorid (0.05 g) etterfulgt av *N,N*-dimetylformamid (0.01 g). Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur ble blandingen behandlet med 2-aminocyanoacetamid (0.14 g) 1-metyl-2-pyrrolidinon (3 ml) og deretter *N,N*-diisopropyletylamin (1 ml) og omrøring ble så fortsatt i ytterligere 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vandig natriumbikarbonat og etylacetat, det vandige lag ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med 25 % etylacetat/isoheksan. Utbytte 0.09 g som et faststoff.

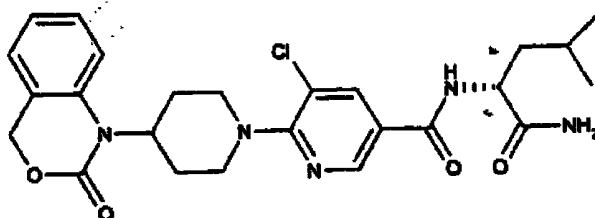
MS: APCI(+ve) 469 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-*d*₆) 9.63 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.34-7.30 (2H, m), 7.13 (1H, t), 5.67 (1H, d), 5.15 (2H, s), 4.17-4.14 (3H, m), 3.10 (2H, t), 2.69-2.61 (2H, m), 1.91 (2H, d)

SMP: 159-162°C

Eksempel 152

N-[(1R)-1-(Aminokarbonyl)-3-metylbutyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 148 trinn (i) (0.15 g) og (R)-leucinamidhydrokloid (0.07 g) ifølge metoden fra eksempel 115, trinn (i). Utbytte 0.05 g som et faststoff.

5 MS: APCI(+ve) 500 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.68 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.42-7.29 (4H, m), 7.12 (1H, t), 6.98 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.44-4.41 (1H, m), 4.15-4.07 (3H, m), 3.07 (2H, t), 2.68-2.64 (2H, m), 1.90 (2H, d), 1.70-1.54 (3H, m), 0.92-0.86 (6H, m)

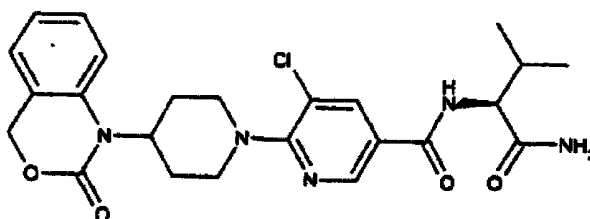
SMP: 139-142°C

10

Eksempel 153

N-[(1S)-1-(Aminokarbonyl)-2-metylpropyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid

15



20 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 148 trinn (i) (0.15 g) og (S)-valinamidhydroklorid (0.08 g) ifølge metoden fra eksempel 115, trinn (i). Utbytte 0.03 g som et faststoff.

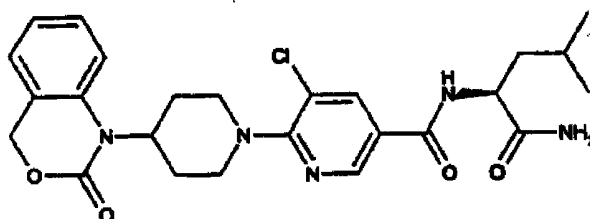
MS: APCI(+ve) 486 (M+1)

25 ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.68 (1H, t), 8.31-8.28 (2H, m), 7.46-7.29 (4H, m), 7.13 (1H, t), 7.06 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.24-4.00 (4H, m), 3.07 (2H, t), 2.73-2.61 (2H, m), 2.14-2.05 (1H, m), 1.90 (2H, d), 0.94 (3H, s), 0.92 (3H, s)

Eksempel 154

30 **N-[(S1)-1-(Aminokarbonyl)-3-metylbutyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid**

35



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 148 trinn (i) (0.15 g) og (S)-leucinamidhydroklorid (0.07 g) ifølge metoden fra eksempel 115 trinn (i). Utbytte 0.04 g som et faststoff.

5 MS:APCI(+ve) 500 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.68 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.42-7.29 (4H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.44-4.42 (1H, m), 4.15-4.04 (3H, m), 3.07 (2H, t), 2.68-2.64 (2H, m), 1.90 (2H, d), 1.66-1.54 (3H, m), 0.92-0.86 (6H, m)

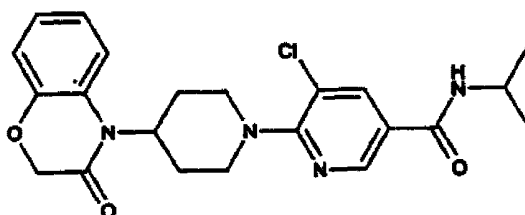
SMP: 139-142°C

10

Eksempel 155

5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoksazin-4-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid

15



20 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-piperidin-4-yl-4H-benzo[1,4]oksazin-3-one hydroklorid (WO 9502405) (0.13 g) og produktet fra eksempel 117 trinn (i) (0.13 g) ifølge metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Utbytte 0.04 g som et faststoff.

MS:APCI(+ve) 429 (M+1)

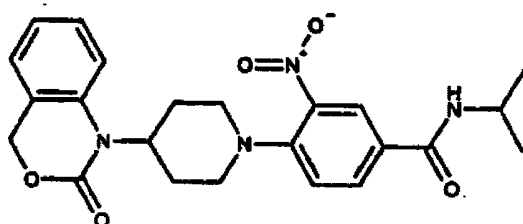
25 ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.64-(1H, d), 8.25 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.12-7.03 (3H, m), 4.52 (2H, s), 4.37-4.32 (1H, m), 4.11-4.04 (3H, m), 3.03 (2H, t), 2.77.2.69 (2H, m), 1.82 (2H, d), 1.16 (6H, d)

SMP: 85-88°C

30 Eksempel 156

N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

35



Produktet fra eksempel 8 trinn (i) (0.05 g) ble omsatt med isopropylamin (0.02 ml) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i) i N,N-dimetylformamid (2 ml). Rensing foregikk ved kromatografi under eluering med (2:1) etylacetat/isoheksan. Utbytte 0.035 g som et faststoff.

5

MS: APCI(+ve) 439 (M+1)

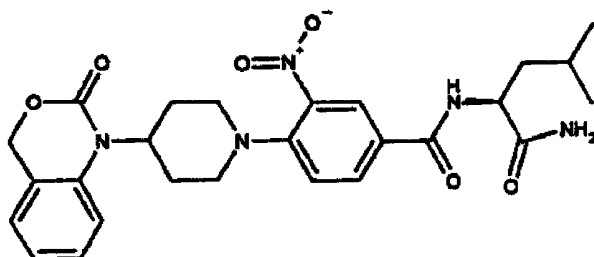
¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.17 (1H, m), 7.93-7.90 (1H, m), 7.38-7.09 (5H, m), 5.92-5.90 (1H, d), 5.10 (2H, s), 4.32-4.16 (2H, m), 3.53-3.49 (2H, m), 3.17-3.10 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 1.96-1.93 (2H, m), 1.28-1.26 (6H, d)

10 SMP: 193-195°C

Eksempel 157

N-[(1S)-1-(Aminokarbonyl)-2-metylbutyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

15



20

Produktet fra eksempel 8 trinn (i) (0.05 g) ble omsatt med (S)-leucinamidhydroklorid (0.025 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (i) i N,N-dimetylformamid (2 ml). Rensing var ved kromatografi under eluering med etylacetat. Ubytte 0.025 g som et faststoff.

25

MS: APCI(+ve) 510 (M+1)

¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.29-7.09 (6H, m), 6.90 (1H, d), 6.22 (1H, br s), 5.56 (1H, br s); 5.10 (2H, s), 4.73-4.11 (2H, m), 3.50-2.80 (6H, m), 1.97-1.70 (5H, m), 1.27-1.22 (1H, m), 0.99 (6H, d)

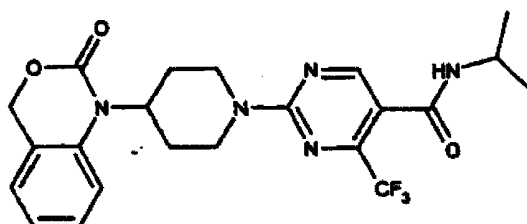
30

SMP: 146-149°C

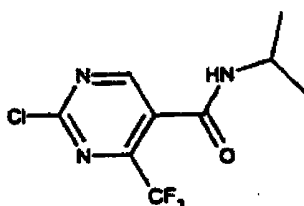
35

Eksempel 158

N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)-5-pyrimidin-5-karboksamid



(i) N-(1-Metyletyl)-2-klor-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid



2-Klor-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karbonylklorid (1.0 g) i tørr N,N-dimetylformamid (5 ml) ble behandlet med isopropylamin (0.4 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter, fortynnet med vann, ekstrahert med etylacetat, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med 50 % etylacetat/diklormetan. Utbytte 0.74 g som et faststoff.

MS:APCI(+ve) 268 (M+1)

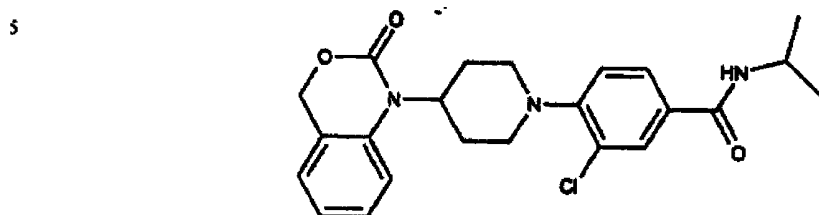
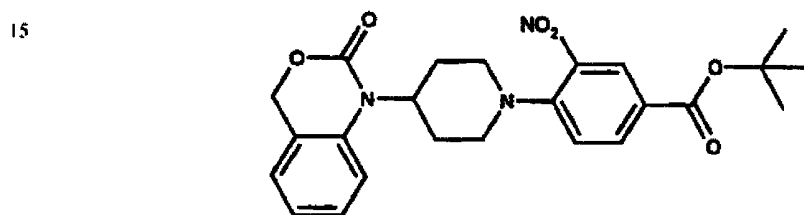
(ii) N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)-5-pyrimidin-5-karboksamid

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn (i) (0.092 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (0.1 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Rensing var ved kromatografi under eluering (1:3) etylacetat/diklormetan. Utbytte 0.110-g som et faststoff.

MS:APCI(+ve) 464 (M+1)

¹H NMR: δ (CDCl₃) 8.58(1H, s), 7.38-7.08 (4H, m), 5.62-5.60 (1H, d), 5.10-5.05 (4H, m), 4.29-4.15 (2H, m), 3.06-2.62 (4H, m), 1.99-1.95 (2H, d), 1.25-1.24 (6H, d)

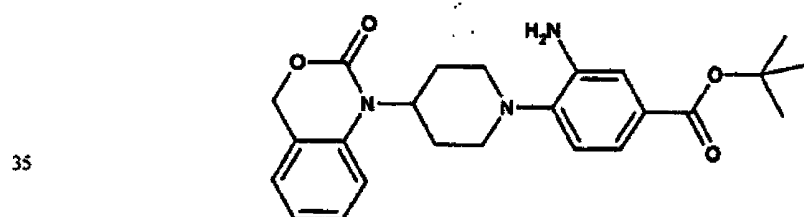
SMP: 217-219°C

Eksempel 159**3-Klor-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid****(i) 1,1-dimetyletyl 3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzoat**

Produktet ble fremstilt fra 3-nitro-4-klor-t-butylbenzoat (0.96 g) og 1-piperidin-4-yl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one hydroklorid (1.0 g) ved bruk av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Rensing var ved kromatografi under eluering med 50 % etylacetat/isoheksan. Utbytte 2,1 g som en olje.

25

MS: APCI(+ve) 454 (M+1)

(ii) 3-Amino-1,1-dimetyletyl-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzoat

Produktet fra trinn (i) (1.9 g) ble oppløst i iseddik (20 ml) og behandlet med redusert jernpulver (1.9 g). Blandingen ble kraftig omrørt i 2 timer ved romtemperatur.

Blandingen ble filtrert gjennom et lag av "Celite" og filtratet ble inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med (1:5)

5 etylacetat/diklormetan. Utbytte 0.975 g som et faststoff.

MS: APCI(+ve) 424 (M+1)

(iii) 3-Klor-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

10

Produktet fra trinn (ii) (0.39 g) ble behandlet med kopper(II)-klorid (0.148 g), isoamylnitritt (0.25 ml) 8 acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 65°C i 4 timer.

Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk til en olje. Oljen ble behandlet med trifluoreddiksyre/diklormetan (1:1) og omrørt ved romtemperatur i 2 timer og ble

15 så inndampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml), brom-tri-pyrrolidino-fosfoniumheksafluorofosfat (0.116 g), ispropylamin (0.054 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0.06 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved

romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering (1:3) etylacetat/diklormetan. Utbytte 0.017 g som et

20 faststoff.

MS: APCI(+ve) 428 (M+1)

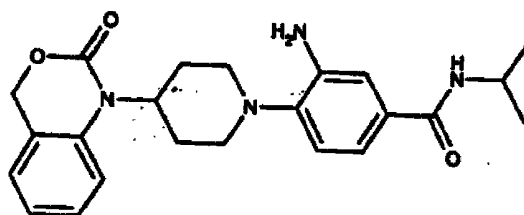
¹H NMR: δ (CDCl₃) 7.76-7.06 (7H, m), 5.82-5.80 (1H, d), 5.10 (2H, s), 4.31-4.15 (2H, m), 3.65-3.62 (2H, m), 2.95-2.82 (4H, m), 1.98-1.95 (2H, d), 1.27-1.25 (6H, d).

25

Eksempel 160

3-Amino-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

30



35

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 156 ved bruk av metoden beskrevet i eksempel 159 trinn (ii). Utbytte 0.6 g som et faststoff.

MS: APCI(+ve) 409 (M+19)

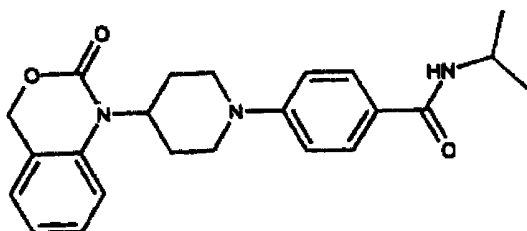
¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.89-7.86 (1H, d), 7.39-6.91 (7H, m), 5.15 (2H, s), 4.84-4.82 (2H, s), 4.08-3.99 (2H, m), 3.23-3.21 (2H, m), 2.77-2.67 (4H, m), 1.88-1.85 (2H, m), 1.19-1.12 (6H, d)

5

Eksempel 161

N-(1-Metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

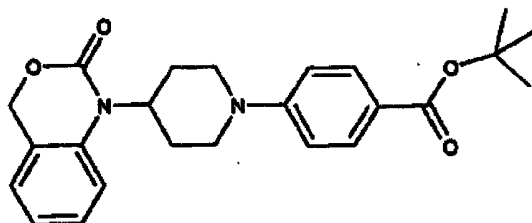
10



15

(i) 1,1-Dimetyl 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzoat

20



En oppløsning av natriumnitritt (0.11 g) i vann (1 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av produktet fra eksempel 159 trinn (ii) (0.456 g) i acetonitril (10 ml) ved romtemperatur. Etter 1 time ble en oppløsning av jernsulfat (0.3 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatt og blandingen ble omrørt i ytterligere 30 minutter. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann, de organiske substanser ble tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med 20 % etylacetat/isoheksan. Utbytte 0.29 g som en olje.

30

MS: APCI(+ve) 409 (M+19)

(ii) N-(1-Metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid

En oppløsning av produktet fra trinn (i) (0.29 g) i en blanding av trifluoreddiksyre (10 ml) og diklormetan (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Oppløsningen ble inndampet under redusert trykk, resten ble oppløst i N,N-dimetylformamid og deretter

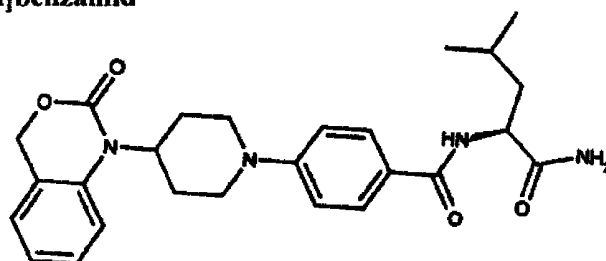
ble brom-tris-pyrrolidino-fosfoniumheksafluorfosfat (0.16 g), isopropylamin (0,06 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0.06 ml) tilsatt. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og ble så inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med (1:5) etylacetat/diklormetan. Utbytte 0.01 g som et faststoff.

MS: APCI(+ve) 394 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.89-6.95 (9H, m), 5.13 (2H, s), 4.15-3.97 (4H, m), 3.01-2.95 (2H, m), 2.59-2.49 (2H, m), 1.85-1.82 (2H, d), 1.13 (6H, d)

Eksempel 162

N-[(1S)-1-(Aminokarbonyl)-3-metylbutyl]-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



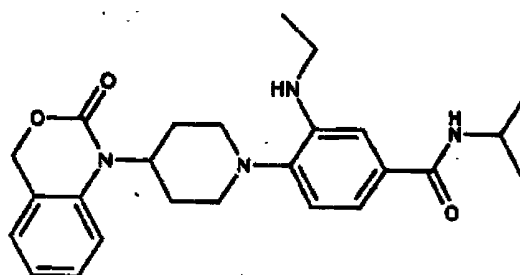
Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 161 trinn (i) (0.06 g) og (S)-leucinamidhydroklorid (0.056 g) ved bruk av metoden fra eksempel 161 trinn (ii). Rensing var ved kromatografi under eluering med (5:1) etylacetat/diklormetan. Utbytte 0.01 g som et faststoff.

MS: APCI(+ve) 465 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.04-6.92 (11H, m), 5.13 (2H, s), 4.44-3.99 (4H, m), 3.03-2.93 (2H, m), 2.60-2.49 (2H, m), 1.85-1.50 (5H, m), 0.88 (6H, d)

Eksempel 163

3-(Etylamino)-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



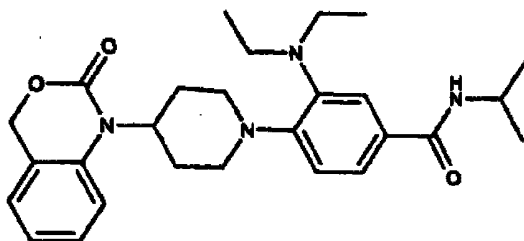
Natriumtriacetoksyborhydrid (0.1 g) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra eksempel 160 (0.1 g), acetyldehyd (0.015 ml), eddiksyre (1 dråpe) i N,N-dimetylformamid (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtempreatur i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med vann, ekstrahet med etylacetat, tørket og inndampet under redusert trykk. Utbytte 0.035 g.

MS: APCI(+ve) 473 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.96-6.98 (8H, m), 5.15 (2H, s), 4.73-4.70 (1H, t), 4.13-3.99 (2H, m), 3.25-3.14 (4H, m), 2.81-2.64 (4H, m), 1.90-1.88 (2H, m), 1.26-1.14 (9H, m)

Eksempel 164

3-(Dietylamino)-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



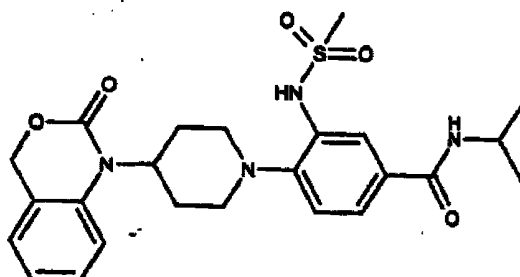
Tittelforbindelsen ble oppnådd fra reaksjonsblandingen som i eksempel 163. Utbytte 0.052 g.

MS: APCI(+ve) 465 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.97-6.90 (8H, m), 5.15 (2H, s), 4.11-3.99 (2H, m), 3.86-3.83 (2H, m), 3.31-3.18 (4H, m), 2.72-2.63 (4H, m), 1.86 (2H, m), 1.19-1.14 (6H, d), 1.03-0.95 (6H, m)

Eksempel 165

N-(1-Metyletyl)-3-[(metylsulfonyl(amino)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



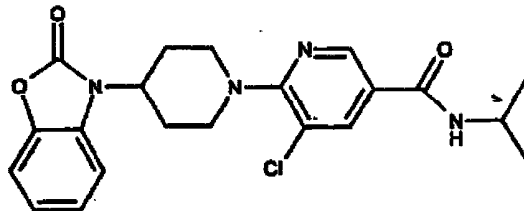
Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 160 (0.1 g) og metansulfonylchlorid (0.02 ml) i diklormetan (10 ml) ved 0°C i nærvær av 2,6-lutidin (0.085 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble inndampet, oppløst i etylacetat, vasket med vann, tørket og inndampet under
 5 redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med (3:1) etylacetat/isoheksan. Utbytte 0.066 g som et faststoff.

MS: APCI(+ve) 487 (M+1)

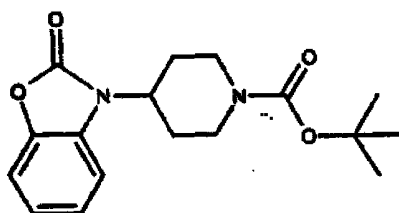
¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.63 (1H, s), 8.16-8.13 (1H, d), 7.76-7.10 (7H, m), 5.16 (2H, s), 4.14-3.99 (2H, m), 3.27-3.23 (2H, m), 3.19 (3H, s), 2.93-2.70 (4H, m), 1.89-1.86 (2H, m), 1.17-1.14 (6H, d)

Eksempel 166

5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid
 15

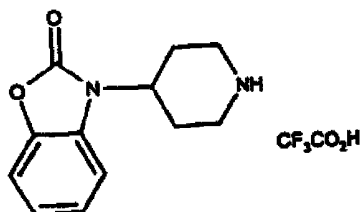


(i) 1,1-Dimetyletyl 4-(2-okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-yl)piperidin-1-karboksylat



2-Benzoksazolinon (1 g) ble tilsatt til en avkjølt oppløsning av trifenylfosfin (2.13 g) og diethylazodikarboksylat (1.28 ml) i tørr tetrahydrofuran (20 ml). Etter 10 minutter ved
 30 0°C ble N-(t-butoksy)-4-hydroksypiperidin (1.63 g) (Tetrahedron Letters, 1996, 6439-6442) tilsatt porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Oppløsningen ble fortynnet med vann, ekstrahert med etylacetat, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering (1:2)
 35 dietyleter/isoheksan. Utbytte 0.5 g som en olje.

MS: APCI(+ve) 219(M+1)-BOC

(ii) 3-Piperidin-4-yl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one, trifluoreddiksyresalt

10 Produktet fra trinn (i) (0.5 g) ble omrørt ved romtemperatur i (1.1) trifluoreddiksyre/diklormetan (10 ml) i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk til å gi en olje. Denne ble anvendt i rå tilstand.

MS: APCI(+ve) 219 (M+1)

15 **(iii) 5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 117 trinn (i) (0.53 g) og produktet fra trinn (ii) ved metoden beskrevet i eksempel 115 trinn (ii). Rensing var ved kromatografi under eluering med 50 % etylacetat/isoheksan. Ubytte 0.28 g som et faststoff.

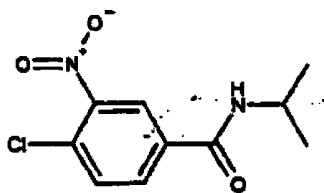
20

MS: APC(+ve) 415 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.66-7.12 (7H, m), 4.44-4.38 (1H, m), 4.10-4.05 (3H, m), 3.09-3.03 (2H, t), 2.45-2.35 (2H, m), 1.95-1.92 (2H, m), 1.17-1.15 (6H, d)

SMP: 162-168°C

25

Eksempel 167-169**(i) 4-Klor-N-(1-metyletyl)-3-nitrobenzamid**

35 Isopropylamin (1.28 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av 4-klor-3-nitrobenzoylchlorid (3.0 g) og trietylamin (2.8 ml) i diklormetan (30 ml) ved

romtemperatur. Etter 2 timer ble blandingen fordelt mellom etylacetat og vann, de organiske substanser ble tørket og inndampet under redusert trykk. Ubytte 2.87 g.

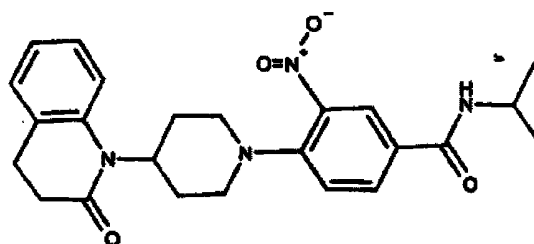
¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.58 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 4.14-4.06 (1H, m), 1.18 (6H, d)

(ii) Eksempler 167-168

En oppløsning av produktet fra trinn (i) (1 mg), N,N-diisopropyletylamin (3 ekv.), det utvalgte amin (1.5 ekv.) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (0.16 ml) ble oppvarmet ved 65°C i 30 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og resten ble oppløst i dimetylsulfoksid (0.4 ml).

Eksempel 167

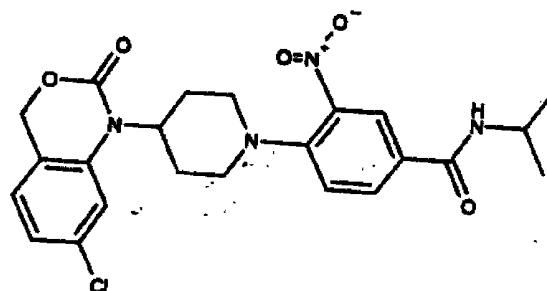
N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid



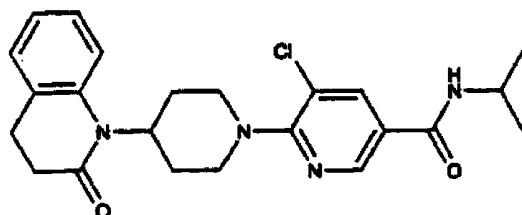
MS: APCI(+ve) 436 (M+1)

Eksempel 168

4-[4-(4-Klor-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1-metyletyl)-3-nitrobenzamid



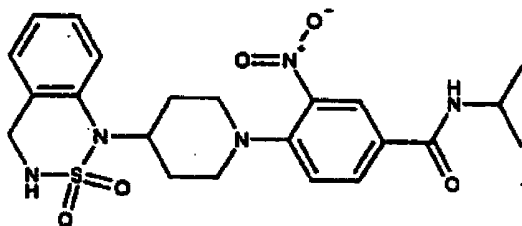
MS: APCI(+ve) 472 (M+1)

Eksempel 169**5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid**

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1H-kinolin-2-one (0.03 g) og produktet fra eksempel 117 trinn (i) (0.03 g) ved hjelp av metoden i eksempel 115 trinn (ii). Rensing var ved kromatografi under eluering med 50 % etylacetat/i-heksan. Utbytte 0.017 g som et hvitt faststoff.

15 MS: APCI(+ve) 472 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.49 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.20 (3H, m), 7.02 (1H, t), 5.83 (1H, d), 4.50 (1H, m), 4.20 (3H, m), 2.98 (2H, t), 2.80 (4H, m), 2.60 (2H, t), 1.83 (2H, m), 1.25 (6H, d)

Eksempel 170 4-[4-(2,2-Dioksido-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzotiadiazin-1-yl)piperidin-1-yl]-N-(1-metyletyl)-3-nitrobenzamid

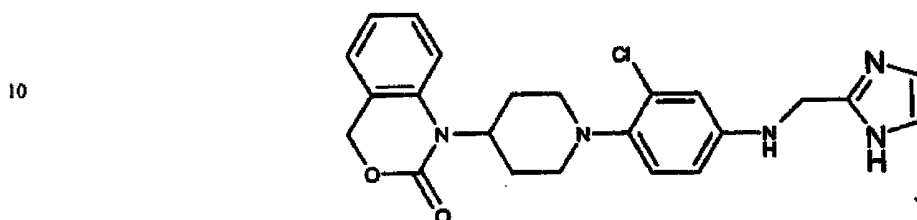
30 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1H-benzo[1,2,6]tiadiazin 2,2-dioksid (Chem. Pharm. Bull. (1985), 33(3), 1104-15) (0.05 g) og produktet fra eksempel 167 trinn (i) (0.05 g) ved hjelp av metoden fra eksempel 115 trinn (ii). Rensing var ved kromatografi under eluering med etylacetat. Ubytte 0.03 g som et hvitt faststoff.

35 MS: APCI(+ve) 474 (M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8.32 (2H, m), 8.00 (1H, d), 7.72 (1H, t), 7.30 (2H, m), 7.20 (2H, d), 7.10 (1H, t), 4.41 (2H, d), 4.10 (3H, m), 3.40 (1H, m), 3.04 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.15 (6H, d)

5 **Eksempel 171**

1-(1-{2-Klor-4-[(1H-imidazol-2-ylmetyl)amino]fenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one



15 Produktet fra eksempel 120 trinn (ii) (0.25 g) ble oppløst i 1-metyl-2-pyrrolidinon (6 ml) og denne oppløsning ble behandlet med 2-imidazolkarboksaldehyd (0.1 g) etterfulgt av eddiksyre (0.13 g) og deretter natrium triacetoksyborhydrid (0.37 g).

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i tre dager. Ved slutten av denne tid ble blandingen helt ut i et overskudd av vandig fortynnet saltsyre, denne oppløsning fikk
20 stå i 10 minutte før den ble gjort basisk ved tilsetning av overskudd av vandig natriumbikarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, det organiske lag ble vasket med vann, tørket og inndampet under redusert trykk. Rensing var ved kromatografi under eluering med metanol/kloroform (7/93). Utbytte 0.05 g som et faststoff.

25

MS: APCI(=ve) 438 M+1)

¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 11.84 (1H, s), 7.41 (1H, t), 7.31-7.27 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.92 (2H, s), 6.73 (1H, d), 6.57 (1H, q), 6.06 (1H, t), 5.14 (2H, s), 4.19 (2H, d), 3.98-3.93 (1H, m), 3.15 (2H, d), 2.78-2.63 (4H, m) 1.83 (2H, d)

30

SMP: 222-224°C

Farmakologisk analyse

35 Visse forbindelser som for eksempel benzoylbenzoyladenosintrifosfat (bbATP) er kjent være agonister av P2X₇-reseptoren og bevirker dannelse av porer i plasmamembranen (Drug Development Research (1996), 37(3), side 1269. Når reseptoren aktiveres ved

bruk av bbATP i nærvær av etidiumbromid (en fluorescerende DNA-probe), iaktas
følgelige en økning i fluorescensen av intracellulært DNA-bundet etidiumbromid.

5 Økningen i fluorescens kan anvendes som et mål på P2X₇-reseptoraktivasjon og derfor
til å kvantifisere effekten av en forbindelse på P2X₇-reseptoren.

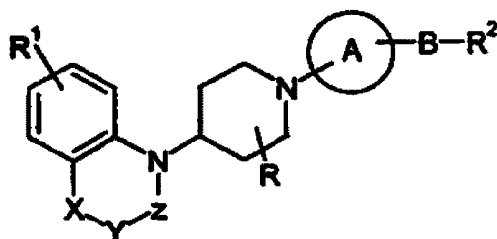
På denne måte ble hver av tittelforbindelsene testet for antagonistaktivitet ved P2X₇-
reseptoren. Således ble testen gjennomført i 96-brønners flatbunnede mikrotiterplater,
idet brønnene var fylt med 100 µl testoppløsning omfattende 80 µl av en suspensjon av
10 THP-1-celler (2.5×10^6 celler/ml) inneholdende 10^{-4} M etidiumbromid, 10 µl av en
bufferoppløsning med høyt kaliuminnhold inneholdende 10^{-5} M bbATP og 10 µl av en
bufferoppløsning med høyt kaliuminnhold inneholdende 1×10^{-4} M testforbindelse (i
10% v/v DMSO). Platen ble dekket med et plastlokk og inkubert ved 37°C i 1 time.
Platen ble så avlest i en "Spectromax Gemini Fluorescent"-plateleser ved eksitasjon 525
15 nm, emisjon 610 nm, slissbredde: Ex 15 nm, Em 20 nm. For sammenlikningsformål ble
bbATP (en P2X₇-reseptoragonist) og N-(5-metoksy-2-metylfenyl)-
tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-acetamid (WO99/29660, en P2X₇-reseptorantagonist)
anvendt separat i testen som kontroller. Fra de oppnådde avlesninger ble et pIC₅₀-tall
beregnet for hver testforbindelse, idet dette tall var den negative logaritme av
20 konsentrasjonen av testforbindelsen nødvendig for å redusere bbATP-agonistaktiviteten
med 50%. pIC₅₀-ble så korrigert ved bryk av en Cheng Prusoff-beregning basert på
agonist A₅₀ (Trends in Pharmacological Sciences (1993), 14(4), 110-2). Hver av
forbindelsene i eksemplene viste antagonistaktivitet med et pIC₅₀-tall på > 5.00.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, karakterisert ved at den har formel (I):

5



(I)

hvor

- 10 A er fenyl eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra O, N eller S; og eventuelt substituert med C₁₋₆alkyl, halogen, nitro, amino, C₁₋₆-alkylamino, CF₃, SO₂Me, NHSO₂Me eller cyano;
- B er C=O, NH eller SO₂;
- X er C=O, CH(Me), O eller (CH₂)_p hvor p er 0 eller 1;
- 15 Y er O, CH₂, NH eller S;
- Z er C=O eller SO₂, med den betingelse at når Z er C=O er da Y O, CH₂ eller S;
- R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;
- R¹ er hydrogen, halogen;
- R² er fenyl som eventuelt er substituert med CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, CONH₂ eller R² er
- 20 OH, NHR³, NHCH(R⁴)(CHR⁵)_nR⁶, NH-R⁷-R⁸, SO₂NH-C₁₋₆-alkyl, NHCO-C₁₋₆-alkyl, NHSO₂-C₁₋₆-alkyl, morfolin, NR⁹R¹⁰, piperazin substituert med fenyl, C₁₋₆-alkoksyfenyl, pyridyl eller fluorfenyl;
- n er 0, 1 eller 2;
- 25 R³ er hydrogen, et bi- eller tricyklisk mettet ringsystem eventuelt inneholdende et nitrogenatom, piperidinyl, C₁₋₆-alkylpyrolidin, etynylcykloheksyl, en 5-leddet aromatisk ring inneholdende 2 eller 3 heteroatomer, C₄₋₆ cykloalkyl eventuelt substituert med C₁₋₆-alkyl, cyano eller hydrokso, eller C₁₋₈ alkyl eventuelt inneholdende et oksygenatom i alkylkjeden og som eventuelt er substituert med en

eller flere substituenten valgt fra etynyl, cyano, fluor, di-alkylamino, hydroksy, tio-
C₁₋₆-alkyl, CO₂R¹¹ eller CONH₂;

R⁴ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl eventuelt substituert med hydroksy eller C₁₋₆-alkoksy;

R⁵ er hydrogen eller hydroksy;

5 R⁶ er CO₂R¹¹, NHCO₂R¹², CONH₂ eller en 5- eller 6-leddet mettet ring inneholdende et oksygenatom, en 5-leddet heterocyklisk ring inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra O, N eller S, eller fenyl eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra C₁₋₆-alkyl, hydroksy, amino, C₁₋₆-alkoksy eller nitro;

R⁶ er C₁₋₆-alkyl;

10 R⁷ er en cyklopentanring;

R⁸ er fenyl;

R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, benzyl, C₄-alkenyl, C₃₋₆-cykloalkyl, C₁₋₆-alkyl eventuelt substituert med hydroksy, C₁₋₆-alkoksy, cyano, di-C₁₋₆-alkylamino, fenyl, pyridyl eller CO₂R¹¹ eller R⁹ og R¹⁰ danner sammen en 5- til 7-leddet mettet eller
15 delvis mettet ring eventuelt inneholdende et ytterligere heteroatom og eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra C₁₋₆-alkyl (eventuelt inneholdende et oksygenatom i kjeden og eventuelt substituert med hydroksy), CO-C₁₋₆-alkyl, CO₂R¹¹, COR¹³R¹⁴, CHO eller piperidin,

R¹¹ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;

20 R¹² er C₁₋₆-alkyl; og

R¹³ og R¹⁴ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

25 2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at A er fenyl eventuelt substituert med C₁₋₆alkyl, halogen, nitro, amino, alkylamino, CF₃, SO₂Me, NHSO₂Me eller cyano.

30 3.

Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at B er C=O.

4.

35 Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er CH₂, Y er O og Z er C=O.

5.

Forbindelse ifølge hvilket som helst af kravene 1 til 4, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at R er hydrogen.

5 6.

Forbindelse ifølge hvilket som helst af kravene 1 til 5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at R¹ er hydrogen.

7.

10 Forbindelse ifølge hvilket som helst af kravene 1 til 6, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at R² er NR⁹R¹⁰ hvor en af R⁹ eller R¹⁰ er hydrogen og den
andre er C₁₋₆-alkyl.

8.

15 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er:

2-[{3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-
yl]fenyl} karbonyl)benzoesyre,

1-{1-[2-Nitro-4-(fenylkarbonyl(fenyl)piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-
20 2-one,

Metyl 2({3-nitro-4-[4-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-
yl]fenyl} karbonyl)benzoat,

2-({3-Nitro-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-
yl]fenyl} karbonyl)benzamid,

25 Metyl 2-({3-nitro-4-[4-(2okso-3,4-dihydrokinolin-1(2)-yl)piperidin-1-
yl]fenyl} karbonyl)benzoat,

2-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H(-yl)piperidin-2-
yl]fenyl} karbonyl)benzoesyre,

Metyl 2-({4-[4-7-klor-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1-(4)-yl)piperidin-1-yl]-3-
30 nitrofenyl} karbonyl)benzoat,

N-(1,1-Dimetyletyl-3-nitro-4-[4-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4)-yl)piperidin-1-
yl]benzamid,

N-[(1R)-2-Hydroksy-1-(fenylmetyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksasin-
1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,

35 Metyl 2-[({3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-
yl]fenyl} karbonyl)amino]propanoat,

- 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamid,
 N-[2-(4-Aninofenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidini-1-yl]benzamid,
- 5 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2,2,2-trifluoretyl)benzamid,
 Etyl (2S)-3-metyl-2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl)anino]butan,
 Metyl 3-hidroksy-2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl)amino]propanoat,
- 10 N-[2-(3,4-Dihidroksyfenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-fenyletyl)benzamid,
- 15 N-[(4-Aminofenyl(metyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 3-Nitro. 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-tien-2-yletyl)benzamid,
 N-[3-(Dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 20 N-[[2,4--Bis(metyloksy)fenyl]metyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 25 N-(2-Fluoretyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 3-Nitro-N-[(3-nitrofenyl)metyl]-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-[(1S,2R)-2-Hidroksy-1-metyl-2-fenyletyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 30 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-[[3,4,5-tris(metyloksy)fenyl]metyl]benzamid,
 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-fenylcyklopropyl)benzamid,
- 35 N-[2-Hidroksy-1-(hidroksymetyl)-1-metyletyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,

- N-(1-Azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(2-piperidin-1-yletyl)benzamid,
- 5 N-(1,3-Dimetylbutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-(1-Metylbutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-(1-Metylheksyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-
- 10 yl]benzamid,
 N-(3-Metylbutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-[2Aminofenyl)metyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 15 N-[2-Hidroksy-1-(hidroksymetyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-[2-(Etyltio)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-[(1S)-1-(Hidroksymetyl)-2,2-dimetylpropyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-
- 20 benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-(4-Metylcykloheksyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-{2-Hidroksy-1-[(metyloksy)metyl]-2-fenyletyl}-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 25 N-Etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-Cyklopropyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid,
- 30 N-(1-Metylpropyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 1,1-Dimetyletyl 2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl) karbonyl)amino]etylkarbamat,
 N-[2-(3,4-Dihidroksyfenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-
- 35 yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-[[4-Metyloksy)fenyl]metyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,

- N-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- N-[(1S)-1-(Hydroksymetyl(propyl))-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 5 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-[1-(fenylmetyl)piperidin-4-yl]benzamid,
- N-[(1R)-1-(Hydroksymetyl)propyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- N-(4-Hidroksybutyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 10 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-tricyklo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-ylbenzamid,
- N-[(1S,2S)-2-Hidroksycykloheksyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 15 N-(2-Hidroksy-1-metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- N-{2-[(2-Hidroksyetyl)oksy]etyl} 3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- N-[1-(Hydroksymetyl)butyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 20 N-(2-Amino-2-oksoetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- N-[1-(4-Fluorfenyl)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 25 3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(3-fenylpropyl)benzamid,
- N-[(1S,2R)-2-Hidroksycykloheksyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- Etyl 3-hidroksy-2-[(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl)karbonyl]amino]propanoat,
- 30 N-[(1R,2S)-2-Hidroksy-1-metyl-2-fenyletyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 1-{1-[4-(Morfolin-4-ylkarbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
- 35 N-N-Dimetyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,

- N-N-Bis(2-hidroksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- N-(2-Hidroksyetyl)-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 5 N-(2-Hidroksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid,
1-(1-{2-Nitro-4-[(4-fenylpiperazin-1-yl)karbonyl]fenyl} piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
N-[(1S,2R)-2-hidroksy-1-metyl-2-fenyletyl]-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-
- 10 benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
N-Etyl-N-(2-hidroksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
1-[1-(4-{[4-(4-Fluorfenyl)piperazin-1-yl]karbonyl} 2-nitrofenyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
- 15 1-[1-[4-(Azepan-1-ylkarbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
N,N-Dietyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
N-[2-(Dimetylamino)etyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-
- 20 1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid,
N-Etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid,
N-Butyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid,
- 25 1-{1-[2-Nitro-4-(piperidin-1-ylkarbonyl)fenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
Etyl [(3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl) karbonyl](fenylmetyl)amino]acetat,
N-(2-Hidroksyetyl)-N-(1-metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-
- 30 yl)piperidin-1-yl]benzamid,
1-(1-{2-Nitro-4-[4-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)karbonyl]fenyl} piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
1-{1-[2-Nitro-4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)fenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
- 35 N-(2-Hidroksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-pentylbenzamid,

- N-[2-(Dietylamino)etyl]-N-etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-Etyl-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 5 (2S)-1-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)pyrrolidin-2-karboksamid,
 N-(2-Cyanoetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(fenylmetyl)benzamid,
 1-(1-{4-[(3,5-Dimetyl)piperidin-1-yl]karbonyl}-2-nitrofenyl)piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-
 10 2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 1-[1-(4-[(2R,6S)-2,6-Dimetylmorfolin-4-yl]karbonyl)-2-nitrofenyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 1-{1-[4-({4-[2-(Metyloksy)fenyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
- 15 1-{1-[2-Nitro-4-(tiomorfolin-4-ylkarbonyl)fenyl]piperidin-4-yl}-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 1-(1-[4-[(4-{2-[(2-Hidroksyetyl)oksy]etyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 N-Etyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(pyridin-4-
 20 ylmetyl)benzamid,
 N-Metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-prop-2-ynylbenzamid,
 1-(1-{4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
- 25 1[1-(4-[[2-(Hydroksymetyl)piperidin-1-yl]karbonyl]-2-nitrofenyl)piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 4-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperazin-1-karbalddehyd,
 N-Metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-
 30 (fenylmetyl)benzamid,
 Etyl-4-({3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperazin-1-karboksylat,
 Etyl 1-({3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperidin-4-karboksylat,
- 35 1-({3-Nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperidin-3-karboksamid,

- 1-(1-{4-[(4-Metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 1-[2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-ylkarbonyl)-2-nitrofenyl]piperidin-4-yl]-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 5 N-Etyl-N-(2-metylprop-2-enyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-N-Bis(cyanometyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-Butyl-N-(cyanometyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 10 N-N-Bis(2-hidroksypropyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 1-(1-{4-[(4-Hidroksypiperidin-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 15 1-(1-{4-[(2,5-Dimetyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)karbonyl]-2-nitrofenyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one,
 N-Metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-propylbenzamid,
 N-(2-Amino-2-oksoetyl)-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 20 N-N-Dietyl-1-({3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}karbonyl)piperidin-3-karboksamid,
 N-Cykloheksyl-N-metyl-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 25 N-[2-(Metyloksyetyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 N-(1-Metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
 5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
 30 N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzensulfonamid,
 1-[1-(4-Amino-2-klorfenyl(piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoksazin-2-one, 3-Cyano-N-(1-metyletyl)-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
 35 N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}-2-metylpropanamid,

- N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}propan-2-sulfonamid,
- N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}-1-cyanocyklopropankarboksamid,
- 5 (2S)-N-{3-Klor-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]fenyl}-1-metylpyrrolidin-2-karboksamid,
- 5-Klor-N-(1-metyletyl-6-[4-(4-metyl-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- ±-5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[(cis)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- 10 ±-5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[(trans)-3-metyl-4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- 2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-yl)-4-(trifluormetyl)pyridin-5-karboksamid,
- 15 2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- 2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1H-pyrazol-3-yl)-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-(4-Hidroksycyloheksyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- 20 N-[1-(Hidroksymetyl)propyl]-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-(3-Hidroksy-2,2-dimetylpropyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- 25 2-[4-(2-Okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-Cyklobutyl-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-Cyklopentyl-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- 30 N-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-(1-Etynylcykloheksyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- 35 N-[(1R)-1-(Hidroksymetyl)-2-metylpropyl]-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,

- N-(2-Hidroksy-1,1-dimetyletyl)- 2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-(1,1-Dietylprop-2-ynyl) 2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- 5 N-(2-Hidroksy-1-metyletyl)- 2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-[1-Metyl-2-(metyloksy)etyl]- 2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid,
- N-(1-Metyletyl)- 2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyrimidin-
- 10 5-karboksamid,
- N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-11,3-tiazol-4-karboksamid,
- N-(1-Metyletyl)-3-(metylsulfonyl)- 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]benzamid,
- 15 N-[(1R)-1-(Aminokarbonyl)-2-metylpropyl]-5-klor-6[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- 5-Klor-N-(2-hidroksy-1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- 5-Klor-N-(1,1-dimetylprop-2-ynyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-
- 20 yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- N-(2-Amino-1-cyano-2-oksoetyl)-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- N-[(1R)-1-(Aminokarbonyl)-3-metylbutyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- 25 N-[(1S)-1-(Aminokarbonyl)-2-metylpropyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- N-[(1S)-1-(Aminokarbonyl)-3-metylbutyl]-5-klor-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
- 5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-
- 30 yl]pyridin-3-karboksamid,
- N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
- N-[(1S)-1-(Aminokarbonyl)-2-metylbutyl]-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
- 35 N-(1-Metyletyl)-2-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-4-(trifluormetyl)-5-pyrimidin-5-karboksamid,

- 3-Klor-N-(1-metyletyl)- 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 3-Amino-N-(1-metyletyl)- 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 5 N-(1-Metyletyl)- 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 N-[(1S)-1-(Aminokarbonyl)-3-metylbutyl]- 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 3-(Etylamino)-N-(1-metyletyl)- 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 10 3-(Dietylamo)-N-(1-metyletyl)- 4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 N-(1-Metyletyl)-3-[(metylsulfonyl)amino]-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-3(2H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid,
 15 N-(1-Metyletyl)-3-nitro-4-[4-(2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(2H)-piperidin-1-yl]benzamid,
 4-[4-7-Klor-2-okso-2H-3,1-benzoksazin-1(4H)-yl)piperidin-1-yl]-N-(1-metyletyl)-3-nitrobenzamid,
 20 5-Klor-N-(1-metyletyl)-6-[4-(2-okso-3,4-dihydrokinolin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl]pyridin-3-karboksamid
 4-[4-(2,2-Dioksido-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzotiazin-1-yl)piperidin-1-yl]-N-(1-metyletyl)-3-nitrobenzamid,
 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

9.

- Farmasøytisk blanding, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 i kombinasjon med et
 30 farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, adjuvansmiddel eller bærer.

10.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i terapi.

35 11.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i behandling av reumatoid artritt.

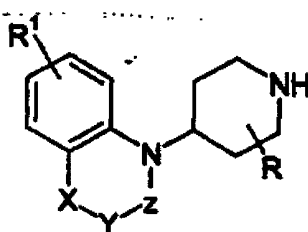
12.

Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 ved fremstilling av et legemiddel for anvendelse i terapi.

5

13.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I), k a r a k - t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formel (II):



(II)

10

hvor R , R^1 , X , Y og Z er som angitt for formel (I) eller et beskyttet derivat derav, omsettes med en forbindelse med formel (III):



(III)

15

hvor B og R^2 er som angitt for formel (I) eller et beskyttet derivat derav, og L er en avgående gruppe, og eventuelt deretter i en hvilken som helst rekkefølge:

- 20
- en eller flere funksjonelle grupper omdannes til andre funksjonelle grupper
 - eventuelle beskyttende grupper fjernes
 - et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat tildannes.