



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79460** (13) **C2**

(51) **МПК (2006)**

A61K 31/536

A61P 1/14 (2007.01)

A61P 3/00

A61P 3/04 (2007.01)

A61P 3/10 (2007.01)

A61P 9/10 (2007.01)

A61P 9/12 (2007.01)

A61P 19/02 (2007.01)

A61P 25/00

A61P 25/02 (2007.01)

A61P 25/04 (2007.01)

A61P 25/08 (2007.01)

A61P 25/22 (2007.01)

A61P 25/24 (2007.01)

A61P 25/28 (2007.01)

A61P 29/00

A61P 37/00

A61P 43/00

C07D 413/04 (2007.01)

C07D 413/14 (2007.01)

C07D 417/14 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОКСАЗИНОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) 20041109155

(22) 08.04.2003

(24) 25.06.2007

(86) PCT/EP03/03629, 08.04.2003

(31) P 200200813

(32) 09.04.2002

(33) ES

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Торренс Ховер Антоні, ES, Ауреліо Кастрілло
Перез, ES, Фрігола Констанца Хорді, ES, Мас Пріо
Хосеп, ES, Дордал Зуерас Альберто, ES, Ангелес
Фісас Ескасані, ES

(73) ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВ С.А., ES

(56) WO 0144213 A, 21.06.2001

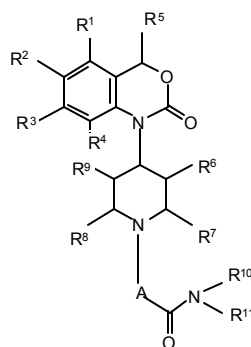
WO 9725992 A, 24.07.1997

WO 0164675 A, 07.09.2001

WO 02094825 A, 28.11.2002

WO 03014083 A, 20.02.2003

(57) 1. Похідне бензоксазінону загальної формули
(I)



де
R¹, R², R³, R⁴ кожен незалежно вибраний із групи,
яка складається з водню, галогену, нерозгалуже-
ного або розгалуженого, насиченого або ненаси-
ченого, необов'язково принаймні монозаміщеного
аліфатичного радикала, насиченого або ненаси-
ченого, необов'язково принаймні монозаміщеного,
який необов'язково містить принаймні один гете-

(13) **C2**

(11) **79460**

(19) **UA**

необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщений арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або R^{15} й R^{16} разом з місточковим атомом азоту утворюють насичене, ненасичене або ароматичне гетероциклічне кільце, яке може бути принаймні монозаміщеним та/або містити принаймні один додатковий гетероатом у кільці, R^{17} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, R^{18} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, де

якщо один або декілька залишків R^1 - R^{18} являють собою аліфатичний радикал, який заміщений одним або декількома замісниками, кожний із цих замісників вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, аміно, карбокси, амід, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути в кожному випадку розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенільного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, і якщо будь-який один зі згаданих вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть

переважно бути вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси;

якщо один або декілька із залишків R^1 - R^{18} являють собою циклоаліфатичний радикал, який заміщений одним або декількома замісниками, кожний із цих замісників вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, фенокси, бензоїлу, циклогексилу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, $-NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2-CH_2-OH$ і фенілу, карбокси, амід, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-CO-OC_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути в кожному випадку розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенілу або нафтилу й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, і якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси;

якщо один або декілька із залишків R^1 - R^4 й R^{10} - R^{18} включають алкіленову групу, яка заміщена одним або декількома замісниками, кожний із цих замісників може бути переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, аміно, карбокси, амід, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенільного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, і якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси;

якщо один або декілька із залишків R^1 - R^4 й R^{10} - R^{18} включає моно- або поліциклічну кільцеву систему, яка заміщена одним або декількома замісниками, кожний із цих замісників вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, аміно, карбокси, амід, ціано, кето, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенільного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піри-

мідиніл-, хінолініл- і ізохінолінілу, і якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси;

де кільця моно- або поліциклічної кільцевої системи є 5- або 6-членними й кільцевою системою або кожне з його різних кілець є насиченим, ненасиченим або ароматичним або необов'язково містить один або декілька гетероатомів у кільці, де вказані гетероатоми є однаковими або різними й вибрані із групи, яка складається з N, O, S й P, якщо один або декілька із залишків R^1 - R^4 й R^{10} - R^{18} являють собою або включають арильний радикал, який є заміщеним одним або декількома замісниками, кожний із цих замісників вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенокси, незаміщеного або принаймні монозаміщеного бензоїлу, циклогексила, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, $NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2-CH_2-OH$ і фенілу, карбокси, амідю, ціано, $-CH(OH)(\text{феніл})$, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-CO-OC_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенольного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, і якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси; якщо один або декілька із залишків R^1 - R^4 й R^{10} - R^{18} являє собою або включає гетероарильний радикал, який заміщений одним або декількома замісниками, кожний із цих замісників вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенокси, незаміщеного або принаймні монозаміщеного бензоїлу, циклогексила, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, $NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2-CH_2-OH$ і фенілу, карбокси, амідю, ціано, нітро, $-CH(OH)(\text{феніл})$, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-CO-OC_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенольного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, і якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані

замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси;

якщо R^{10} й R^{11} та/або R^{15} й R^{16} утворюють гетероциклічне кільце, яке заміщене одним або декількома замісниками, кожний із цих замісників вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, аміно, карбокси, амідю, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенольного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, і якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси;

якщо R^{10} й R^{11} та/або R^{15} й R^{16} утворюють гетероциклічне кільце, яке містить один або декілька інших гетероатомів у кільці, кожний із цих гетероатомів вибраний із групи, яка складається з N, O й S,

якщо один або декілька із залишків R^1 - R^{18} являють собою циклоаліфатичний радикал, який містить один або декілька гетероатомів у кільці, кожний із цих гетероатомів вибраний із групи, яка складається з N, O, S й P, якщо один або декілька із залишків R^1 - R^4 й R^{10} - R^{18} являють собою або включають гетероарильний радикал, який містить один або декілька гетероатомів у кільці, кожний із цих гетероатомів вибраний із групи, яка складається з N, O, S й P, необов'язково у формі одного з його стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, його рацемату або у формі суміші принаймні двох його стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або його фізіологічно прийнятна сіль або сольват, відповідно.

2. Сполуки за п. 1, які характеризуються тим, що R^1 , R^2 , R^3 , R^4 кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, нерозгалуженого або розгалуженого, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного C_{1-6} -аліфатичного радикала, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, необов'язково принаймні монозаміщеного, 5- або 6-членного арил- або гетероарильного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, нітро, ціано, $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{13}$, -

R^{12} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C_{1-6} -аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гете-

R^{15} й R^{16} кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, нерозгалуженого або розгалуженого, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного C_{1-6} -аліфатичного радикала, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщеного 5- або 6-членного арилу або гетероарильного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні моно-

заміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або R^{15} і R^{16} разом з місточковим атомом азоту утворюють насичене, ненасичене або ароматичне 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке може бути принаймні монозаміщеним та/або містити принаймні один додатковий гетероатом у кільці, R^{17} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C_{1-6} -аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений 5- або 6-членний арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, R^{18} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C_{1-6} -аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений 5- або 6-членний арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою.

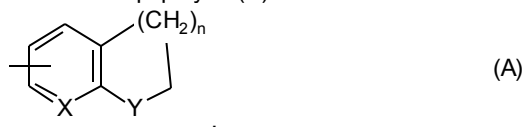
3. Сполуки за п. 1 або 2, які характеризуються тим, що R^1 , R^2 , R^3 , R^4 кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, насиченого, розгалуженого або нерозгалуженого, необов'язково принаймні монозаміщеного C_{1-3} -аліфатичного радикала, насиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_5 - або C_6 -циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_1 - або C_2 -алкіленову групу, нітро, ціано, $-OR^{12}$, $-OC(O)R^{13}$, $-SR^{14}$ й $-NR^{15}R^{16}$ групи, переважно вибраний із групи, яка складається з H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , циклопентилу, циклогексилу, нітро, ціано і $-OR^{12}$.

4. Сполуки за будь-яким з пп. 1-3, які характеризуються тим, що R^5 являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-3} -алкільний радикал, переважно H, CH_3 або CH_2CH_3 .

5. Сполуки за будь-яким з пп. 1-4, які характеризуються тим, що R^6 , R^7 , R^8 , R^9 кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-3} -алкільного радикала, ціано й $COOR^{17}$ група переважно вибрана із групи, яка складається з H, CH_3 , CH_2CH_3 і ціано.

6. Сполуки за будь-яким з пп. 1-5, які характеризуються тим, що R^{10} являє собою водень або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал.

7. Сполуки за будь-яким з пп. 1-6, які характеризуються тим, що R^{11} вибраний із групи, яка складається з незаміщеного фенілу, фенілу, необов'язково принаймні монозаміщеного розгалуженим або нерозгалуженим C_{1-4} -алкільним радикалом, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкоксирадикала, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкільного радикала, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкоксирадикала, F, Cl, Br, циклогексилу, фенілу, фенокси, фенілтіо, бензоїлу, ціано, $-C(=O)C_{1-2}$ -алкілу, $-C(=O)OC_{1-2}$ -алкілу, карбокси, $-CH(OH)(\text{феніл})$, $-NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2CH_2OH$ і незаміщеного фенільного радикала, незаміщеного тiazольного радикала, групи загальної формули (A)



де

n означає 1 або 2,

X являє собою CH або N,

Y являє собою CH_2 , O, $N-R^C$, $CH-OH$ або $C(=O)$,

R^C являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал,

групи формули (B)



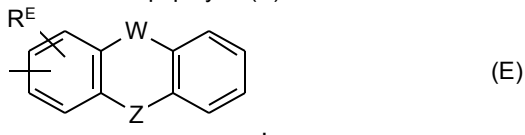
групи формули (C)



групи загальної формули (D)



де R^D являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал, і групи загальної формули (E)



де

R^E являє собою H, розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкоксирадикал,

W являє собою зв'язок між двома ароматичними кільцями, CH_2 , $CH-OH$ або $C(=O)$,

Z являє собою CH_2 , O, S, $CH-OH$, $C(=O)$ або $N-R^F$, де R^F являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал.

8. Сполуки за будь-яким з пп. 1-5, які характеризуються тим, що R^{10} й R^{11} разом з місточковим атомом азоту утворюють насичене 6-членне гетеро-

циклічне кільце, яке є принаймні монозаміщеним метильним радикалом та/або конденсованим з незаміщеним або принаймні монозаміщеним феніл- або циклогексильним радикалом, де вказаний феніл- або циклогексильний радикал переважно є принаймні монозаміщеним F та/або OCH_3 .

9. Сполуки за будь-яким з пп. 1-8, які характеризуються тим, що R^{12} являє собою H, C_{1-4} -алкільний радикал, циклогексильний або фенільний радикал, переважно H, CH_3 , C_2H_5 або феніл.

10. Сполуки за будь-яким з пп. 1-9, які характеризуються тим, що R^{13} являє собою H, C_{1-4} -алкільний радикал, циклогексильний або фенільний радикал, переважно H, CH_3 , C_2H_5 або феніл.

11. Сполуки за будь-яким з пп. 1-10, які характеризуються тим, що R^{14} являє собою H, C_{1-4} -алкільний радикал, циклогексильний або фенільний радикал, переважно H, CH_3 , C_2H_5 або феніл.

12. Сполуки за будь-яким з пп. 1-11, які характеризуються тим, що R^{15} й R^{16} кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, C_{1-4} -алкільного радикала, циклогексильного й фенільного радикала, переважно вибраний із групи, яка складається з H, CH_3 , C_2H_5 і фенілу.

13. Сполуки за будь-яким з пп. 1-12, які характеризуються тим, що R^{17} являє собою H, C_{1-4} -алкільний радикал, циклогексильний або фенільний радикал, переважно H, CH_3 , C_2H_5 або феніл.

14. Сполуки за будь-яким з пп. 1-13, які характеризуються тим, що R^{18} являє собою H, C_{1-4} -алкільний радикал або фенільний радикал, переважно H, CH_3 або феніл.

15. Сполуки за будь-яким з пп. 1-14, які характеризуються тим, що принаймні два із залишків R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , переважно R^2 й R^3 , не являють собою водень.

16. Сполуки за будь-яким з пп. 1-15, які характеризуються тим, що R^5 являє собою CH_3 або C_2H_5 .

17. Сполуки за одним або декількома з пп. 1-16:

[1] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-2-ил)ацетамід,

[2] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)ацетамід,

[3] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)ацетаміду гідрохлорид,

[4] N-(4-бензоїлфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[5] N-(4-бензоїлфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[6] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)ацетаміду гідрохлорид,

[7] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-4-ил)ацетаміду гідрохлорид,

[8] N(3-бензоїлфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[9] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(1-оксоіндан-5-іл)ацетамід,

[10] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(1-оксоіндан-5-іл)ацетаміду гідрохлорид,

[11] N-індан-5-іл-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[12] N-(2-метоксидибензофуран-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[13] N-(4-циклогексилфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[14] 1-{1-[2-(3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-ону гідрохлорид,

[15] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)-2-фенілацетаміду гідрохлорид,

[16] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)пропіонаміду гідрохлорид,

[17] N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[18] N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[19] 2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)ацетамід,

[20] 2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)ацетаміду гідрохлорид,

[21] N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[22] N-(4-циклогексилфеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[23] N-(4-циклогексилфеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[24] N-(4-бензоїлфеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[25] N-(9-метил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[26] N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[27] N-[4-(етилфеніламіно)феніл]-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[28] 2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-[4-метилфеніламіно)феніл]ацетаміду гідрохлорид,

[29] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-[4-феноксифеніл]ацетаміду гідрохлорид,

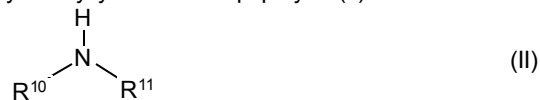
[30] N-[4-(ізопропілфеніламіно)феніл]-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[31] 3-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)пропіонаміду гідрохлорид,

- [102] N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід, гідрохлорид,
[103] N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід, гідрохлорид,
[104] N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід, гідрохлорид,
[105] 2-[4-(7-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід,
[106] 2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід,
[107] N-дибензотіофен-2-іл-2-[4-(5-метокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[108] 2-[4-(7-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-дибензотіофен-2-ілацетамід,
[109] 2-[4-(5-гідрокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,
[110] 1-{1-[2-(3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-ону гідрохлорид,
[111] 2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід,
[112] 2-[4-(6-метокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід,
[113] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід,
[114] 2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід,
[115] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід,
[116] 2-[4-(6-метокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід,
[117] N-(3-диметиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[118] N-(4-диметиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[119] N-(3-диметиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[120] N-(4-диметиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[121] N-(3-диметиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[122] N-(4-диметиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[123] N-(4-діетиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
[124] метиловий ефір 2-{2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти,
[125] метиловий ефір 2-{2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти.

[126] N-(2-метоксидибензофуран-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
 [127] N-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метоксидибензофуран-3-іл)ацетаміду гідрохлорид,
 [128] метиловий ефір 2-{2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти,
 [129] метиловий ефір 2-{2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти,
 [130] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-діетиламінофеніл)ацетаміду дигідрохлорид,
 [131] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-{4-[етил-(2-гідроксіетил)аміно]феніл}ацетаміду дигідрохлорид,
 [132] N-{4-[етил-(2-гідроксіетил)аміно]феніл}-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [133] N-(4-діетиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [134] N-(4-діетиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [135] N-{4-[етил-(2-гідроксіетил)аміно]феніл}-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [136] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [137] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [138] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [139] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [140] N-{4-[етил-(2-гідроксіетил)аміно]феніл}-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [141] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-диметиламінофеніл)ацетаміду дигідрохлорид,
 [142] N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)-2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [143] N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [144] 2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,
 [145] 2-{2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойна кислота,
 [146] 1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [147] 6-хлор-1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [148] 1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-6-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,

[149] 1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-8-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [150] 1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он;
 [151] 6-хлор-1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [152] 1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-8-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [153] 1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-6-етил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [154] N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [155] N-(9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [156] 2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,
 [157] 1N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [158] 2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)ацетамід,
 [159] N-(9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [160] 2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,
 [161] 2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)ацетамід,
 [162] 2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-іл)ацетамід,
 [163] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(3-диметиламінофеніл)ацетамід.
 18. Спосіб одержання похідних бензоксазинону за пп. 1-17, який характеризується тим, що принаймні одну сполуку загальної формули (II)

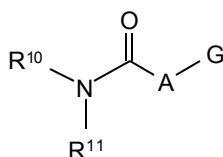


де R¹⁰ й R¹¹ мають вказані в п. 1 значення, піддають реакції принаймні з однією сполукою загальної формули (III)



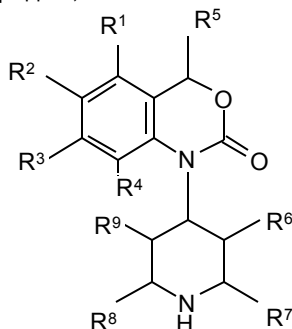
де А має значення, вказане в п. 1, F являє собою галоген, гідрокси або О-ацильну групу й G являє собою галоген, переважно хлор, у придатному реакційному середовищі й у присутності принаймні однієї основи та/або принаймні одного допоміжного агента, і здійснюють реакцію отриманої в такий спосіб сполуки загальної формули (IV)

21



(IV)

де A, G, R¹⁰ й R¹¹ мають визначені вище значення, принаймні з однією сполукою піперидину загальної формули (V) і/або його сіллю, переважно гідрохлоридом,



(V)

де R¹-R⁹ мають значення, вказані в п. 1, у придатному реакційному середовищі, необов'язково в присутності принаймні однієї основи та/або принаймні одного допоміжного агента.

19. Спосіб одержання фізіологічно прийнятної солі похідного бензоксазину за пп. 1-17, який характеризується тим, що принаймні одну сполуку загальної формули (I), яка має принаймні одну основну групу, піддають реакції принаймні з однією кислотою, переважно неорганічною або органічною кислотою, переважно в присутності придатного реакційного середовища.

20. Спосіб одержання фізіологічно прийнятної солі похідного бензоксазину за пп. 1-17, який характеризується тим, що принаймні одну сполуку загальної формули (I), яка має принаймні одну кислотну групу, піддають реакції принаймні з однією основою, переважно в присутності придатного реакційного середовища.

21. Сполуки загальної формули (V) за п. 18:

- [1] 6-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [2] 7-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [3] 8-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [4] 5-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [5] 6-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,

79460

22

- [6] 8-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [7] 6-фтор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [8] 7-фтор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [9] 5-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [10] 6-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [11] 5-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [12] 6-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [13] 8-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [14] 6,7-дифтор-1-піперидин-4-іл-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он й
- [15] 1-піперидин-4-іл-7-трифторметил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он, необов'язково у формі їх солей.

22. Лікарський засіб, який містить принаймні одне похідне бензоксазину за будь-яким із пп. 1-17, необов'язково у формі одного з його стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, його рацемату або у формі суміші принаймні двох його стереоізомерів у будь-якому співвідношенні суміші, або його фізіологічно прийнятну сіль або сольват, відповідно, і необов'язково один або декілька фармацевтично прийнятних ад'ювантів.

23. Лікарський засіб за п. 22 для регулювання рецепторів нейропептиду Y, переважно рецептора нейропептиду Y 5 (NPY5), для регулювання травлення, переважно для профілактики та/або лікування захворювань травлення, переважно ожиріння, анорексії або булімії, для профілактики та/або лікування захворювань периферичної нервової системи, захворювань центральної нервової системи, діабету, артриту, епілепсії, неспокою, депресії, захворювань сприйняття, переважно порушень пам'яті, серцево-судинних захворювань, болю, гіпертензивного синдрому, запальних захворювань або імунних захворювань.

24. Застосування принаймні одного похідного бензоксазину за будь-яким з пп. 1-17, необов'язково у формі одного з його стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, його рацемату або у формі суміші принаймні двох його стереоізомерів у будь-якому співвідношенні суміші, або його фізіологічно прийнятної солі або сольвату, відповідно, для виробництва лікарського засобу для профілактики або лікування захворювань травлення, переважно ожиріння, анорексії або булімії.

Даний винахід стосується похідних бензоксазину загальної формули (I), способів їх одержання, лікарських засобів, які містять такі сполуки, а також їх застосування для одержання лікарського засобу для лікування людини або тварини.

Нейропептид Y (NPY), вперше виділений з екстрактів мозку свині [Tatemoto й ін. Nature 1982, 296, 659], являє собою 36-амінокислотний пептид,

який належить до сімейства панкреатичних поліпептидів, і є одним з найпоширеніших пептидів у головному мозку й у центральній нервовій системі. Крім того, NPY поширений також у деяких частинах периферичної нервової системи.

Деякі дослідження прішпустили істотну роль NPY у регулюванні травлення й, зокрема, у харчових дисфункціях, таких як ожиріння, анорексія й

булімія. NPY є особливо корисним як потужний стимулятор травлення. Так, відбувається значне підвищення апетиту при введенні NPY безпосередньо в ЦНС ситих мишей [Clark J. T. і ін. *Endocrinology* 1984, 115, 427; Levine A. S. і ін. *Peptides* 1984, 5, 1025; Stanley B. G. і ін. *Life Sci.* 1984, 35, 2635; Stanley B. G. і ін. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1985, 82, 3940]. З іншого боку, NPY може відігравати роль у регулюванні функцій сприйняття, наприклад, пам'яті [Flood J. F. і ін. *Brain Res.* 1987, 421, 280; Redrobe J. P. і ін. *Brain Res.* 1999, 848, 153], і є діючим при ознаках неспокою [Heilig M. і ін. *Reg. Peptides* 1992, 41, 61] і депресії [Heilig M. і ін. *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 147, 465].

NPY також поширений у периферичній системі. Деякі дослідження показали, що він може бути включений серед іншого в гіпертензивні [Michal M. C. і ін. *J. Hypertens.* 1995, 13, 153] і аналгетичні [Gehlert D. R. *Life Sci.* 1994, 55, 551] процеси.

Добре вивчені ендogenous білки, які становлять NPY-зв'язувальні рецептори. Деякі з них були клоновані й експресовані. Зараз відомо шість різних підтипів рецепторів, а саме, від Y1 до Y6, [Hislopkind P. A. і ін. *Annu. Rep. Med. Chem.* 1996, 31, 1; Grunemar L. і ін. *TIPS Reviews.*, 15, 153]. Кожен підтип рецептора NPY звичайно зв'язаний з різною біологічною активністю. Наприклад, рецептор Y2 включений в індукцію конвульсій у щурів [Dumont Y. і ін. *Brit. J. Pharmacol.* 2000, 129, 1075].

Останнім був ідентифікований рецептор Y5 [Hu і ін. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 26315]. Доведено, що рецептор Y5 має унікальний фармакологічний профіль травлення в порівнянні з іншими підтипами рецептора. Той факт, що пептид [D-Trp³²]NPY, селективний агоніст Y5-рецептора без спорідненості до Y1 рецептора, стимулює травлення в щурів [Gerald C. і ін. *Nature*, 1996, 382, 168], підтверджує гіпотезу про те, що рецептор Y5 зв'язаний з надлишковим споживанням їжі. Отже, сполуки-антагоністи рецептора Y5 можуть бути ефективними для інгібування травлення й дуже корисними для контролю захворювань, таких як ожиріння або захворювань травлення, переважно анорексії або булімії, або діабетів, артриту або епілепсії.

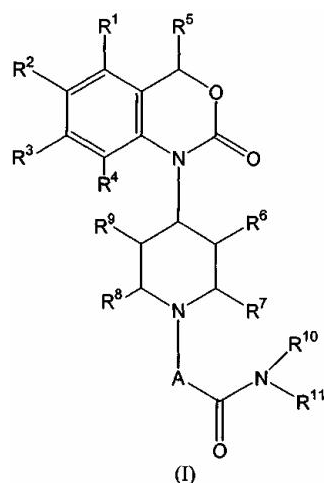
Були описані деякі непептидні антагоністи NPY5. Так, отримані 2-амінохіназолінові похідні [WO 9720823, 1997 (Novartis AG)], сульфонаміди [WO 9719682, 1997 (Synaptic Pharmaceutical Corp.)], піразоли [WO 9824768, 1998 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], амінопіридини [WO 9840356, 1998 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], N-аралкіл-2-тетралінаміни [WO 0020376, 2000 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc.)], деякі амідри [WO 9835957, 1998 (Bayer Corp.)], піридинові й піримідинові похідні [WO 9940091, 1999 (Amgen Inc.)], карбазоли [WO 0107409, 2001 (Astra Zeneca AB.)] і спіроізохінолінони [WO 0113917, 2001 (Bristol-Myers Squibb Co.)].

Похідні бензоксазину, які мають біологічну активність відносно рецепторів NPY, не описані в рівні техніки. Єдиними розкритими похідними бензоксазину з біологічною активністю, яка стосується антагоністів P2X7-рецептори, стосується лікування запальних, імунних або серцево-судинних захворювань [WO 01044213, 2001

(Astrazeneca AB)], антагоністів рецептора окситоцину, придатних у токології [WO 9725992, 1997 (Merck Co., Inc.)], до антагоністів альфа-адренергічного рецептора [WO 9528397, 1995 (Merck Co., Inc.)] або інгібіторів ферменту фарнезилпротрансферази [WO 9738665, 1997 (Merck Co., Inc.)].

Так, метою даного винаходу є одержання нових сполук, які є придатними, зокрема, як активні речовини в лікарських засобах, переважно в лікарських засобах для регулювання рецепторів нейропептиду Y, особливо переважно рецептора нейропептиду Y 5 (NPY5), для регулювання травлення, переважно для профілактики та/або лікування захворювань травлення, переважно ожиріння, анорексії, булімії або діабетів, для профілактики та/або лікування захворювань периферичної нервової системи, захворювань центральної нервової системи, неспокою, депресії, порушень сприйняття, переважно порушень пам'яті, серцево-судинних захворювань, болю, епілепсії, артриту, гіпертензивного синдрому, запальних захворювань, імунних захворювань й інших захворювань, опосередкованих NPY5, у ссавців, включаючи людини.

Вказана мета досягається забезпеченням сполук-похідних бензоксазину загальної формули (I),



де
R¹, R², R³, R⁴ кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нерозгалуженого або розгалуженого, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного аліфатичного радикала, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, необов'язково принаймні монозаміщеного арил- або гетероарильного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, нітро, ціано, -OR¹², -

R^{12} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, не-обов'язково принаймні монозаміщений аліфатич-ний радикал, насичений або ненасичений, необо-в'язково принаймні монозаміщений, який не обов'язково містить принаймні один гетероatom у кільці циклоаліфатичний радикал, який може

R^{15} й R^{16} – кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, нерозгалуженого або розгалуженого, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного аліфатичного радикала, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщеного арил- або гетероарильний радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

або R^{15} й R^{16} разом з місточковим атомом азоту утворюють насичене, ненасичене або ароматичне гетероциклічне кільце, яке може бути принаймні монозаміщеного та/або містити принаймні один додатковий гетероатом у кільці.

R^{17} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою.

R^{18} представляє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою.

необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або солвати, відповідно.

Моно- або поліциклічна кільцева система згідно із даним винаходом означає моно- або поліциклічну вуглеводневу кільцеву систему, яка може бути насиченою, ненасиченою або ароматичною. Якщо кільцева система є поліциклічною, кожне з його різних кілець може мати різний ступінь насичення, тобто воно може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним. Необов'язково кожне з кілець моно- або поліциклічної кільцевої системи може містити один або декілька гетероатомів у кільці, які можуть бути однаковими або різними і які можуть переважно вибиратися із групи, яка складається з N, O, S й P, більш переважно вибиратися із групи, яка складається з N, O й S. Переважно поліциклічна кільцева система може включати два кільця, які є конденсованими. Кільця моно- або поліциклічної кільцевої системи є переважно 5- або 6-членними.

Якщо один або декілька залишків R^1 - R^{18} являють собою аліфатичний радикал, який заміщений одним або декількома замісниками, якщо не вказане інше, кожен із цих замісників може бути переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, аміно, карбокси,

амідо, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути в кожному випадку розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенільного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, більш переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, F, Cl, Br, метокси, етокси, CF_3 і незаміщеного фенільного радикала. Якщо будь-який один із згаданих вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть переважно бути вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси.

Якщо один або декілька із залишків R^1 - R^{18} являють собою циклоаліфатичний радикал, який заміщений одним або декількома замісниками, якщо не визначено інше, кожен із цих замісників може бути переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, фенокси, бензоїлу, циклогексилу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, $-NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2-CH_2-OH$ і фенілу, карбокси, амідо, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-CO-OC_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути в кожному випадку розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенілу або нафтилу й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, більш переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, F, Cl, Br, метилу, етилу, метокси, етокси, бензоїлу, фенокси, циклогексилу, $-CF_3$, $-CO-CH_3$, $-CO-OCH_3$, $-NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2-CH_2-OH$ і фенілу, і незаміщеного фенільного радикала. Якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси.

Якщо один або декілька із залишків R^1 - R^4 й R^{10} - R^{18} включають алкіленову групу, яка заміщена одним або декількома замісниками, якщо не визначено інше, кожен із цих замісників може бути переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, аміно, карбокси, амідо, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенільного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і

ється з Н, розгалуженого або нерозгалуженого С₁₋₄-алкільного радикала, -CH₂-CH₂-ОН і фенілу, і незаміщеного фенільного радикала. Якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси.

Якщо один або декілька із залишків R^1-R^4 й $R^{10}-R^{18}$ являє собою або включає гетероарильний радикал, який заміщений одним або декількома замісниками, якщо не визначене інше, кожен із цих замісників може бути переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенокси, незаміщеного або принаймні монозаміщеного бензоїну, циклогексилу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, $NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2-CH_2-OH$ і фенілу, карбокси, амідю, ціано, нітро, $-CH(OH)$ (феніл), $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-CO-OC_{1-4}$ -алкілу, $SO-C_{1-4}$ -алкілу, SO_2-C_{1-4} -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенільного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, піримідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, більш переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, F, Cl, Br, метилу, етилу, ціано, метокси, етоксиди, незаміщеного або принаймні монозаміщеного бензоїлу, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенокси, циклогексилу, CF_3 , $-CH(OH)$ (феніл), $-CO-CH_3$, $-CO-OCH_3$, $-NR^A R^B$, де R^A , R^B кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-CH_2-CH_2-OH$ і фенілу, і незаміщеного фенільного радикала. Якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси.

Якщо R^{10} й R^{11} та/або R^{15} й R^{16} утворюють гетероциклічне кільце, яке заміщене одним або декількома замісниками, якщо не визначене інше, кожен із цих замісників може бути переважно вибраний із групи, яка складається з гідрокси, галогену, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкокси, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкілу, аміно, карбокси, амідю, ціано, нітро, $-SO_2NH_2$, $-CO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO-C_{1-4}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -алкілу, де C_{1-4} -алкіл може бути розгалуженим або нерозгалуженим, незаміщеного або принаймні монозаміщеного фенільного або нафтильного радикала й незаміщеного або принаймні монозаміщеного фураніл-, тієніл-, піроліл-, імідазоліл-, піразоліл-, піридиніл-, пріміідиніл-, хінолініл- і ізохінолінільного радикала, більш переважно вибраний із групи, яка скла-

дається з гідрокси, F, Cl, Br, метокси, етокси, метилу, CF₃ і незаміщеного фенільного радикала. Якщо будь-який один із вказаних вище замісників є принаймні монозаміщеним, вказані замісники можуть бути переважно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, метилу й метокси.

Якщо R¹⁰ й R¹¹ та/або R¹⁵ й R¹⁶ утворюють гетероциклічне кільце, яке містить один або декілька інших гетероатомів у кільці, якщо не визначене інше, кожен із цих гетероатомів може бути переважно вибраний із групи, яка складається з N, O й S, більш переважно із групи, яка складається з N й O.

Якщо один або декілька із залишків R¹-R¹⁸ являють собою циклоаліфатичний радикал, який містить один або декілька гетероатомів у кільці, якщо не визначене інше, кожен із цих гетероатомів може бути переважно вибраний із групи, яка складається з N, O, S й P, більш переважно із групи, яка складається з N, O й S.

Якщо один або декілька із залишків R¹-R⁴ й R¹⁰-R¹⁸ являють собою або включають гетероарильний радикал, який містить один або декілька гетероатомів у кільці, якщо не визначене інше, кожен із цих гетероатомів може бути переважно вибраний із групи, яка складається з N, O, S й P, більш переважно із групи, яка складається з N, O й S.

Переважними сполуками загальної формули (I) є сполуки, у яких R¹, R², R³, R⁴ кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, нерозгалуженого або розгалуженого, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного C₁₋₆-аліфатичного радикала, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково принаймні містить один гетероатом у кільці C₃₋₈-циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C₁₋₆-алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, необов'язково принаймні монозаміщеного 5- або 6-членного арил- або гетероарильного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C₁₋₆-алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, нітро, ціано, -OR¹², -OC(=O)R¹³, -SR¹⁴, -SOR¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NH-SO₂R¹⁴, -SO₂NH₂ й -NR¹⁵R¹⁶ групи,

R⁹ представляє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C₁₋₆-аліфатичний радикал або насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C₃₋₈-циклоаліфатичний радикал,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, нерозгалуженого або розгалуженого, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного C₁₋₆-аліфатичного радикала, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C₃₋₈-циклоаліфатичного радикала,

ціано й COOR¹⁷ групи,

A являє собою місточкову групу -CHR¹⁸- або -CHR¹⁸-CH₂-,

R¹⁰ являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C₁₋₆-аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C₃₋₈-циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений 5- або 6-членний арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C₁₋₆-алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

R¹¹ представляє собою нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C₁₋₆-аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C₃₋₈-циклоаліфатичний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C₁₋₆-алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщений 5- або 6-членний арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C₁₋₆-алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або

R¹⁰ й R¹¹ разом з місточковим атомом азоту утворюють необов'язково принаймні монозаміщене, насичене, ненасичене або ароматичне, 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке може містити принаймні один інший гетероатом у кільці та/або може бути конденсоване необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

R¹² являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C₁₋₆-аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C₃₋₈-циклоаліфатичний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C₁₋₆-алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщений, 5- або 6-членний арил- або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C₁₋₆-алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

R¹³ представляє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C₁₋₆-

аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщений 5- або 6-членний арил-або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

R^{14} представляє собою нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C_{1-6} -аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщений, 5- або 6-членний арил-або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

R^{15} й R^{16} кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, нерозгалуженого або розгалуженого, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного C_{1-6} -аліфатичного радикала, насиченого або ненасиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, або необов'язково принаймні монозаміщеного, 5- або 6-членного арил-або гетероарильного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

або R^{15} і R^{16} разом з місточковим атомом азоту утворюють насичене, ненасичене або ароматичне 5- або 6-членні гетероциклічне кільце, яке може бути принаймні монозаміщеним та/або містити принаймні один інший гетероатом у кільці,

R^{17} являє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C_{1-6} -аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

роатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений 5- або 6-членний арил-або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою,

R^{18} представляє собою водень, нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений C_{1-6} -аліфатичний радикал, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_{3-8} -циклоаліфатичний радикал або необов'язково принаймні монозаміщений 5- або 6-членний арил-або гетероарильний радикал, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_{1-6} -алкіленову групу та/або може бути конденсований необов'язково принаймні з монозаміщеною моно- або поліциклічною кільцевою системою, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі сумішей принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, насиченого, розгалуженого або нерозгалуженого, необов'язково принаймні монозаміщеного C_{1-3} -аліфатичного радикала, насиченого, необов'язково принаймні монозаміщеного, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці C_5 - або C_6 -циклоаліфатичного радикала, який може бути приєднаний необов'язково через принаймні монозаміщену C_1 - або C_2 -алкіленову групу, нітро, ціано, $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-SR^{14}$ й $-NR^{15}R^{16}$ групи, переважно вибраний із групи, яка складається з H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , циклопентил, циклогексил, нітро, ціано й $-OR^{12}$ і решта радикалів R^5 - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), у яких R^5 являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-3} -алкільний радикал, переважно H, CH_3 або CH_2CH_3 , і решта радикалів R^6 - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

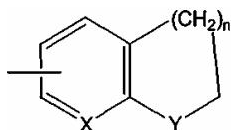
Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^6 , R^7 , R^8 , R^9 кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-3} -алкільного

радикала, ціано й COOR^{17} групи, переважно вибраний із групи, яка складається з H , CH_3 , CH_2CH_3 і ціаногрупи, і решта радикалів R^{10} - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{10} являє собою водень або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал, і решта радикалів R^{11} - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{11} вибраний із групи, яка складається з незаміщеного фенільного радикала, фенільного радикала, необов'язково принаймні монозаміщеного розгалуженим або нерозгалуженим C_{1-4} -алкільним радикалом, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкоксирадикала, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкільного радикала, розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -перфторалкоксирадикала, F , Cl , Br , циклогексилу, фенілу, фенокси, фенілію, бензоїлу, ціано, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-2}$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-2}$ -алкілу, $-\text{карбокси}$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{феніл})$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, де R^{A} , R^{B} кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H , розгалуженого або нерозгалуженого C_{1-4} -алкільного радикала, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ і незаміщеного фенільного радикала, незаміщеного тіазольного радикала,

групи загальної формули (A)



(A),

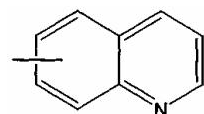
де

n означає 1 або 2,

X являє собою CH або N ,

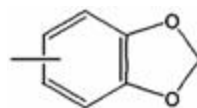
Y являє собою CH_2 , O , N-R^{C} , CH-OH або $\text{C}(=\text{O})$,

R^{C} являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал, групи формули (B),



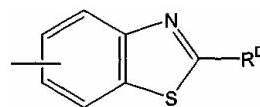
(B)

групи формули (C),



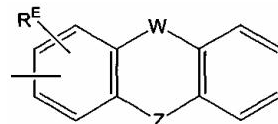
(C)

групи загальної формули (D),



(D)

де R^{D} являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал і групи загальної формули (E),



(E)

де

R^{E} являє собою H , розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкоксирадикал,

W являє собою зв'язок між двома ароматичними кільцями, CH_2 , CH-OH або $\text{C}(=\text{O})$,

Z являє собою CH_2 , O , S , CH-OH , $\text{C}(=\text{O})$ або N-R^{F} , де R^{F} являє собою H або розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал і решта радикалів R^{12} - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{10} й R^{11} разом з містечковим атомом азоту утворюють насичене 6-членне гетероциклічне кільце, яке принаймні монозаміщений метильним радикалом та/або конденсований з незаміщеним або принаймні монозаміщеним феніл- або циклогексильним радикалом, де вказаний феніл- або циклогексильний радикал переважно принаймні монозаміщений F та/або OCH_3 , і решта радикалів R^{12} - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{12} являє собою H , C_{1-4} -

алкільний радикал, циклогексильний радикал або фенільний радикал, переважно H , CH_3 , C_2H_5 або фенільний радикал, і решта радикалів R^{13} - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{13} являє собою H , C_{1-4} -алкільний радикал, циклогексильний або фенільний радикал, переважно H , CH_3 , C_2H_5 або феніл, і решта радикалів R^{14} - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{14} являє собою H , C_{1-4} -алкільний радикал, циклогексильний або фенільний радикал, переважно H , CH_3 , C_2H_5 або феніл, і решта радикалів R^{15} - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{15} й R^{16} кожен незалежно вибраний із групи, яка складається з H , C_{1-4} -алкільного радикала, циклогексильного й фенільного радикала, переважно із групи, яка складається з H , CH_3 , C_2H_5 й фенілу, і решта радикалів R^{17} й R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{17} являє собою H , C_{1-4} -алкільний радикал, циклогексильний або фенільний радикал, переважно H , CH_3 , C_2H_5 або феніл, і решта радикалів R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Також особливо переважними є сполуки загальної формули (I), де R^{18} являє собою H , C_{1-4} -алкільний радикал або фенільний радикал, переважно H , CH_3 або феніл, і решта радикалів мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі

суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Найбільш переважними є сполуки загальної формули (I), де принаймні два із залишків R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , переважно R^2 й R^3 , не являють собою водень, і радикали із групи R^1 , R^2 , R^3 й R^4 , які не являють собою водень, а також решта радикалів R^5 - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Найбільш переважними є сполуки загальної формули (I), де R^5 являє собою CH_3 або C_2H_5 , і решта радикалів R^1 - R^4 й R^6 - R^{18} мають вказане вище значення, необов'язково у формі одного з їх стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або їх фізіологічно прийнятні солі, або сольвати відповідно.

Найбільш переважними є наступні сполуки похідні бензоксазину загальної формули (I):

[1] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-[(9-оксо-9Н-фтор-2-ил)ацетамід],

[2] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)ацетамід),

[3] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)ацетаміду гідрохлорид,

[4] N-(4-бензоілфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[5] N-(4-бензоілфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[6] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-іл)ацетаміду гідрохлорид,

[7] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-4-ил)ацетаміду гідрохлорид,

[8] N-(3-бензоілфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[9] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(1-оксоіндан-5-іл)ацетамід,

[10] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(1-оксоіндан-5-іл)ацетаміду гідрохлорид,

[11] N-індан-5-іл-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[12] N-(2-метоксидибензофуран-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид),

[13] N-(4-циклогексилфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,

[14] 1-{1-[2-(3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-

бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-іл)ацетаміду гідрохлорид,
[37] N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[38] N-(9-гідрокси-9Н-фтор-2-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[39] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)ацетаміду гідрохлорид,
[40] N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[41] 2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(4-трифторметилфеніл)ацетаміду гідрохлорид,
[42] 2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-фенілацетаміду гідрохлорид,
[43] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(4-трифторметилфеніл)ацетаміду гідрохлорид,
[44] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-фенілацетаміду гідрохлорид,
[45] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(4-трифторметилфеніл)ацетаміду гідрохлорид,
[46] 2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-фенілацетаміду гідрохлорид,
[47] N-(4-хлорфеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[48] N-(4-ціанофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[49] N-(4-ціанофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[50] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(4-ціанофеніл)ацетаміду гідрохлорид,
[51] N-(4-ацетилфеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[52] 2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(4-феноксифеніл)ацетаміду гідрохлорид,
[53] N-(4-ацетилфеніл)-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[54] N-(4-ацетилфеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[55] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл)-N-(4-феноксифеніл)ацетаміду гідрохлорид,
[56] N-(4-бензоілфеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[57] N-(4-бензоілфеніл)-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
[58] N-(2-хлорфеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[103] N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
 [104] N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
 [105] 2-[4-(7-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід,
 [106] 2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід,
 [107] N-дибензотіофен-2-іл-2-[4-(5-метокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [108] 2-[4-(7-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-дибензотіофен-2-ілацетамід,
 [109] 2-[4-(5-гідрокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,
 [110] 1-{1-[2-(3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-ону гідрохлорид,
 [111] 2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід,
 [112] 2-[4-(6-метокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід,
 [113] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід,
 [114] 2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід,
 [115] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід,
 [116] 2-[4-(6-метокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід,
 [117] N-(3-диметиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [118] N-(4-диметиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [119] N-(3-диметиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [120] N-(4-диметиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [121] N-(3-диметиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [122] N-(4-диметиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [123] N-(4-діетиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [124] метиловий ефір 2-{2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти,
 [125] метиловий ефір 2-{2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти,

[126] N-(2-метоксидибензофуран-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлорид,
 [127] N-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метоксидибензофуран-3-іл)ацетаміду гідрохлорид,
 [128] метиловий ефір 2-{2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти,
 [129] метиловий ефір 2-{2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти,
 [130] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-діетиламінофеніл)ацетаміду дигідрохлорид,
 [131] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-етил-(2-гідроксietил)аміно)феніл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [132] N-{4-[етил-(2-гідроксietил)аміно]феніл}-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [133] N-(4-діетиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [134] N-(4-діетиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [135] N-{4-[етил-(2-гідроксietил)аміно]феніл}-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [136] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [137] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [138] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [139] N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [140] N-{4-[етил-(2-гідроксietил)аміно]феніл}-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду дигідрохлорид,
 [141] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-диметиламінофеніл)ацетаміду дигідрохлорид,
 [142] N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)-2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [143] N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,
 [144] 2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,
 [145] 2-{2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойна кислота,
 [146] 1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [147] 6-хлор-1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,
 [148] 1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-

хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл)-6-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,

[149] 1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл)-8-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,

[150] 1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл)-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он;

[151] 6-хлор-1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл)-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,

[152] 1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл)-8-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,

[153] 1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл)-6-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он,

[154] N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[155] N-(9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[156] 2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,

[157] N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

[158] 2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-іл)ацетамід,

[159] N-(9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід,

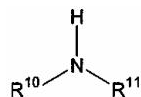
[160] 2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід,

[161] 2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)ацетамід,

[162] 2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-іл)ацетамід,

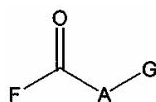
[163] 2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(3-диметиламінофеніл)ацетамід.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способу одержання сполук-похідних бензоксазину загальної формули (I), де R^1 - R^{11} мають вказане вище значення, відповідно до якого принаймні одна сполука загальної формули (II),



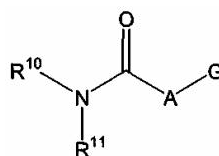
(II)

де R^{10} й R^{11} мають вказане вище значення, реагує принаймні з однією сполукою загальної формули (III),



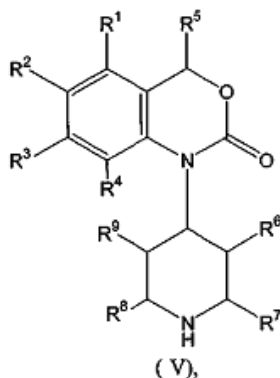
(III)

де А має вказане вище значення, F являє собою галоген, гідрокси або О-ацильну групу й G являє собою галоген, переважно хлор, у підходящому реакційному середовищі й у присутності принаймні однієї основи та/або принаймні одного допоміжного агента, і здійснюється реакція в такий спосіб отриманої сполуки загальної (IV)



(IV),

де А, G, R^{10} й R^{11} мають певні вище значення, принаймні з однією сполукою піперидину загальної формули (V) і/або їх сіллю, переважно гідрохлоридом,

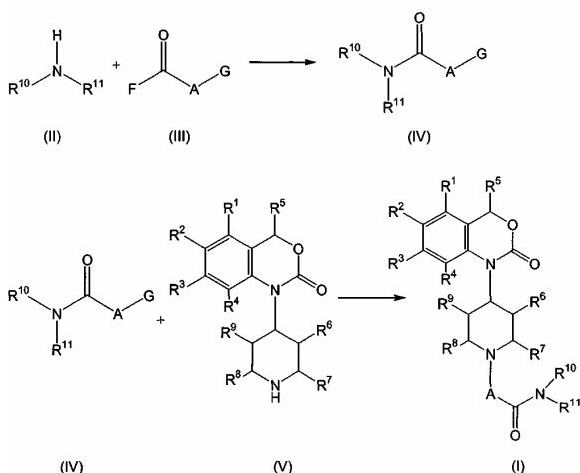


(V),

де R^1 - R^9 мають певні вище значення, у підходящому реакційному середовищі, необов'язково в присутності принаймні однієї основи та/або принаймні одного допоміжного агента.

Згідно із винаходом, спосіб може бути ілюстрований прикладом наступної реакційної схеми 1:

Схема 1:



де R^1 - R^{11} мають вказані вище значення.

Підходящим реакційним середовищем є, наприклад, органічні розчинники, такі як ефіри, переважно діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, диметилгліколевий ефір або спирти, наприклад, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол, або вуглеводні, переважно бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан, петролейний ефір, або галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлоретилен, трихлоретилен, хлорбензол або/й інші розчинники, переважно етилацетат, триетиламін, піридин, диметилсульфоксид, диметилформамід, гексаметилфосфорамід, ацетонітрил, ацетон або ніторметан. Можуть також використовуватися суміші, засновані на одному або декількох вказаних вище розчинниках.

Основами, які можуть використовуватися в способах згідно із даним винаходом, звичайно є органічні або неорганічні основи, переважно гідроксиди лужних металів, наприклад, гідроксид натрію або гідроксид калію, або отримані з інших металів, такі як гідроксид барію або різні карбонати, переважно карбонат калію, карбонат натрію, карбонат кальцію, або алкоксиди, наприклад, метоксид натрію, метоксид калію, етоксид натрію, метоксид калію, етоксид калію або трет-бутоксид калію, або органічні аміни, переважно триетиламін, діізопропілетиламін або гетероцикли, наприклад, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан, 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен піридин, діамінопіридин, диметиламінопіридин, метилпіперидин або морфолін. Можуть також використовуватися лужні метали, такі як натрій, або їх гідриди, наприклад, гідрид натрію. Суміші, засновані на одній або декількох вказаних вище основах, можуть також використовуватися.

Вказані вище основи можуть використовуватися для способу як підходящі допоміжні агенти. Іншими підходящими допоміжними агентами для вказаних вище реакцій є, наприклад, дегідруючі агенти, такі як карбодііміди, наприклад, діізопропілкарбодіімід, циклогексилкарбодіімід або N -(3-диметиламінопропіл)- N' -етилкарбодііміду гідрохлорид, або карбонільні сполуки, наприклад, карбонілдімідазол або серед інших сполуки, такі як ізобутилхлорформіат або метансульфоніл хлорид.

Ці реагенти звичайно використовуються в кількостях від 0,5 до 5 моль на 1 моль відповідних реагентів. Ці основи звичайно використовуються в кількостях від 0,05 до 10 моль на 1 моль відповідних реагентів.

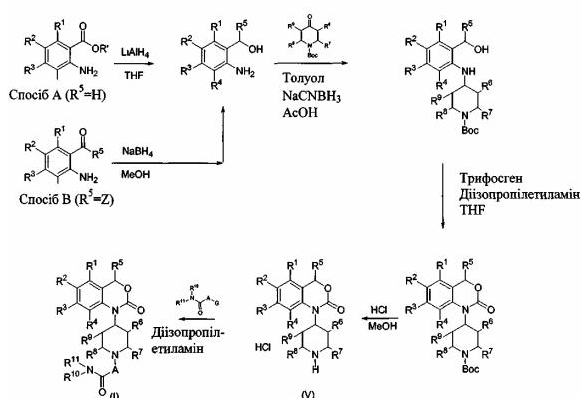
У деяких описаних реакціях синтезу або при одержанні сполук загальних формул (I), (II), (III), (IV) і (V), може бути необхідний та/або бажаний захист чутливих груп або реагентів. Захист може здійснюватися за допомогою звичайних захисних груп, описаних у рівні техніки [Protective groups in Organic Chemistry, ed. J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Вказані джерела наведені тут як посилання як частина розкриття. Захисні групи можуть також відщеплюватися звичайними методами, добре відомими середньому фахівцеві в даній галузі.

Сполуки загальних формул (II), (III), (IV) і (V) є комерційно доступними або можуть бути отримані способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі. Реакція сполук загальної формул (IV) і (V) з одержанням сполук-похідних бензоксазинону загальної формули (I) може також здійснюватися звичайними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі.

Заміщені сполуки бензоксазинону загальної формули (V), де R^5 являє собою H, переважно синтезуються із заміщеної антранілової кислоти або відповідного ефіру через відповідний заміщений бензиловий спирт (див. схему 2, спосіб A). Відновним амінуванням 1-вос-(трет-бутилкарбонілокси) вос-піперидинова група вводиться в заміщений бензиловий спирт. Бензоксазинонове кільце одержують циклізацією із трифосгеном. Відщеплення вос-захисної групи здійснюється обробкою в кислому середовищі відповідно до способу, описаному в [Williams й ін., J. Med. Chem. 1995 38, 4634 і пізніше Bell й ін., J. Med. Chem., 1998, 41, 2146], які наведені тут як посилання й становлять частину розкриття винаходу. Реакцією такого заміщеної сполуки бензоксазинону загальної формули (V) з галогенованим амідом загальної формули (IV) утворюються сполуки-похідні бензоксазинону загальної формули (I).

Відновленням відповідних кетонів звичайними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі, наприклад, відновленням боргідрідом натрію (див. схему 2, спосіб B, $R^5=Z$), можуть бути отримані сполуки-похідні бензоксазинону загальної формули (I), де R^5 являє собою нерозгалужений або розгалужений, насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений аліфатичний радикал або насичений або ненасичений, необов'язково принаймні монозаміщений, який необов'язково містить принаймні один гетероатом у кільці циклоаліфатичний радикал (позначений Z у способі B).

Схема 2



Сполуки загальної формули (IV) є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до схеми 1 звичайними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі. По суті відповідна сполука загальної формули (II) реагує із хлорцетилхлоридом або відповідною сполукою загальної формули (III) у присутності органічної реакційної суміші, переважно дихлорметану, і основи, переважно триетиламіну та/або діізопропілетиламіну.

Даний винахід також стосується нових проміжних сполук, а саме, наступних сполук загальної формули (V):

- [1] 6-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [2] 7-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [3] 8-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [4] 5-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [5] 6-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [6] 8-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [7] 6-фтор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [8] 7-фтор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [9] 5-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [10] 6-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [11] 5-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [12] 6-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [13] 8-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он,
- [14] 6,7-дифтор-1-піперидин-4-іл-1,4-дигідро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он й
- [15] 1-піперидин-4-іл-7-трифторметил-1,4-дигідро-бензо[d][1,3]оксазин-2-он, необов'язково у формі їх солей.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способу одержання солей сполук-похідних бензоксазинону загальної формули (I), де принаймні одна сполука загальної формули (I), яка має принаймні одну основну групу, реагує з неорганічною або органічною кислотою, переваж-

но в присутності підходящої реакційної суміші. Підходящим реакційним середовищем є вказані вище середовища. Підходящими неорганічними кислотами є, наприклад, соляна кислота, бромоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, підходящими органічними кислотами є, наприклад, лимонна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота або їх похідні, такі як п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або камфорсульфонова кислота.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способу одержання солей сполук-похідних бензоксазинону загальної формули (I), де принаймні одна сполука загальної формули (I), яка має принаймні одну кислотну групу, реагує з одним або декількома підходящими основами, переважно в присутності підходящого реакційного середовища. Підходящими основами є, наприклад, гідроксиди, карбонати або алкоксиди, які включають підходящі катіони, отримані, наприклад, з лужних металів, лужно-земельних металів або органічних катіонів, наприклад, $[N_nR_4]^{+}$, де n означає 0, 1, 2, 3 або 4 й R являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-4} -алкільний радикал.

Сольвати, переважно гідрати, сполук-похідних бензоксазинону загальної формули (I) можуть також бути отримані стандартними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі техніки.

Якщо сполуки-похідні бензоксазинону загальної формули (I) одержують у формі сумішей стереоізомерів, особливо енантіомерів або діастереомерів, вказані суміші можуть бути розділені стандартними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі техніки, наприклад, хроматографічними способами або кристалізацією з хіральними реагентами.

Очищення й виділення сполук-похідних бензоксазинону загальної формули (I) або відповідного стереоізомеру, або солі або сольвату відповідно, при необхідності, може здійснюватися звичайними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі техніки, наприклад, хроматографічними способами або перекристалізацією.

Сполуки-похідні бензоксазинону загальної формули (I), їх стереоізомери або відповідні солі або сольвати є токсикологічно прийнятними й, отже, підходять як фармацевтично активні речовини для одержання лікарських засобів.

Даний винахід, отже, також стосується лікарського засобу, який містить принаймні одне похідне бензоксазинону загальної формули (I), необов'язково у формі одного з його стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, його рацемату або у формі суміші принаймні двох його стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або його фізіологічно прийнятну сіль або сольват, відповідно, і необов'язково один або декілька фармацевтично прийнятних ад'ювантів.

Крім того, даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить принаймні одну сполуку-похідне бензоксазинону загальної формули (I), необов'язково у формі одного з її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діасте-

реомерів, її рацемату або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів у будь-якому співвідношенні суміші, або її фізіологічно прийнятну сіль або сольват, відповідно, і необов'язково один або декілька фармацевтично прийнятних ад'ювантів, які не включені в лікарський засіб.

Переважаю лікарський засіб підходить для регулювання рецепторів нейропептиду Y, переважно рецептора нейропептиду Y 5 (NPY5), для регулювання травлення, переважно для профілактики та/або лікування захворювань травлення, переважно ожиріння, анорексії або булімії, для профілактики та/або лікування захворювань периферичної нервової системи, захворювань центральної нервової системи, діабетів, артриту, епілепсії, неспокою, депресії, порушень сприйняття, переважно порушень пам'яті, серцево-судинних захворювань, болю, гіпертензивного синдрому, запальних захворювань або імунних захворювань.

Даний винахід також стосується застосування принаймні однієї сполуки-похідного бензоксазину загальної формули (I), необов'язково у формі одного з її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацемату або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, у будь-якому співвідношенні суміші, або її фізіологічно прийнятної солі або сольвату, відповідно, для виробництва лікарського засобу для регулювання рецепторів нейропептиду Y, переважно рецептора нейропептиду Y 5 (NPY5), для регулювання травлення, переважно для профілактики та/або лікування захворювань травлення, переважно ожиріння, анорексії або булімії, для профілактики та/або лікування захворювань периферичної нервової системи, захворювань центральної нервової системи, діабетів, артриту, епілепсії, неспокою, депресії, порушень сприйняття, переважно порушень пам'яті, серцево-судинних захворювань, болю, гіпертензивного синдрому, запальних захворювань або імунних захворювань.

Лікарський засіб може знаходитися в будь-якій формі, яка підходить для застосування для людини та/або тварини й може отримуватися стандартними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі техніки. Склад лікарського засобу може змінюватися залежно від способу введення.

Лікарський засіб даного винаходу може, наприклад, вводиться парентерально в комбінації зі звичайними ін'єкційними рідкими носіями, такими як вода або підходящі спирти. Звичайні фармацевтичні ад'юванти для ін'єкцій, такі як стабілізатори, солюбілізатори й буфери можуть бути включені в такі ін'єкційні композиції. Ці лікарські засоби можуть ін'єкуватися внутрішньом'язово, внутрішньочеревинно або внутрішньовенно.

Лікарські засоби згідно із даним винаходом можуть також складатися в композиції, які вводять орально, які містять один або декілька фізіологічно прийнятних носіїв або ексципієнтів, у твердій або рідкій формі. Ці композиції можуть містити звичайні інгредієнти, такі як сполучні агенти, наповнювачі, лубриканти й прийнятні зволожувальні агенти. Композиції можуть приймати будь-яку звичайну форму, таку як таблетки, пілюлі, капсули, драже, водні або масляні розчини, суспензії, емульсії або

форму сухого порошку, яка підходить для розчинення у воді іншому підходящому рідкому середовищі перед застосуванням, для негайного або контрольованого вивільнення.

Рідкі оральні форми введення можуть також містити певні добавки, такі як підсолоджувачі, віддушки, консерванти й емульсифікатори. Неводні рідкі композиції для орального введення можуть також містити їстівні масла. Такі рідкі композиції можуть бути стандартним чином інкапсульовані, наприклад, у желатинові капсули в одиничній дозованій кількості.

Композиції даного винаходу можуть також наноситися місцево або за допомогою свічок.

Вказані вище композиції включають переважно від 1 до 60% за вагою однієї або декілька сполук-похідних бензоксазину загальної формули (I), необов'язково у формі одного з її стереоізомерів, переважно енантіомерів або діастереомерів, їх рацематів або у формі суміші принаймні двох її стереоізомерів у будь-якому співвідношенні суміші, або її фізіологічно прийнятної солі або сольвату, відповідно, і від 40 до 99% за вагою підходящого фармацевтичного зв'язувального речовини(речовин).

Щоденне дозування для людини й тварини може залежати від факторів, залежно від виду, або інших факторів, таких як вік, вага або ступінь хвороби й сила хвороби. Щоденне дозування для людини звичайно становить від 1мг до 500мг речовини, яку вводять, в один або декілька прийомів.

Фармакологічні методики

Аналіз на зв'язування з рецептором нейропептиду Y5:

Метод (I)

В експериментальному протоколі дотримувалися методу M. Gobbi й ін. Як описано в [M. Gobbi, T. Mennini, A. Vezzani: Autoradiographic Reevaluation of Binding Properties of [¹²⁵I][Leu³¹, Pro³⁴] Peptide YY й [¹²⁵I] Peptide YY₃₋₃₆ to Neuropeptide Y Receptor Subtypes in Rat Forebrain, Journal of Neurochemistry, 1999, 72, 1663-1670], який наведений тут як посилання й становить частину розкриття, разом з модифікаціями. Самців щурів Wistar умертвляли обезголовленням, їх мозок швидко видаляли й витягали кору головного мозку. Гомогенізацію проводили в холодних умовах у буфері: 120mM NaCl, 4,7mM KCl, 2,2mM CaCl₂, 1,2mM KH₂PO₄, 1,2mM MgSO₄, 25mM NaHCO₃, 5,5mM глюкози, pH 7,4, на Ultra-Turrax гомогенізаторі протягом 15 секунд при 13,500об/хв. Співвідношення між вагою сирої тканини й об'ємом буфера - двадцятикратне. Мембрани центрифугували протягом 10хв при 48,000об/хв. Супернатант відокремлювали й залишок промивали, ресуспендували й центрифугували ще три рази. Кінцеве ресуспендування мембран здійснювали в буфері: 120mM NaCl, 4,7mM KCl, 2,2mM CaCl₂, 1,2mM KH₂PO₄, 1,2mM MgSO₄, 25mM NaHCO₃, 5,5mM глюкози, 0,1% БСА, 0,05% бацитрацину, pH 7,4, у співвідношенні 20мл/г сирої тканини. Радіоліганд використовувався [¹²⁵I]-PYY₃₋₃₆ у концентрації 28пМ. Інкубаційний об'єм: 500мкл. Концентрацію 1мкл BIBP 3226 додавали до інкубаційного середовища для насичення рецептора Y₁. Інкубацію здійснювали при 25°C протягом 120

хвилин і закінчували швидкою фільтрацією в Harvester Brandel Cell через фільтр із скловолокна від Schleicher & Schuell GF 3362, оброблений 0,5% розчином поліетиленіміну. Фільтри три рази промивали на холоді 2мл того ж буфера, який використовується при гомогенізації. Фільтри переносили в посудини й додавали 5мл рідкої сцинтиляційної суміші Ecoscint H у кожную посудину. Посудини залишали в стійкому положенні на декілька годин перед підрахуванням на сцинтиляційному лічильнику Wallac Winspectral 1414. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 1мкМ рNPY (пейропептид Y свині). Аналіз проводили тричі.

Метод (II)

Способи, які використовуються для одержання мембран і зв'язування є аналогічними до способів, описаних [Y. Hu, B. T. Bloomquist et al. в Y. Hu, B. T. Bloomquist et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 26315-26319 з модифікаціями]. Вказане джерело наведене тут як посилання й становить частину розкриття. Клітини C6 трансфектували з рецептором Y5 щура. Клітини вирощували в стандартних культуральних умовах в 150см² плашках і збирали за допомогою гумового скребка й 10мл PBS. Клітини з п'яти плашок збирали й центрифугували при 2,500об/хв протягом 5хв (4°C). Залишок промивали ресуспендуванням в 3мл буфера (Tris-HCl 10мМ, рН 7,4), гомогенізували за допомогою гомогенізатора Potter S, 10 разів струшували при 600об/хв і центрифугували при 48,000об/хв протягом 20хв (4°C). Залишок ресуспендували в 8мл мембранного буфера (Tris-HCl 25мМ, NaCl 120мМ, KCl 5мМ, KH₂PO₄ 1,2мМ, CaCl₂ 2,5мМ, MgSO₄ 1,2мМ, БСА 0,15мг/мл, 0,5мг/мл бацитрацину, рН 7,4) і повторно гомогенізували за допомогою Potter S, 10 разів струшували при 600об/хв. Концентрація білка при інкубації становила 40мкг/мл. Радіолігандом був [¹²⁵I]-PPY (100пМ) у загальному інкубаційному об'ємі 200мкл. Після інкубування при 25°C протягом 2год реакцію зупиняли додаванням 5мл льодяного буфера (Tris-HCl 25мМ, NaCl 120мМ, KCl 5мМ, KH₂PO₄ 1,2мМ, CaCl₂ 2,5мМ, MgSO₄ 1,2мМ, рН 7,4) і здійснювали швидко фільтрацію в Harvester Brandell Cell, використовуючи фільтри (Schleicher & Schuell GF 3362), попередньо оброблені протягом двох годин 0,5% поліетиленіміном. Фільтри промивали один раз 5 мл льодяного буфера. Фільтри переносили в пластикові посудини для сцинтиляції й додавали 5мл сцинтиляційної суміші Ecoscint H. Кількість присутньої радіоактивності визначали на лічильнику Wallac Winspectral 1414. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 1мкМ рNPY. Аналіз на зв'язування проводили тричі.

Метод (III)

Зв'язування з нейропептидом Y₂

Експериментальний протокол відповідав методиці Y. Dumont й ін. як описано в [Y. Dumont, A. Fournier, S. St-Pierre, R. Quirion: Characterization of Neuropeptide Y Binding Sites in Rat Brain Preparations Using [¹²⁵I][Leu³¹, Pro³⁴]Peptide YY and [¹²⁵I]Peptide YY₃₋₃₆ as Selective Y₁ й Y₂ Radioligands, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, 272, 673-680, з невеликими модифікаціями]. Вказане джерело наведене тут як посилання й становить частину

розкриття.

Самців щурів Wistar умертвляли обезголюванням, їх мозок швидко витягали й вирізували гіпокампус. Гомогенізацію здійснювали в холодних умовах у буфері: 120мМ NaCl, 4,7мМ KCl, 2,2мМ CaCl₂, 1,2мМ KH₂PO₄, 1,2мМ MgSO₄, 25мМ NaHCO₃, 5,5мМ глюкози, рН 7,4, за допомогою гомогенізатора Ultra-Turrax протягом 15 секунд при 13,500об/хв. Співвідношення між вагою сирової тканини й об'ємом буфера - десятикратне. Мембрани центрифугували протягом 10хв при 48,000об/хв. Супернатант відокремлювали й залишок промивали, ресуспендували й центрифугували ще два рази. Кінцеве ресуспендування мембран здійснювали в буфері: 120мМ NaCl, 4,7мМ KCl, 2,2мМ CaCl₂, 1,2мМ KH₂PO₄, 1,2мМ MgSO₄, 25мМ NaHCO₃, 5,5мМ глюкози, 0,1% БСА, 0,05% бацитрацину, рН 7,4, у співвідношенні 90мл/г сирової тканини. Використався радіоліганд [¹²⁵I]-PPY₃₋₃₆ у концентрації 28пМ. Інкубаційний об'єм: 500мкл. Інкубацію здійснювали при 25°C протягом 150 хвилин і закінчували швидкою фільтрацією в Harvester Brandel Cell через фільтр зі скловолокна від Schleicher & Schuell GF 3362, попередньо обробленого 0,5% розчином поліетиленіміну. Фільтри три рази промивали на холоді 3мл тим же буфером, який використовується при гомогенізації. Фільтри переносили в посудину й додавали 5мл рідкої сцинтиляційної суміші Ecoscint H у кожную посудину. Посудини залишали в стійкому положенні на декілька годин перед підрахуванням на сцинтиляційному лічильнику Wallac Winspectral 1414. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 1мкМ рNPY (пейропептид Y свині). Аналіз проводили тричі.

Моделі поведінки (вимірювання споживання їжі)

В обох тестах використовували щурів (самці W, 200-270г, отримані від Harlan, S.). Щурам забезпечували сприятливі умови для тварин протягом принаймні 5 днів перед початком будь-якої експериментальної процедури. Протягом цього періоду тварин поселали в групах з п'яти тварин у напівпрозорі камери й забезпечували їжею й водою. Принаймні за 24 години перед тестами тварини адаптували до одиночного проживання.

Нічне годування:

Споживання їжі вимірювали в домашніх камерах для зниження неспецифічних стресових впливів на споживання їжі, які виникають внаслідок зміни умов утримання. Давали їжу й воду. Безпосередньо перед вимірюванням світла щурів зважували, рандомізували й вводили речовину (орально або внутрішньочеревинно), плацебо або вибрані сполуки бензоксазину загальної формули (I). Потім щурів повертали в камери й вимірювали кількість їжі, яка залишена на верхній кришці. Їжу, яка залишилася, і вагу тварини вимірювали на наступний ранок.

Вказані вище способи описані в [Ants Kask й ін., European Journal of Pharmacology 414 (2001) 215-224 й Turnbull й ін., Diabetes, Vol. 51, August 2002, які наведені тут як посилання й становлять частину розкриття].

Дії вибраних сполук на споживання їжі в щурів, які піддавалися голодуванню:

Щурів піддавали голодуванню протягом 23 годин у клітинах і після цього періоду вводили речовину (орально або внутрішньоочеревино), плацебо або вибрані сполуки бензоксазину загальної формули (I). Через одну годину попередньо зважену їжу залишали на верхній кришці й вимірювали сумарне споживання їжі через 1, 2, 4 та 6 годин.

Методи описані в [Ants Kask й ін., *European Journal of Pharmacology* 414 (2001) 215-224 й Turnbull й ін., *Diabetes*, Vol. 51, August 2002, які наведені тут як посилання й становлять частину розкриття].

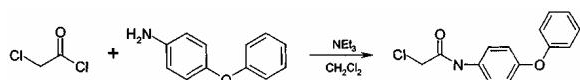
Наступні приклади вказані для ілюстрації даного винаходу, але вони не повинні обмежувати обсяг даного винаходу.

Приклади

Проміжні сполуки загальних формул (IV) і (V) одержували звичайними способами органічної хімії, відомими середньому фахівцю в даній галузі. Одержання деяких проміжних сполук загальних формул (IV) і (V) показано нижче:

Приклад А:

Синтез сполуки загальної формули (IV)
2-хлор-N-(4-феноксифеніл)ацетамід



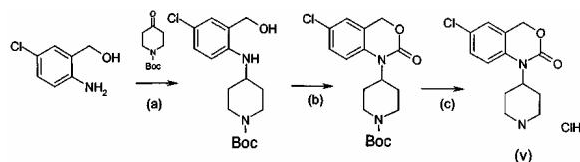
До розчину 4-феноксіаніліну (1,85г, 10ммоль) і триетиламіну (2,07мл, 15ммоль) в 25мл сухого дихлорметану додавали порціонно розчин хлорацетилхлориду (1,18г, 10,5ммоль) в 10мл сухого дихлорметану. Отриману реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після цього вказану реакційну суміш промивали 2×30мл НСІ (2N) 1×30мл води, висушували над сульфатом натрію й розчинник упарювали. Одержували 2,48г (Вихід 95%) 2-хлор-N-(4-феноксифеніл)ацетаміду.

ІЧ cm^{-1} (KBr): 3270, 1660, 1506, 1490, 1236, 843, 752, 691.

Приклад Б:

Синтез сполуки загальної формули (V)

Одержання 6-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону гідрохлориду



а) 1-(трет-Бутилоксикарбоніл)-4-[4-хлор-(2-гідроксиметилфеніламін)]піперидин

а) Розчин 1-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-піперидинону (20г, 0,10моль), 2-аміно-5-хлорбензилового спирту (17,34г, 0,11моль) і оцтової кислоти (14мл, 0,22моль) у сухому толуолі (500мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником з видаленням води за допомогою азеотропної дистиляції з пасткою Діна-Старка, протягом 6 годин. Суміш потім охолоджували й концентрували у вакуумі до половини об'єму. До отриманого розчину додавали NaBH_3CN (20г,

0,32моль) і сухий ТГФ (300мл). Потім протягом однієї години прикапували оцтову кислоту (10мл, 0,17моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш концентрували у вакуумі й залишок розчиняли в етилацетаті (750мл), промивали насиченим розчином NaHCO_3 (4×250мл) і насиченим розчином NaCl (250мл), висушували й упарювали досуха. Залишок очищали прискореною хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат:петролейний ефір (1:3). Потрібний продукт одержували у вигляді масла (32,7г, 96%).

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,32 (d, $J=11,2\text{Hz}$, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,92 (d, $J=11,2\text{Hz}$, 2H), 2,92 (t, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,88 (d, $J=13,7\text{Hz}$, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 6,52 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H).

б) 1-(1-трет-Бутилоксикарбоніл-4-піперидиніл)-6-хлор-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он

До розчину 1-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-[(4-хлор-(2-гідроксиметил)феніламін)]піперидину (27,0г, 79ммоль) у сухому ТГФ (250мл), охолодженому до 0°C , додавали N, N-діізопропілетиламін (DIEA) (43мл, 0,25моль) і трифосген (8,65г, 29,2ммоль). Реакцію перемішували при 0°C протягом 1год і при кімнатній температурі протягом 72год. Додавали етиловий ефір і суміш охолоджували при 0°C протягом 3год і потім відфільтровували гідрохлорид DIEA. Відфільтрований розчин упарювали досуха й залишок розчиняли в етилацетаті (750мл), промивали 5% розчином лимонної кислоти (2×500мл), водою (250мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×500мл). Етилацетатний розчин висушували (MgSO_4), відфільтровували й упарювали при зниженому тиску. Залишок перенесли в киплячий етиловий ефір до розчинення всього твердої речовини й потім охолоджували протягом ночі, одержуючи потрібну сполуку в кристалічній формі (28,9г, 67%).

Температура плавлення: $177-179^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,46 (s, 9H), 1,79 (d, $J=10,1\text{Hz}$, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,98 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,13 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,28 (dd, $J=8,7\text{Hz}$, $J=2,4\text{Hz}$, 1H).

в) 6-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону гідрохлорид

Розчин 1-[(1-трет-бутилоксикарбоніл)-4-піперидиніл]-6-хлор-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону (24г, 65ммоль) в етилацетаті (500мл) охолоджували до 0°C . Потім додавали 5M розчин соляної кислоти в етиловому ефірі (500мл) і отриману суміш перемішували при 0°C протягом 4год. Отриманий осад збирали фільтрацією, промивали ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи потрібний продукт у вигляді твердої речовини (16,95г, 97%).

Температура плавлення: $254-257^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (CD_3OD): 2,13 (d, $J=12,2\text{Hz}$, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,53 (d, $J=12,8\text{Hz}$, 2H), 4,24 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,41 (dd, $J=8,8\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$, 1H).

Деякі заміщені сполуки 3,1-бензоксазин-2-ону одержували за допомогою відповідно заміщених бензилових спиртів відновленням відповідно заміщених антранілових кислот за допомогою літіялюмогідриду й інших відомих відновників способа-

ми, добре відомими середньому фахівцю в даній галузі техніки (див. схему 2), наприклад, 6-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 7-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 8-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 5-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 6-фтор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 8-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 5-метил-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 7-фтор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 5-фтор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 6-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 5-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 7-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он, 8-хлор-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он й інших. Реакція відповідних сполук 5-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону, 8-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону й 6-метокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону звичайними способами, наприклад, з BBr_3 в інертному органічному розчиннику, приводила до одержання відповідно сполук 5-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону, 8-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону й 6-гідрокси-1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону. Незаміщений бензоксазин-2-он 1-(піперидин-4-іл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-он одержували відповідно до способу, описаного в [J. Med. Chem. 1995, 38, 4634 й J. Med. Chem. 1998, 41, 2146, які наведені тут як посилання й становлять частину розкриття].

Заміщені антранілові кислоти відновлювали звичайними способами, відомими середньому фахівцю в даній галузі техніки, наприклад, використовуючи LiAlH_4 як відновний агент у безводному ТГФ в атмосфері інертного газу, наприклад, аргону або азоту. Цей спосіб є дуже ефективним й у більшості випадків одержували відповідні 2-амінобензилспирти з дуже хорошими виходами.

Загальна інструкція для відновлення заміщених антранілових кислот: У тригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою й отвором для газоподібного азоту, поміщали 100мл безводного ТГФ й 116,6ммоль LiAlH_4 й отриману суспензію охолоджували до 0°C . Після додавання 58,3ммоль відповідної заміщеної антранілової кислоти в 150мл безводного ТГФ, отриману реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували біля однієї години. При охолодженні до 0°C до суміші обережно додавали 4,7мл води, 4,7мл NaOH 15%ваг., і потім 14мл води. Отриману суспензію відфільтровували й промивали етилацетатом.

Органічну фазу промивали водою, висушували й розчинник упарювали. У більшості випадків отриманий продукт може використовуватися без додаткового очищення.

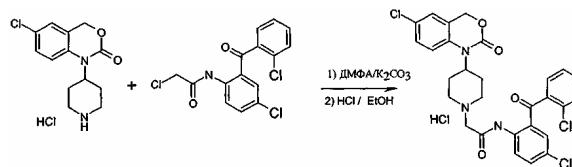
Приклад 1:

Одержання 1-{1-[N-(9-оксо-9Н-фтор-2-ил)амінокарбонілметил]-4-(піперидиніл)}-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазин-2-ону гідрохлориду.

Суміш 1-(4-піперидиніл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазинону гідрохлориду (2,68г, 10ммоль), N-(9-оксо-9Н-фтор-2-ил)-2-хлорацетаміду (2,99г, 11ммоль) і K_2CO_3 (5,53г, 40ммоль) у ДМФА (40мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали H_2O (100мл) і отриманий осад збирали фільтрацією. Тверду речовину розчиняли в гарячому етилацетаті, промивали водою, декантували, висушували й упарювали досуха, pH залишку, розчиненого в EtOH, доводили до pH=3 за допомогою 1М розчину соляної кислоти в EtOH й відфільтровували з одержанням потрібного гідрохлориду в кристалічній формі (3,73г, 74%).

Приклад 104:

Одержання N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетаміду гідрохлориду



Суміш 1-(4-піперидиніл)-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазинону гідрохлориду (161мг, 0,60ммоль), 2-(2-хлорацетамід)-2',5'-дихлорбензофенону (226мг, 0,66ммоль) і K_2CO_3 (330мг, 2,40ммоль) у ДМФА (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього додавали H_2O (15мл) і отриманий осад відокремлювали фільтрацією. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті, промивали водою, висушували й розчинник упарювали. Отриманий у такий спосіб залишок розчиняли в етанолі й при додаванні 0,22мл 2,8М розчину соляної кислоти в абс. етанолі гідрохлоридна сіль кристалізувалася, кристали відфільтровували й висушували. Одержували 209мг білої твердої речовини (Вихід 61%).












ІЧ (cm^{-1}) KBr: 3398, 2860, 1702, 1493, 1295, 1246, 1202, 1042, 946, 758.










^1H -ЯМР: 1,9 (d, $J=12,9\text{Hz}$, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 3,5 (d, $J=11,2\text{Hz}$, 2H) 4,0 (s, 2H) 4,2 (m, 1H) 5,0 (s, 2H) 7,3 (m, 4H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (dd, $J=8,5$, 2,4Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H) 10,2 (s, 1H) 10,9 (s, 1H) (DMSO-d_6).

Температура плавлення: $201-204^\circ\text{C}$

Температури плавлення й дані спектроскопії для ідентифікації деяких із сполук-похідних бензоксазинону загальної формули (I), отриманих аналогічно до способів, описаних у Прикладах 1 й 104, показані в наступних таблицях:

















У сполуках відповідно до прикладів 1-100 три замісники R^1 , R^2 , R^3 й R^4 , а також замісники R^5 - R^9 усі являють собою H. Так, загальна формула (I) може бути представлена в спрощеній формі (Ia), вказаній нижче, де R^x означає відповідний замісник R^1 - R^4 .

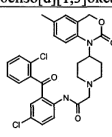
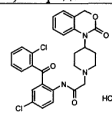
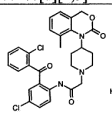
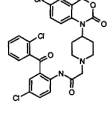
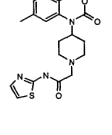
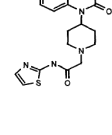
Pip	R ⁵	A	R ¹⁰	R ¹¹	Clas	t_m (°C)	η cm ³	¹ H-RMP (300 MHz) δ (ppm)(nmms)
1	H	CH ₂	H		HCl	276-280	7241, 1696, 1608, 1560, 1463, 1391, 1289, 1259, 1206, 739	2.90 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.90 (m, J = 12.6 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.66 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.48 (m, J = 7.0 Hz), 7.76 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 11.36 (s, 1H) (JMCO-4)
2	H	CH ₂	H		---	192-194	1704, 1611, 1551, 1293, 1205, 768	1.74 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m), 2.91 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.87 (m), 4.12 (m), 4.21 (H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (m), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H) (JMCO-4)
3	H	CH ₂	H		HCl	>275	1433, 1705, 1669, 1557, 1467, 1451, 1297, 1253, 1111, 769	2.02 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.91 (m, J = 12.6 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.67 (s, J = 9.9 Hz, 2H), 4.26 (m, 3H), 5.16 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (m), 7.64 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.46 (s, 1H) (JMCO-4)
4	H	CH ₂	H		---	133-137	1373, 1421, 1400, 1316, 1299, 1282, 1045, 757, 697	1.73 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.36 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62 (s, J = 11.7 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.87 (m, J = 11.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 10.18 (s, 1H) (JMCO-4)
5	H	CH ₂	H		HCl	238-243	1457, 1685, 1601, 1280, 1034, 700	2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.91 (m, J = 12.6 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.26 (m, 3H), 5.16 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.81 (m), 4.03 (s, 1H), 11.51 (s, 1H) (JMCO-4)
6	H	CH ₂	H		HCl	260-264	1400, 1710, 1671, 1594, 1549, 1391, 1260, 1204, 1043, 770	1.94 (m), 4.41, 2.52 (m, 2H), 2.91 (m), 4.31, 3.41 (H), 3.68 (m, J = 10.4 Hz, 2H), 4.25 (m), 5.03, 5.16 (m), 7.31, 7.14 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (m), 7.58 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 11.15 (s, 1H) (JMCO-4)
7	H	CH ₂	H		HCl	270-273	1710, 1698, 1600, 1541, 1466, 1391, 1292, 1267, 1201, 737	2.03 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.90 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (m), 3.70 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.29 (m), 4.41 (H), 4.40 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.61 (m), 4.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 10.96 (s, 1H) (JMCO-4)
8	H	CH ₂	H		HCl	214-218	1447, 1686, 1609, 1592, 1298, 1208, 1043, 721	2.00 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.89 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 3.33 (m), 3.64 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.13 (m), 7.17 (m), 7.34 (m), 7.54 (m), 4.41 (H), 7.71 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.99 (s, 1H) (JMCO-4)
9	H	CH ₂	H		---	206-209	1327, 1720, 1660, 1592, 1514, 1283, 1206, 1045, 768, 753	1.73 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.36 (m, J = 11.0 Hz, 2H), 2.91 (m), 4.41, 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.05 (m), 3.21 (s, 2H), 3.86 (m, J = 11.5 (s, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 10.14 (s, 1H) (JMCO-4)
10	H	CH ₂	H		HCl	272-277	1463, 1705, 1595, 1555, 1390, 1244, 1256, 1204, 1044, 771	2.00 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.90 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.07 (m), 3.41 (m), 2H), 3.63 (m), 4.25 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.12 (m), 7.13 (m), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 11.48 (s, 1H) (JMCO-4)
11	H	CH ₂	H		HCl	230-231	2949, 1701, 1667, 1558, 1496, 1394, 1292, 1206, 1044, 771	1.99 (m), 4.41, 2.83

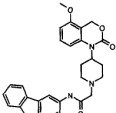
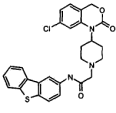
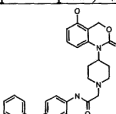
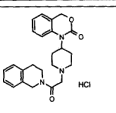
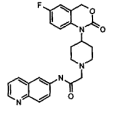
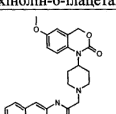
Pir	R ^A	A	R ^B	R ¹¹	Clas	t _m (°C)	Y (%)	¹ H-NMR (300 MHz, δ) (ppm)
18	H	CH ₂	H		HCl	246-250	3248, 2966, 1683, 1608, 1493, 1296, 1040, 771, 745	1.28 (s, J = 6.8 Hz, 3H), 2.00 (s, J = 11.9 Hz, 3H), 2.93 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.69 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.28 (m, 3H), 4.41 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 5.18 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 8.05 (s, J = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 11.72 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 12.25 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.37 (s, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.17 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
19	6-CH ₃	CH ₂	H		—	237-239	1706, 1611, 1596, 1038, 1292, 1214	1.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (q, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
20	6-CH ₃	CH ₂	H		HCl	250-252	3411, 1707, 1683, 1608, 1551, 1296, 1252, 1111	1.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (q, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
21	6-CH ₃	CH ₂	H		HCl	247-252	1683, 1492, 1460, 1299, 1225	1.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (q, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
22	6-CH ₃	CH ₂	H		—	155-157	2923, 2040, 1711, 1515, 1294, 1217, 1046	1.29 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 1.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.80 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.26 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.33 (s, 1H), 11.11 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
23	6-CH ₃	CH ₂	H		HCl	242-246	3432, 2925, 1711, 1691, 1507, 1293, 1218, 1039, 827, 767	1.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (q, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
24	6-CH ₃	CH ₂	H		HCl	240-244	3432, 2925, 1702, 1598, 1539, 1314, 1281, 1039, 700	1.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (q, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
25	H	CH ₂	H		HCl	191-193	3425, 3048, 1709, 1686, 1607, 1496, 1298, 1040, 771, 750	1.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (q, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) (DMCO-d ₄)
26	H	CH ₂	H		HCl	280-282	3466, 3078, 1679, 1591, 1351, 1332, 1293, 1201, 917, 725	2.03 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.93 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.56 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.

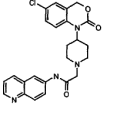
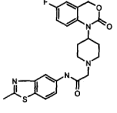
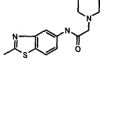
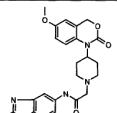
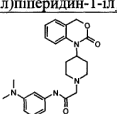
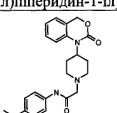

Пр.	R ^X	A	R ¹⁰	R ¹¹	Слн.	t _м (°C)	Y cm ⁻¹	¹ H-RMP (300 MHz), δ (ppm)
38	H	CH ₃	H		HCl	>225 (dec.)	3406, 3059, 1602, 1604, 1461, 1395, 1205, 1042, 769, 739	2.01 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.66 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.29 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.92 (broad, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.55 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.17 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
39	6-Cl	CH ₃	H		HCl	219-222	2422, 2045, 1701, 1559, 1491, 1295, 1200, 1042	2.01 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.66 (d, J=9.8 Hz, 2H), 4.27 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.86 (broad, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 11.17 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
40	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	229-232	3449, 2976, 1710, 1685, 1490, 1384, 1326, 1225, 953, 745	1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.13 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.64 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.41 (d, J=7.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 8.05 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 11.09 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
41	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	264-274	3449, 2990, 1703, 1610, 1556, 1327, 1119, 1065, 952, 844	2.1 (d, J=12.7 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.8 (t, J=11.5 Hz, 1H), 4.1 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.7 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.8 (t, 2H), 10.2 (s, 1H), 11.1 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
46	H	CH ₃	H		HCl	232-239	3190, 1696, 1599, 1556, 951, 773, 726, 694	2.1 (d, J=13.7 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.6 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.7 (m, 1H), 10.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
47	H	CH ₃	H		HCl	276-284	3407, 3055, 1708, 1610, 1555, 1324, 1115, 1065, 948, 845	2.0 (d, J=13.9 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=12.2 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.9 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
44	6-Cl	CH ₃	H		HCl	265-277	3401, 2494, 1712, 1696, 1602, 1559, 1259, 1041, 966, 760	2.0 (d, J=13.9 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=12.2 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
45	6-Cl	CH ₃	H		HCl	284-285	2593, 2000, 1707, 1611, 1557, 1325, 1112, 1064, 949, 845	2.0 (d, J=12.9 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=12.0 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
46	H	CH ₃	H		HCl	262-272	3405, 3068, 1707, 1609, 1557, 1259, 1043, 947, 761	2.0 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.7 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.6 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.7 (m, 1H), 10.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
47	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	245-253	3277, 2991, 1726, 1681, 1597, 1541, 1492, 1280, 1255, 1201	2.1 (d, J=13.2 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
48	H	CH ₃	H		HCl	268-282	3401, 2992, 1727, 1708, 1600, 1558, 1391, 1042, 950, 842	2.0 (d, J=12.7 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (d, J=11.5 Hz, 2H), 4.3 (m, 3H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (m, 4H), 10.2 (s, 1H), 11.1 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
49	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	229-232	3448, 2978, 1723, 1707, 1600, 1541, 1492, 1280, 1035, 950, 839	2.1 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.4 Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.1 (s, 1H), 11.1 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
50	6-Cl	CH ₃	H		HCl	274-278	3414, 2986, 1721, 1721, 1602, 1541, 1313, 1200, 1040, 842	2.0 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.7 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.8 (s, 4H), 10.2 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
51	H	CH ₃	H		HCl	>280	3448, 3044, 1708, 1600, 1557, 1261, 1043, 948, 842, 771	2.0 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.4 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.8 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
52	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	162-167	3414, 3039, 1710, 1691, 1556, 1487, 1328	2.1 (d, J=13.0 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.1 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.2 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.6 (d, J=8.9 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
53	6-Cl	CH ₃	H		HCl	244-286	3579, 3475, 2992, 1717, 1667, 1600, 1545, 1261, 1041, 948	2.0 (d, J=13.7 Hz, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (d, J=11.9 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.7 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.0 (d, J=8.6 Hz, 2H), 10.2 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
54	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	>280	3422, 2967, 1701, 1676, 1590, 1497, 1256, 950, 835, 773	2.1 (d, J=14.5 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.8 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.8 (s, J=11.4 Hz, 1H), 4.1 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.9 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
55	6-Cl	CH ₃	H		HCl	262-267	2990, 1714, 1560, 1488, 1231, 1039, 906, 871, 751	2.0 (d, J=13.2 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.4 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
56	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	217	3423, 2894, 1701, 1649, 1597, 1541, 1281, 1033, 925, 857	2.1 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.4 Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
57	6-Cl	CH ₃	H		HCl	256-259	3449, 3051, 1708, 1599, 1541, 1315, 1203, 1041, 949, 742	2.0 (d, J=13.2 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.9 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
58	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	146-148	3177, 3045, 1701, 1595, 1492, 1215, 1046, 966, 808	1.9 (d, J=13.7 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
59	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	169-173	3302, 3068, 1730, 1706, 1609, 1508, 1329, 1114, 1067, 846	1.9 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
60	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	154-157	3550, 2799, 1697, 1601, 1522, 1447, 1213, 1047, 817, 744	1.9 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.8 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
61	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	249-253	3449, 2922, 1689, 1695, 1611, 1550, 1257, 1037, 952, 832	1.3 (m, 4H), 1.7 (m, 6H), 2.1 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.6 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.0 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 3H), 7.4 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.6 (m, 2H), 10.0 (s, 1H), 10.4 (s, 1H) (DMCO-d ₆)

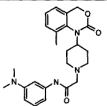
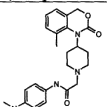
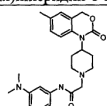
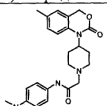
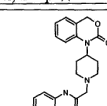
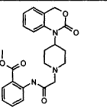
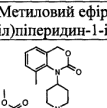
Пр.	R ^X	A	R ¹⁰	R ¹¹	Слн.	t _м (°C)	Y cm ⁻¹	¹ H-RMP (300 MHz), δ (ppm)
62	6-Cl	CH ₃	H		HCl	249-256	2929, 1692, 1607, 1547, 1293, 1201, 1043, 830	1.3 (m, 4H), 1.7 (m, 6H), 2.0 (d, J=15.7 Hz, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.6 (d, J=10.3 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (s, 2H), 7.6 (m, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
63	H	CH ₃	H		HCl	211-216	3260, 3058, 1681, 1610, 1296, 1056, 954, 772	1.9 (d, J=13.7 Hz, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.8 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
64	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	168-176	3413, 2961, 1686, 1606, 1282, 1033, 951, 775	2.0 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
65	6-Cl	CH ₃	H		HCl	167-178	3259, 1686, 1491, 1299, 1205, 1041, 956, 770	1.9 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
Пр.	R ^X	A	R ¹⁰	R ¹¹	Слн.	t _м (°C)	Y cm ⁻¹	¹ H-RMP (300 MHz), δ (ppm)
66	6-CH ₃	CH ₃	H		-	167-170	3448, 2938, 1702, 1634, 1509, 1445, 1156, 1045	1.8 (d, J=9.3 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.6 (d, J=12.6 Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (s, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
67	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	234-237	3148, 2970, 2449, 1691, 1541, 1307, 1233, 1038	2.0 (d, J=14.1 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.2 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
68	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	273-277	2927, 1705, 1666, 1594, 1595, 1508, 1267, 1117, 946, 835	2.0 (d, J=13.2 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.2 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
69	H	CH ₃	H		HCl	270-273	2927, 1705, 1666, 1594, 1595, 1508, 1267, 1117, 946, 835	2.0 (d, J=13.2 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.2 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
Пр.	R ^X	A	R ¹⁰	R ¹¹	Слн.	t _м (°C)	Y cm ⁻¹	¹ H-RMP (300 MHz), δ (ppm)
70	6-Cl	CH ₃	H		HCl	>300 (dec)	2999, 1707, 1603, 1561, 1490, 1463, 1298, 1200	2.0 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (d, 2H), 4.3 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.4 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
71	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	281-285	2985, 1701, 1604, 1561, 1466, 1300, 1242	2.0 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.2 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.4 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
72	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	>300 (dec)	3448, 1686, 1603, 1561, 1463, 1304, 1276	2.0 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=10.3 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.4 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
73	6-Cl	CH ₃	H		HCl	286-289	3423, 3000, 1707, 1603, 1561, 1467, 1384, 1260, 1201, 1041	2.0 (d, J=12.3 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.2 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 11.4 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
Пр.	R ^X	A	R ¹⁰	R ¹¹	Слн.	t _м (°C)	Y cm ⁻¹	¹ H-RMP (300 MHz), δ (ppm)
74	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	196-199	3392, 3045, 1665, 1560, 1458, 1299, 1217, 1040	2.0 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (d, 2H), 4.3 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.2 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
75	8-CH ₃	CH ₃	H		HCl	283-285	3260, 1688, 1618, 1563, 1467, 1384, 1309, 1280	2.1 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.8 (s, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (s, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
76	6-CH ₃	CH ₃	H		HCl	238-241	3399, 1693, 1618, 1559, 1458, 1217, 1041	2.0 (d, J=13.2 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (d, J=11.0 Hz, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 11.4 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
77	7-F	CH ₃	H		HCl	273	2922, 1719, 1691, 1609, 1512, 1387, 1200, 1042, 830	1.2 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.7 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.8 (s, 1H), 2.0 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 3.6 (d, J=10.6 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 11.4 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
Пр.	R ^X	A	R ¹⁰	R ¹¹	Слн.	t _м (°C)	Y cm ⁻¹	¹ H-RMP (300 MHz), δ (ppm)
78	5-F	CH ₃	H		HCl	266	1717, 1693, 1625, 1478, 1308, 1242, 1207, 1067, 781, 749	1.3 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.1 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.9 (d, J=10.7 Hz, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
79	6-OCH ₃	CH ₃	H		HCl	258	2944, 1673, 1503, 1491, 1283, 1229, 1208, 809, 739	1.3 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.0 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.9 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
80	7-CH ₃	CH ₃	H		HCl	263	2973, 1712, 1491, 1385, 1229, 1227, 1067, 809, 737	1.3 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.0 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.9 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
Пр.	R ^X	A	R ¹⁰	R ¹¹	Слн.	t _м (°C)	Y cm ⁻¹	¹ H-RMP (300 MHz), δ (ppm)
81	5-Cl	CH ₃	H		HCl	234	1692, 1580, 1462, 1301, 1242, 1047, 783	1.3 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.1 (d, J=11.1 Hz, 2H), 2.9 (d, J=10.3 Hz, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
82	5-F	CH ₃	H		HCl	237	2989, 1719, 1624, 1507, 1488, 1229, 1071, 779	2.0 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.9 (d, J=11.1 Hz, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
83	6-OCH ₃	CH ₃	H		-	223	3293, 1701, 1507, 1465, 1405, 1218, 1040	1.9 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) (DMCO-d ₆)
84	8-OCH ₃	CH ₃	H		-	88	1718, 1483, 1286, 1223, 1071, 1079, 1037	2.0 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) (DMCO-d ₆)

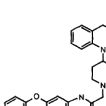
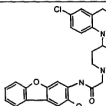
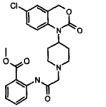
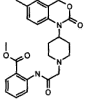
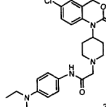
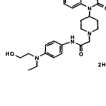

Пр.	R ²	A	R ¹⁰	R ¹¹	Сіль	t _м (°C)	¹ H см ⁻¹	¹ H-ЯМР (300 МГц), δ (розширення)
85	7-Cl	CH ₂	H		-	237	3270, 1719, 1676, 1604, 1508, 1483, 1195, 1048, 749	1,9 (d, J=12,1 Hz, 2 H) 2,5 (t, J=1,1 Hz, 2 H) 2,9 (qd, J=12,5, 4,0 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (s, 1 H) 7,1 (d, 2 H) 7,3 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,5 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,6 (m, 3 H) 8,0 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 8,4 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
86	6-F	CH ₂	H		-	237	3270, 1706, 1509, 1271, 1206, 1109, 1042, 764	1,9 (d, J=12,1 Hz, 2 H) 2,5 (t, J=11,6 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (t, J=11,9 Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (dd, J=9,6 Hz, 1 H) 7,0 (m, 1 H) 7,1 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,3 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,4 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,5 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,6 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 8,0 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
87	7-F	CH ₂	H		-	136	3399, 1719, 1618, 1509, 1199, 1042, 769	1,9 (d, J=12,1 Hz, 2 H) 2,5 (t, J=11,9 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (m, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (qd, J=12,1, 3,8 Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 5,6 (s, 1 H) 6,8 (m, 2 H) 7,1 (m, 1 H) 7,3 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (m, 3 H) 8,0 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
88	5-CH ₃	CH ₂	H		-	213	3247, 1701, 1476, 1245, 1204, 1033, 730	1,9 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 2,5 (t, J=11,9 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 2,9 (qd, J=12,3, 4,0 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (ddd, J=11,9, 8,1, 3,8 Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,2 (m, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (dd, J=7,6 Hz, 1 H) 8,1 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
Пр.	R ²	A	R ¹⁰	R ¹¹	Сіль	t _м (°C)	¹ H см ⁻¹	¹ H-ЯМР (300 МГц), δ (розширення)
89	5-F	CH ₂	H		-	195	3278, 1718, 1654, 1624, 1479, 1242, 1204, 1067, 772	1,9 (d, J=13,6 Hz, 2 H) 2,4 (m, 2 H) 2,9 (qd, J=12,3, 3,5 Hz, 2 H) 3,2 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,9 (m, 1 H) 5,2 (s, 2 H) 6,9 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 7,2 (ddd, J=8,0, 5,2, 3,0 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (ddd, J=8,2, 3,2, 1 H) 8,1 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
90	6-OCH ₃	CH ₂	H		-	135	3293, 1701, 1502, 1289, 1215, 1042, 802, 746, 726	1,9 (d, J=10,6 Hz, 2 H) 2,4 (t, J=11,1 Hz, 2 H) 2,9 (qd, J=12,5, 3,5 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,1 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,7 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,0 (d, J=9,1 Hz, 1 H) 7,2 (ddd, J=7,8, 5,6, 2,3 Hz, 1 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (ddd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,1 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,4 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
91	5-OCH ₃	CH ₂	H		-	100	2920, 1719, 1676, 1604, 1478, 1257, 1086, 772, 749	1,4 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,9 (d, J=12,1 Hz, 2 H) 2,4 (t, J=11,4 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,2 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,9 (m, 4 H) 4,4 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 6,7 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,7 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,2 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,3 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (ddd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,1 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,4 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
Пр.	R ²	A	R ¹⁰	R ¹¹	Сіль	t _м (°C)	¹ H см ⁻¹	¹ H-ЯМР (300 МГц), δ (розширення)
92	5-OCH ₃	CH ₂	H		-	73	2943, 1719, 1605, 1509, 1478, 1257, 1082, 772	1,9 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 2,4 (m, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (d, J=11,1 Hz, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 3,9 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,0 (m, 2 H) 7,0 (m, 4 H) 7,1 (m, 1 H) 7,3 (m, 3 H) 7,6 (m, 2 H) 9,1 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
93	7-CH ₃	CH ₂	H		-	136	3406, 2935, 1686, 1500, 1459, 1289, 1215, 1043, 737	1,9 (d, J=11,1 Hz, 2 H) 2,4 (m, 2 H) 2,9 (qd, J=12,4, 3,8 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 4 H) 5,1 (s, 2 H) 5,3 (s, 1 H) 6,7 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,0 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,2 (m, 1 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (ddd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,1 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,4 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
94	8-OCH ₃	CH ₂	H		-	143	3422, 1701, 1686, 1500, 1478, 1257, 1086, 768, 737	2,0 (d, J=9,6 Hz, 2 H) 2,3 (t, J=11,9 Hz, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,1 (d, J=11,1 Hz, 2 H) 3,1 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 3,9 (s, 3 H) 5,0 (s, 2 H) 5,6 (s, 1 H) 6,8 (m, J=7,1 Hz, 1 H) 6,9 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,1 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (ddd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 7,7 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
95	5-CH ₃	CH ₂	H		-	204	3330, 1719, 1685, 1526, 1482, 1193, 1041, 773	1,9 (d, J=12,1 Hz, 2 H) 2,5 (t, J=11,9 Hz, 2 H) 2,8 (qd, J=12,5, 3,5 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (qd, J=12,1, 3,8 Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (ddd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 7,7 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,4 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
Пр.	R ²	A	R ¹⁰	R ¹¹	Сіль	t _м (°C)	¹ H см ⁻¹	¹ H-ЯМР (300 МГц), δ (розширення)
96	7-CH ₃	CH ₂	H		-	199	1718, 1686, 1520, 1492, 1383, 1309, 1247, 1210, 1044	1,2 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,9 (d, J=10,6 Hz, 2 H) 2,4 (m, 5 H) 2,9 (qd, J=12,5, 4,0 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,0 (m, 3 H) 7,2 (m, 2 H) 7,5 (ddd, J=8,6 Hz, 2 H) 9,1 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
97	8-Cl	CH ₂	H		-	180	3280, 1735, 1663, 1527, 1494, 1460, 1225, 1183, 1041	2,1 (s, 2 H) 2,4 (t, J=10,9 Hz, 2 H) 2,9 (qd, J=12,4, 3,8 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,9 (qd, J=11,7, 3,8 Hz, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,2 (m, 1 H) 7,4 (m, 4 H) 7,6 (ddd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,1 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,4 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
98	8-OCH ₃	CH ₂	H		-	216	3422, 2080, 1491, 1510, 1492, 1388, 1287, 1252, 1088, 1029	1,2 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,2 (d, J=12,1 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,7 (d, J=11,1 Hz, 2 H) 3,8 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,0 (s, 3 H) 4,1 (m, 1 H) 4,2 (s, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 6,9 (m, 4 H) 7,1 (d, J=9,6 Hz, 2 H) 7,2 (m, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,6 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 10,2 (s, 1 H) 11,0 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d)
99	H	CH ₂	H		-	209-210	3356, 1715, 1686, 1608, 1498, 1467, 1389, 1291, 1204, 1043, 738	2,0 (d, J=9,7 Hz, 2 H) 2,3 (t, J=12,3 Hz, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 3,2 (d, J=11,0 Hz, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,9 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 5,6 (d, J=9,7 Hz, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,2 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,4 (m, 4 H) 7,7 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,8 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 8,0 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 8,3 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 9,7 (s, 1 H)
Пр.	R ²	A	R ¹⁰	R ¹¹	Сіль	t _м (°C)	¹ H см ⁻¹	¹ H-ЯМР (300 МГц), δ (розширення)
100	H	CH ₂	H		-	240-249	3292, 3041, 2638, 1700, 1597, 1204, 1041, 745	2,0 (d, J=13,4 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (d, J=11,2 Hz, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,3 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 5,7 (s, 1 H) 7,1 (m, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,3 (m, 4 H) 7,3 (m, 4 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 10,1 (s, 1 H) 10,6 (s, 1 H)

Пр. 101	N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.		1Н-ЯМР 1,8 (d, J=11,9 Hz, 2 H) 2,1 (s, 3 H) 2,5 (t, J=11,8 Hz, 2 H) 2,8 (m, 2 H) 3,1 (d, J=11,0 Hz, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 4,4 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 6,4 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,9 (s, 1 H) 7,5 (m, 6 H) 7,6 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,9 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 12,7 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d) ГЧ (KBr) 1705, 1648, 1561, 1500, 1284, 1220, 1093, 1041, 961, 821, 753 t _м : 228-232 °C
Пр. 102	N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід гідрохлорид.		1Н-ЯМР 2,0 (d, J=13,7 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,5 (m, 2 H) 4,1 (s, 2 H) 4,2 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (s, 1 H) 7,2 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 7,3 (s, 3 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (m, 3 H) 7,7 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 10,2 (s, 1 H) 11,0 (s, 1 H) (DMCO-d6) ГЧ (KBr) 3386, 1702, 1686, 1523, 1288, 1238, 1041, 960, 761 t _м : 175-184 °C
Пр. 103	N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід гідрохлорид.		1Н-ЯМР 2,1 (d, J=13,4 Hz, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 3,5 (m, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 4,0 (s, 2 H) 5,0 (s, 2 H) 7,0 (m, 2 H) 7,2 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 7,5 (m, 3 H) 7,6 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,8 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 10,1 (s, 1 H) 10,9 (s, 1 H) (DMCO-d6) ГЧ (KBr) 3398, 2864, 1701, 1670, 1477, 1288, 1236, 852, 748 t _м : 177-185 °C
Пр. 104	N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)феніл]-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід гідрохлорид.		1Н-ЯМР 1,9 (d, J=12,9 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 3,5 (d, J=11,2 Hz, 2 H) 4,0 (s, 2 H) 4,2 (m, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 7,3 (m, 4 H) 7,4 (m, 1 H) 7,5 (m, 2 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 7,8 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 10,2 (s, 1 H) 10,9 (s, 1 H) (DMCO-d6) ГЧ (KBr) 3398, 2860, 1702, 1675, 1493, 1295, 1246, 1202, 1042, 946, 758 t _м : 201-204 °C
Пр. 105	2-[4-(7-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід.		1Н-ЯМР 1,9 (d, J=12,6 Hz, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,5 (m, 2 H) 2,9 (m, J=12,5, 4,0 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,9 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,0 (m, 3 H) 7,2 (m, 2 H) 7,5 (ddd, J=8,6 Hz, 2 H) 9,1 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d) ГЧ (KBr) 2920, 1718, 1618, 1528, 1458, 1383, 1294, 1208, 1143, 1045 t _м : 193 °C
Пр. 106	2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід.		1Н-ЯМР 1,9 (d, J=13,6 Hz, 2 H) 2,5 (td, J=12,1, 2,0 Hz, 2 H) 2,8 (qd, J=12,6, 3,8 Hz, 2 H) 3,1 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,9 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,0 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,5 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 10,3 (s, 1 H) (CDCl ₃ -d) ГЧ (KBr) 2935, 1701, 1528, 1500, 1458, 1271, 1207, 1145, 1045, 730 t _м : 67°C
Пр. 107	N-дибензотіофен-2-іл-2-[4-(5-метоксн-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.		

		<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H) 2,4 (m, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 3,1 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 4 H) 5,2 (s, 2 H) 6,7 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,3 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,5 (m, 2 H) 7,6 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,2 (m, 1 H) 8,6 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 9,3 (s, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 2935, 1719, 1605, 1509, 1477, 1257, 1141, 1084, 766, 733 $t_{\text{мн}}$: 210 °C</p>
Пр. 108	2-[4-(7-хлор-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-дибензотіофен-2-ілацетамід 	<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=11,1$ Hz, 2 H) 2,5 (t, $J=11,1$ Hz, 2 H) 2,9 (qd, $J=12,4, 3,8$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (ddd, $J=12,1, 8,1, 4,0$ Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,5 (dd, $J=6,1, 3,0$ Hz, 2 H) 7,6 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H) 8,2 (dd, $J=5,8, 3,3$ Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 3300, 1718, 1682, 1509, 1472, 1431, 1293, 1199, 1043, 806, 760, 726 $t_{\text{мн}}$: 236 °C</p>
Пр. 109	2-[4-(5-гідрокси-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід 	<p>1H-ЯМР 2,1 (m, 2 H) 3,0 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H) 3,5 (m, 2 H) 3,7 (d, $J=10,1$ Hz, 2 H) 4,2 (s, 2 H) 4,3 (m, 1 H) 5,2 (s, 2 H) 6,7 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,1 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,1 (d, $J=9,1$ Hz, 2 H) 7,2 (m, 2 H) 7,5 (t, $J=8,1$ Hz, 2 H) 7,7 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 10,2 (s, 1 H) 10,2 (s, 1 H) 10,9 (s, 1 H) (DMCO-d6)</p> <p>ІЧ (KBr) 3192, 1701, 1609, 1560, 1508, 1476, 1229, 1071, 954, 779, 696 $t_{\text{мн}}$: 256 °C</p>
Пр. 110	1-{1-[2-(3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[д][1,3]оксазин-2-ону гідрохлорид	
		<p>1H-ЯМР 2,0 (d, $J=12,7$ Hz, 2 H) 2,8 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H) 2,9 (m, 3 H) 3,3 (m, 2 H) 3,6 (m, 3 H) 3,7 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H) 4,3 (m, 1 H) 4,4 (s, 2 H) 4,6 (m, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 7,1 (t, $J=7,4$ Hz, 1 H) 7,2 (m, 4 H) 7,3 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 10,0 (s, 1 H) (DMCO-d6)</p> <p>ІЧ (KBr) 3048, 2878, 1687, 1658, 1606, 1464, 1397, 1043, 771 $t_{\text{мн}}$: 226-230 °C</p>
Пр. 111	2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід 	<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H) 2,5 (t, $J=11,1$ Hz, 2 H) 2,9 (qd, $J=12,5, 4,0$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (dd, $J=7,6, 2,5$ Hz, 1 H) 7,0 (m, 2 H) 7,4 (dd, $J=8,1, 4,0$ Hz, 1 H) 7,8 (dd, $J=8,8, 2,3$ Hz, 1 H) 8,1 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 8,1 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,3 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 8,8 (m, 1 H) 9,4 (s, 1 H). (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 1701, 1500, 1458, 1272, 1205, 1044, 768 $t_{\text{мн}}$: 84 °C</p>
Пр. 112	2-[4-(6-метоксн-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід 	<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H) 2,5 (m, 2 H) 2,9 (qd, $J=12,5, 4,0$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 4 H) 5,1 (s, 2 H) 6,7 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,0 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 7,4 (dd, $J=8,3, 4,3$ Hz, 1 H) 7,8 (dd, $J=9,1, 2,0$ Hz, 1 H) 8,1 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 8,1 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 8,4 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 8,8 (m, 1 H) 9,4 (s, 1 H). (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 3385, 1701, 1560, 1501, 1459, 1278, 1215, 1042 $t_{\text{мн}}$: 73 °C</p>
Пр. 113	2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-хінолін-6-ілацетамід	

		<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=10,1$ Hz, 2 H) 2,5 (m, 2 H) 2,9 (qd, $J=12,5, 4,0$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 3,3 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (s, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,4 (dd, $J=8,6, 4,0$ Hz, 1 H) 7,8 (dd, $J=9,1, 2,5$ Hz, 1 H) 8,1 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 8,2 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,4 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 8,8 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 9,4 (s, 1 H). (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 3410, 1718, 1604, 1527, 1497, 1379, 1199, 1043 $t_{\text{мн}}$: 87 °C</p>
Пр. 114	2-[4-(6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід 	<p>1H-ЯМР 1,9 (dd, $J=12,4, 1,8$ Hz, 2 H) 2,4 (td, $J=12,1, 2,0$ Hz, 2 H) 2,8 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (qd, $J=12,1, 3,8$ Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,9 (dd, $J=7,6, 2,5$ Hz, 1 H) 7,0 (m, 2 H) 7,5 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1 H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,3 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 9,3 (s, 1 H). (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 1701, 1501, 1459, 1271, 1206, 1045 $t_{\text{мн}}$: 99 °C</p>
Пр. 115	2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід 	<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 2,5 (td, $J=12,1, 2,5$ Hz, 2 H) 2,8 (s, 3 H) 2,9 (qd, $J=12,5, 4,0$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,0 (s, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,5 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1 H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H). (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 1718, 1605, 1509, 1465, 1379, 1292, 1200, 1043 $t_{\text{мн}}$: -97 °C</p>
Пр. 116	2-[4-(6-метоксн-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(2-метилбензотіазол-5-іл)ацетамід	
		<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=11,6$ Hz, 2 H) 2,5 (m, 2 H) 2,8 (s, 3 H) 2,9 (qd, $J=12,5, 4,3$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,1$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,7 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,0 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 7,6 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1 H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,3 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 9,3 (s, 1 H). (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 1701, 1505, 1464, 1279, 1214, 1043 $t_{\text{мн}}$: 91 °C</p>
Пр. 117	N-(3-Диметиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід 	<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H) 2,4 (t, $J=11,8$ Hz, 2 H) 2,9 (tq, $J=12,4, 3,9$ Hz, 2 H) 3,0 (s, 6 H) 3,1 (d, $J=11,7$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,5 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1 H) 6,9 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,1 (m, 5 H) 7,4 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H) 9,0 (s, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 3410, 2913, 1719, 1686, 1528, 1498, 1466, 1287, 1203, 1048, 764 $t_{\text{мн}}$: 148-153 °C</p>
Пр. 118	N-(4-Диметиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід 	<p>1H-ЯМР 1,9 (d, $J=13,7$ Hz, 2 H) 2,4 (t, $J=12,1$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 2,9 (s, 6 H) 3,1 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,7 (m, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,4 (m, 1 H) 7,5 (m, 2 H) 8,9 (s, 1 H) (CDCl₃-d)</p> <p>ІЧ (KBr) 3392, 1718, 1525, 1499, 1292, 1205, 1134, 1046, 813, 768, 753 $t_{\text{мн}}$: 128 °C</p>
Пр. 119	N-(3-Диметиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[д][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід	
		<p>1H-ЯМР 2,0 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H) 2,3 (t, $J=11,4$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,0 (s, 6 H) 3,1 (m, 2 H) 3,1 (s, 2 H) 3,4 (m, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 6,5 (m, 1 H) 6,9 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,0 (m, 2 H) 7,2 (m, 3 H) 9,0 (s, 1 H) (CDCl₃-d)</p>

		ІЧ (KBr) 3346, 1719, 1677, 1611, 1500, 1474, 1283, 1217, 1036, 775 $t_{\text{пл}}: 166^{\circ}\text{C}$
Пр. 120	N-(4-Диметиламінофеніл)-2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід. 	ІН-ЯМР 2,0 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H) 2,3 (t, $J=11,6$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 2,9 (s, 6 H) 3,1 (d, $J=11,7$ Hz, 2 H) 3,1 (s, 2 H) 3,4 (tt, $J=11,7, 3,7$ Hz, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 6,7 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 7,0 (m, 2 H) 7,2 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H) 7,5 (d, $J=9,0$ Hz, 2 H) 8,9 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 3346, 1719, 1672, 1524, 1283, 1219, 1036, 813 $t_{\text{пл}}: 152^{\circ}\text{C}$
Пр. 121	N-(3-Диметиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід. 	ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=12,6$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,4 (m, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,0 (s, 6 H) 3,1 (d, $J=12,3$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,5 (s, 1 H) 6,9 (d, $J=19,0$ Hz, 3 H) 7,2 (m, 3 H) 9,0 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 3346, 1727, 1671, 1610, 1501, 1294, 1215, 1042, 806, 760 $t_{\text{пл}}: 134\text{--}138^{\circ}\text{C}$
Пр. 122	N-(4-Диметиламінофеніл)-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід. 	ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,4 (s, 2 H) 2,8 (s, 2 H) 2,9 (s, 6 H) 3,1 (d, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (s, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 6,7 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H) 7,0 (m, 2 H) 7,1 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,5 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H) 8,9 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 3278, 1719, 1523, 1509, 1214, 1045, 811, 763 $t_{\text{пл}}: 120^{\circ}\text{C}$
Пр. 123	N-(4-Діетиламінофеніл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід. 	ІН-ЯМР 1,1 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H) 1,9 (d, $J=12,3$ Hz, 2 H) 2,4 (td, $J=11,9, 2,0$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (d, $J=11,7$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,3 (q, $J=7,1$ Hz, 4 H) 3,8 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,7 (d, $J=9,0$ Hz, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,4 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 7,4 (d, $J=9,0$ Hz, 2 H) 8,9 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 3338, 1720, 1677, 1523, 1499, 1261, 1203, 1049, 817, 753 $t_{\text{пл}}: 129^{\circ}\text{C}$
Пр. 124	Метилловий ефір 2-{2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти. 	ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=11,7$ Hz, 2 H) 2,4 (td, $J=11,6, 1,8$ Hz, 2 H) 3,0 (qd, $J=12,4, 3,9$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,3$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 4,0 (s, 3 H) 4,2 (qd, $J=12,3, 3,8$ Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 7,2 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,5 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 8,0 (dd, $J=8,0, 1,6$ Hz, 1 H) 8,8 (m, 1 H) 12,1 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 3232, 1702, 1583, 1521, 1450, 1385, 1262, 1204, 1090, 1045, 772, 749 $t_{\text{пл}}: 180^{\circ}\text{C}$
Пр. 125	Метилловий ефір 2-[2-[4-(8-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно]бензойної кислоти. 	ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=12,3$ Hz, 2 H) 2,3 (t, $J=12,7$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 3,0 (m, 4 H) 3,2 (s, 2 H) 3,4 (m, 1 H) 4,1 (s, 3 H) 5,0 (s, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,2 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 8,0 (dd, $J=8,0, 1,7$ Hz, 1 H) 8,8 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 12,2 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 3202, 1727, 1705, 1508, 1449, 1270, 1215, 1089, 1033, 765 $t_{\text{пл}}: 169^{\circ}\text{C}$
Пр. 126	N-(2-метоксибензофуран-3-іл)-2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід гідрохлорид	

		ІН-ЯМР 2,1 (d, $J=13,9$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,6 (d, $J=11,2$ Hz, 2 H) 3,8 (m, 1 H) 4,0 (m, 3 H) 4,2 (s, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,4 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,5 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,7 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,9 (s, 1 H) 8,1 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 10,2 (s, 1 H) (DMCO-d6) ІЧ (KBr) 3423, 1701, 1678, 1534, 1474, 1200, 1171, 1035, 760 $t_{\text{пл}}: 272^{\circ}\text{C}$
Пр. 127	N-2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]N-(2-метоксибензофуран-3-ілацетамід) гідрохлорид 	ІН-ЯМР 2,0 (d, $J=12,6$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,5 (m, 1 H) 3,7 (d, $J=10,1$ Hz, 2 H) 4,0 (s, 3 H) 4,3 (s, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 7,4 (m, 5 H) 7,7 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,9 (s, 1 H) 8,1 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 10,2 (s, 1 H) (DMCO-d6) ІЧ (KBr) 3422, 1701, 1541, 1459, 1299, 1196, 1166, 1036, 764 $t_{\text{пл}}: 197^{\circ}\text{C}$
Пр. 128	Метилловий ефір 2-{2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти 	ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=11,4$ Hz, 2 H) 2,5 (t, $J=11,4$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 4,0 (s, 3 H) 4,2 (qd, $J=12,6, 3,9$ Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,1 (dd, $J=7,9, 1,6$ Hz, 1 H) 8,8 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 12,1 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 1702, 1508, 1448, 1259, 1201, 1090, 756 $t_{\text{пл}}: 153^{\circ}\text{C}$
Пр. 129	Метилловий ефір 2-{2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетиламіно}бензойної кислоти	
		ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=11,4$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,4 (m, 2 H) 2,9 (qd, $J=12,4, 3,8$ Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,4$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 4,0 (s, 3 H) 4,2 (m, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 7,0 (s, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,6 (t, $J=7,0$ Hz, 1 H) 8,1 (dd, $J=8,1, 1,6$ Hz, 1 H) 8,8 (m, 1 H) 12,1 (s, 1 H) (CDCl_3 -d) ІЧ (KBr) 1701, 1509, 1448, 1265, 1219, 1091, 756 $t_{\text{пл}}: 153^{\circ}\text{C}$
Пр. 130	2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-діетиламінофеніл)ацетамід дігідрохлорид 	ІН-ЯМР 1,0 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H) 2,0 (d, $J=13,7$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,4 (m, 6 H) 3,6 (d, $J=13,0$ Hz, 2 H) 4,3 (m, 3 H) 5,2 (s, 2 H) 7,4 (s, 3 H) 7,8 (s, 4 H) 10,3 (s, 1 H) 11,5 (s, 1 H) 12,9 (s, 1 H) (DMCO-d6) ІЧ (KBr) 3427, 2980, 2423, 1708, 1515, 1494, 1373, 1317, 1297, 1200 $t_{\text{пл}}$
Пр. 131	2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-етил-2-гідроксипропіламіно)феніл)ацетамід дігідрохлорид 	ІН-ЯМР 1,0 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,0 (d, $J=13,0$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,5 (m, 6 H) 3,6 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H) 4,2 (s, 2 H) 4,3 (m, 1 H) 5,2 (s, 2 H) 7,4 (s, 3 H) 7,6 (m, 4 H) 10,3 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) (DMCO-d6) ІЧ (KBr) 3392, 2958, 1701, 1515, 1493, 1376, 1316, 1201, 1039 $t_{\text{пл}}$
Пр. 132	N-{4-[Етил-(2-гідроксипропіламіно)феніл]-2-[4-(6-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід} дігідрохлорид	
		ІН-ЯМР 1,0 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H) 2,0 (d, $J=13,4$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,4 (d, $J=12,3$ Hz, 2 H) 3,5 (m, 6 H) 3,6 (d, $J=10,8$ Hz, 2 H) 4,3 (m, 3 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (s, 1 H) 7,2 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,7 (m, 4 H) 10,3 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) (DMCO-d6)

		ІЧ (KBr) 3366, 2983, 2508, 1701, 1619, 1563, 1509, 1318, 1294, 1261, 1217, 1039 $t_{\text{пл}}^{\circ}$:
Пр. 133		ІН-ЯМР 1,0 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H) 2,0 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,5 (m, 6 H) 3,6 (d, $J=11,0$ Hz, 2 H) 4,3 (m, 3 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (s, 1 H) 7,2 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,3 (m, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,8 (m, 4 H) 10,3 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 12,9 (s, 1 H) (ДМСО- d_6) ІЧ (KBr) 3423, 2982, 1701, 1618, 1561, 1509, 1459, 1318, 1294, 1215, 1039 $t_{\text{пл}}^{\circ}$:
Пр. 134		ІН-ЯМР 1,0 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H) 2,1 (d, $J=13,5$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (m, 4 H) 3,5 (m, 4 H) 3,8 (t, $J=11,6$ Hz, 1 H) 4,2 (s, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H) 7,8 (s, 4 H) 10,2 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 12,8 (s, 1 H) (ДМСО- d_6) ІЧ (KBr) 3412, 2804, 1693, 1622, 1577, 1519, 1473, 1382, 1289, 1261, 1224, 1021 $t_{\text{пл}}^{\circ}$:
Пр. 135		ІН-ЯМР 1,0 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H) 2,1 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,9 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,6 (m, 9 H) 4,1 (s, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H) 7,7 (s, 4 H) 10,2 (s, 1 H) 11,3 (s, 1 H) (ДМСО- d_6)

		ІЧ (KBr) 3387, 2983, 2624, 1701, 1566, 1515, 1383, 1320, 1281, 1219 $t_{\text{пл}}^{\circ}$:
Пр. 136		ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=13,4$ Hz, 2 H) 2,4 (td, $J=12,0$, 2,0 Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,1 (d, $J=9,5$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (tt, $J=12,0$, 4,0 Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,0 (s, 2 H) 6,8 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,1 (m, 3 H) 7,4 (m, 2 H) 9,0 (s, 1 H) (CDCl $_3$ -d) ІЧ (KBr) 3417, 1719, 1686, 1542, 1491, 1241, 1204, 1034 $t_{\text{пл}}^{\circ}$: 183,8
Пр. 137		ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=10,4$ Hz, 2 H) 2,3 (s, 3 H) 2,4 (t, $J=11,4$ Hz, 2 H) 2,9 (qd, $J=12,3$, 4,1 Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (tt, $J=11,8$, 3,7 Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,0 (s, 2 H) 6,8 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 6,9 (m, 3 H) 7,1 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H) 7,3 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 9,1 (s, 1 H) (CDCl $_3$ -d) ІЧ (KBr) 3408, 1709, 1531, 1484, 1211, 1029, 809 $t_{\text{пл}}^{\circ}$: 123,0
Пр. 138		ІН-ЯМР 1,9 (d, $J=12,6$ Hz, 2 H) 2,4 (m, 2 H) 2,9 (qd, $J=12,3$, 3,7 Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=11,5$ Hz, 2 H) 3,2 (s, 2 H) 3,8 (tt, $J=11,9$, 3,8 Hz, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 6,0 (s, 2 H) 6,8 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,0 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,2 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,3 (m, 2 H) 9,0 (s, 1 H) (CDCl $_3$ -d) ІЧ (KBr) 3300, 1719, 1686, 1529, 1490, 1241, 1199, 1035 $t_{\text{пл}}^{\circ}$: 185,7-187,3

Пр. 139		ІН-ЯМР 2,0 (d, $J=13,0$ Hz, 2 H) 2,3 (m, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,9 (qd, $J=12,2$, 3,6 Hz, 2 H) 3,1 (d, $J=2,4$ Hz, 2 H) 3,1 (s, 2 H) 3,4 (tt, $J=11,7$, 3,7 Hz, 1 H) 5,0 (s, 2 H) 6,0 (s, 2 H) 6,8 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) 6,9 (m, 1 H) 7,0 (m, 2 H) 7,2 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 7,4 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 9,0 (s, 1 H) (CDCl $_3$ -d) ІЧ (KBr) 3316, 1711, 1686, 1534, 1490, 1242, 1212, 1033 $t_{\text{пл}}^{\circ}$: 173,5
Пр. 140		ІН-ЯМР 1,0 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H) 2,0 (d, $J=13,4$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,5 (m, 9 H) 4,2 (s, 2 H) 4,3 (m, 1 H) 5,2 (s, 2 H) 7,1 (m, 1 H) 7,3 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,4 (s, 2 H) 7,7 (m, 4 H) 10,3 (s, 1 H) 11,5 (s, 1 H) (ДМСО- d_6) ІЧ (KBr) 3342, 2943, 2501, 1702, 1515, 1467, 1316, 1260, 1204, 1043, 770 $t_{\text{пл}}^{\circ}$:
Пр. 141		ІН-ЯМР 2,0 (d, $J=12,6$ Hz, 2 H) 2,9 (m, 2 H) 3,0 (s, 6 H) 3,4 (d, $J=11,9$ Hz, 2 H) 3,6 (m, 2 H) 4,2 (s, 2 H) 4,3 (m, 1 H) 5,2 (s, 2 H) 7,4 (m, 4 H) 7,6 (m, 3 H) 10,2 (s, 1 H) 11,1 (s, 1 H) (ДМСО- d_6) ІЧ (KBr) 3448, 2958, 2400, 1716, 1701, 1518, 1495, 1200 $t_{\text{пл}}^{\circ}$:

Приклад 142:

N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-ил)-2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.

Приклад 143:

N-(9-етил-9Н-карбазол-3-ил)-2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.

Приклад 144:

2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід.

Приклад 145:

2-{2-[4-(2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-ацетаміно}бензойна кислота.

Приклад 146:

1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 147:

6-хлор-1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 148:

1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-6-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 149:

1-{1-[2-(6-фтор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-8-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 150:

1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 151:

6-хлор-1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 152:

1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-8-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 153:

1-{1-[2-(6-метокси-2,2,4-триметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-2-оксоетил]піперидин-4-іл}-6-метил-1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-он.

Приклад 154:

N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-ил)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.

Приклад 155:

N-(9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.

Приклад 156:

2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід.

Приклад 157:

N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(2-оксо-7-трифторметил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.

Приклад 158:

2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-гідрокси-9Н-фтор-3-ил)ацетамід.

Приклад 159:

N-(9Н-карбазол-3-іл)-2-[4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід.

Приклад 160:

2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-

бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(4-феноксифеніл)ацетамід.

Приклад 161:

2-4-(6,7-дифтор-2-оксо-4Н-

бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-етил-9Н-карбазол-3-іл)ацетамід.

Приклад 162:

2-[4-(4-метил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(9-оксо-9Н-фтор-3-ил)ацетамід.

Приклад 163:

2-[4-(6-хлор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-іл)піперидин-1-іл]-N-(3-диметиламінофеніл)ацетамід.

Приклад 164:

Приклад складу таблетки:

Сполука Прикладу 18	5мг
Лактоза	60мг
Кристалічна целюлоза	25мг
Повідон К 90	5мг
Презелатинізований крохмаль	3мг
Колоїдний діоксид кремнію	1мг
Стеарат магнію	1мг
Загальна вага таблетки	100мг

Вказані вище інгредієнти змішували й спресовували в таблетку звичайними способами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі техніки.

Фармакологічні дані:

(а)

Зв'язування нейропептиду Y₅ й Y₂ сполук-похідних бензоксазину загальної формули (I) визначали способами I й III. Деякі значення вказані в наступній таблиці 1.

Таблиця 1

Сполука прикладу	Зв'язування нейропептиду Y ₅	Зв'язування нейропептиду Y ₂
	[¹²⁵ I]-PYY ₍₃₋₃₆₎ ВІВР 3226 sat. Кора головного мозку щурів	[¹²⁵ I]-PYY ₍₃₋₃₆₎ Гіпокампус щурів
	K _i (нМ)	K _i (нМ)
3	6,4	>1000
4	7,3	>1000
5	8,3	>1000
6	18,4	>1000
18	3,4	>1000
20	0,87	>1000

(б)

Зв'язування нейропептиду Y₅ сполук-похідних бензоксазину загальної формули (I) визначали

способом II. Деякі значення вказані в наступній таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука прикладу	Зв'язування нейропептиду Y ₅
	[¹²⁵ I]-PYY Y5 Клітини C6 рекомбінантного рецептора щурів
	IC ₅₀ (нМ)
107	23,5
111	7,7
112	41,8
114	40,7
116	106,0

(в)

Відповідно до описаного вище тесту нічного годування, визначали дії сполук-похідних бензо-

ксазину загальної формули (I) згідно із даним винаходом на споживання їжі. Деякі результати вказані в наступній таблиці 3.

Сполука прикладу	Доза (мг/кг) Внутрішньоочеревине введення	Дія
20	40	Зменшення споживання їжі й зниження ваги тіла тварини в порівнянні з контрольною групою
18	40	Зменшення споживання їжі й зниження ваги тіла тварини в порівнянні з контрольною групою
35	20	Зменшення споживання їжі й зниження ваги тіла тварини в порівнянні з контрольною групою