

Даний винахід стосується нових сполук формули (I), що мають відмінні гастрокінетичні властивості. Також винахід стосується способів приготування таких нових сполук, фармацевтичні композиції, що включають вказані нові сполуки, а також їх використання як ліки.

Часопис Medicinal Chemistry, 1993, 36, pp 4121-4123 розкриває 4-аміно-N-[(1-бутил-4-піперидиніл)метил]-5-хлор-2-метоксибензамід як потужний і селективний антагоніст 5HT₄-рецепторів.

WO 93/05038, опублікований 18 березня 1993 (SmithKline Beecham PLC) розкриває ряд заміщених 4-піперидинілметил-8-аміно-7-хлор-1,4-бензодіоксан-5-карбоксамідів, що мають антагоністичну активність по відношенню до 5HT₄-рецепторів.

WO 94/10174, опублікований 11 травня 1994 (SmithKline Beecham PLC) розкриває ряд заміщених 4-піперидинілметилкарбазо[3,2-a]індолкарбоксамідів, що мають антагоністичну активність по відношенню до 5HT₄-рецепторів.

Всі вищезгадані попередні документи, що складають рівень техніки, розкривають антагоністичну активність по відношенню до 5HT₄-рецепторів в заміщених 4-піперидинілметилкарбоксамідів та їх аналогів. Сполуки, що показують 5HT₄-антагоністичну активність, є потенційно цікавими для лікування, наприклад, синдрому подразнення кишки, зокрема, у діархоричному аспекті синдрому подразнення кишки, тобто ці сполуки блокують спроможність 5HT (який являє собою 5-гідрокситриптамін, тобто серотонін) стимулювати кишкову рухливість (див. WO-93/05038, сторінка 8, строки від 12 до 17). Заявлені гастрокінетичні сполуки відрізняються за структурою головним чином присутністю гідрокси- або алкілоксигрупи в центральному кільці піперідину.

WO 93/16072, опублікований 19 серпня 1993 розкриває 5-аміно-N-[(1-бутил-4-піперидиніл)метил]-6-хлор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-карбоксаміди, що мають антагоністичну активність по відношенню до 5HT₄-рецепторів.

Bioorganic & Medicinal Chem. Lett, 1996, 6, pp. 263-266, і WO-96/33186 (Pharmacia S.P.A.), опублікований 24 жовтня, 1996, розкривають 4-аміно-N-(1-бутил-4-піперидиніл)метил-5-хлор-2,3-дигідро-7-бензофуранкарбоксаміди, що мають агоністичну активність по відношенню до 5HT₄-рецепторів.

Заявлені гастрокінетичні сполуки відрізняються за структурою головним чином присутністю гідрокси- або C₁-C₆-алкілоксигрупи в 3 положенні центрального кільця піперідину.

EP-0,299,566, опублікований 18 січня 1989, розкриває N-(3-гідрокси-4-піперидиніл)бензаміди, що мають активність стимулювання гастроінтестинальної рухливості.

EP-0,309,043, опублікований 29 березня 1989, розкриває заміщені N-(1-алкіл-3-гідрокси-4-піперидиніл)бензаміди, що мають активність стимулювання гастроінтестинальної рухливості.

EP-0,389,037, опублікований 26 вересня 1990, розкриває похідні N-(3-гідрокси-4-піперидиніл)(дигідробензофуран, дигідро-2H-бензопіран або дигідробензодіоксин)-карбоксаміди, що мають активність стимулювання гастроінтестинальної рухливості.

Останні три попередні документи, що входять в рівень техніки, розкривають похідні карбоксамідів з амідною функцією, що з'єднується безпосередньо з кільцем піперідину, у той час як сполуки даного винаходу мають амідну функцію, що приєднана до метиленової групи, між атомом азоту карбамоїлу та кільцем піперідину.

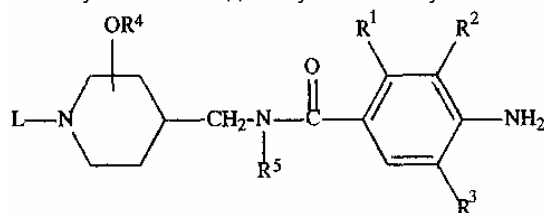
EP-0,774,460, опублікований 21 травня 1997, і WO-97/11054, опублікований 27 березня 1997, розкривають ряд похідних бензойної кислоти в якості 5-HT₄ агоністів, що є корисними для лікування розладу шлункової рухливості.

Сполуки даного винаходу відрізняються від останніх двох попередніх документів, що належать рівню техніки, присутністю гідрокси або C₁-C₆-алкілоксигрупи в 3- або 4 положенні центрального кільця піперідину. Крім того, ті сполуки даного винаходу, де R² - інший, ніж водень - також структурно відмінні від вказаних попередніх документів, що належать рівню техніки.

Проблема, котру даний винахід призначений вирішити, заключається в тому, щоб отримати сполуки, що мають властивості стимулювання гастроінтестинальної рухливості, зокрема наявністю високої активності сповільнення шлунку. Переважно вказані сполуки повинні бути орально активними.

Рішення цієї проблеми забезпечується новими сполуками формули (I), що структурно відрізняються від попереднього рівня техніки, зокрема, присутністю гідрокси- або C₁-C₆-алкілоксигрупи в 3- або 4 положенні центрального кільця піперідину.

Існуючий винахід стосується сполук загальної формули (I)



(I)

їх стереоізомерних форму, N-оксидів або фармацевтично прийнятних солей з кислотами або лугами, де

R¹ і R², взяті разом, утворюють бівалентний радикал формули

- | | |
|---|-------|
| -O-CH ₂ -O- | (a-1) |
| -O-CH ₂ -CH ₂ - | (a-2) |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | (a-3) |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-4) |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O- | (a-5) |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-6) |

де в вказаному бівалентному радикалі один або два атоми водню можуть бути заміщені C₁-C₆-алкілами,

R³ є воднем або галогеном;

R⁴ є воднем або C₁-C₆-алкілом;

R⁵ є воднем або C₁-C₆-алкілом;

L є C₃-C₆-циклоалкілом, C₅-C₆-циклоалканом, C₂-C₆-алкенілом, або L - радикал формули

-Alk-R⁶ (b-1)

-Alk-X-R⁷ (b-2)

-Alk-Y-C(=O)-R⁹ (b-3), або

-Alk-Y-C(=O)-NR¹¹R¹² (b-4)

де кожний Alk - C₁-C₁₂-алкандиіл; i

R⁶ є воднем, гідрокси, ціано, C₁-C₆-алкілсульфоніламіно, C₃-C₆-циклоалкілом, C₅-C₆-циклоалканом, або Het¹;

R⁷ є воднем, C₁-C₆-алкілом, гідроксиC₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, або Het²;

X - O, S, SO₂ або NR⁸; де R⁸ є воднем або C₁-C₆-алкілом;

R⁹ є воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₁-C₆-алкілокси або гідрокси;

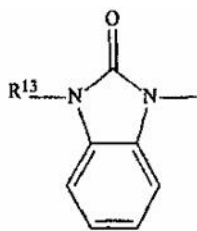
Y - NR¹⁰ або простий зв'язок; де R¹⁰ є воднем або C₁-C₆-алкілом;

R¹¹ і R¹² кожний незалежно є воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, або R¹¹ і

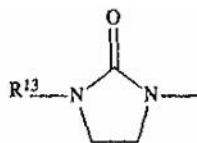
R¹², об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати пірролідиніл або піперидиніл, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкілом, аміно або моно або ди(C₁-C₆-алкіл)аміно, або вказані R¹¹ і R¹², об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати піперазиніл або 4-морфолініл, необов'язково заміщений C₁-C₆-алкілом; i

Het¹ і Het² кожний незалежно вибираються з фурану, фурану, необов'язково заміщеного C₁-C₆-алкілом або галогеном, тетрагідрофурану, тетрагідрофурану, необов'язково заміщеного C₁-C₆-алкілом, діоксолану, діоксолану, необов'язково заміщеного C₁-C₆-алкілом, діоксану, діоксану, необов'язково заміщеного C₁-C₆-алкілом, тетрагідропірану, тетрагідропірану, необов'язково заміщеного C₁-C₆-алкілом, пірролідинілу, пірролідинілу, заміщеного одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогена, гідрокси, ціано або C₁-C₆-алкілу, піридинілу, піридинілу, заміщеного одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогена, гідрокси, ціано або C₁-C₆-алкілу, піримідинілу, піримідинілу, заміщеного одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогена, гідрокси, ціано або C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкілокси, аміно або моно або ди(C₁-C₆-алкіл)аміно, піридазинілу, піридазинілу, заміщеного одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогена, гідрокси, C₁-C₆-алкілокси або C₁-C₆-алкілу, піразинілу, піразинілу, заміщеного одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогена, гідрокси, ціано або C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкілокси, аміно або моно або ди(C₁-C₆-алкіл)аміно, C₁-C₆-алкоксикарбонілу,

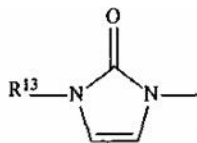
Het¹ може також бути радикалом формули



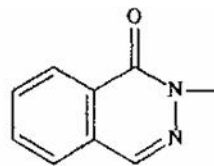
(c-1)



(c-2)

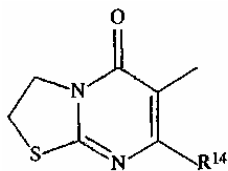


(c-3)

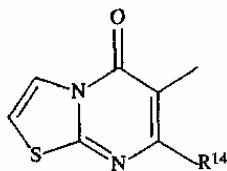


(c-4)

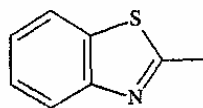
Het¹ і Het² кожний незалежно може також бути вибраний з радикалів формули



(d-1)



(d-2)



(d-3)

R¹³ і R¹⁴ кожний незалежно є воднем або C₁-C₄-алкілом.

Використаний в попередніх визначеннях термін галоген відноситься до фтору, хлору, бром та йоду; C₁-C₄-алкіл означає радикал прямого чи розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюгу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл і т.п.; C₁-C₆-алкіл включає C₁-C₄-алкіл і вищі їх гомологи, що мають 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, 2-метилбутіл, пентил, гексил і т.п.; C₃-C₆-циклоалкіл означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил; C₂-C₆-алкеніл означає радикал прямого чи розгалуженого ненасиченого вуглеводневого ланцюгу, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, таких як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл; C₁-C₁₂-алкандиіл означає радикал прямого чи розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюгу, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю, наприклад, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл, 1,5-пентандиіл, 1,6-гександиіл, 1,7-

гептандиїл, 1,8-октандиїл, 1,9-нонандиїл, 1,10-декандиїл, 1,11-ундекандиїл, 1,12-додекандиїл, та їх розгалужені ізомери. C₁-C₆-алкандиїл визначений аналогічно до C₁-C₁₂-алкандиїлу.

Радикал -OR⁴ переважно розташований у 3- або з 4 положенні піперидинового кільця.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", що тут використовується, визначає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не згадано або не вказано інше, хімічне позначення сполуки означає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, вказані суміші, містять усі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Зокрема, стереохімічні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентному циклічному (частково) насиченому радикалі може мати або цис- або транс- конфігурацію. Сполуки, що мають подвійні зв'язки можуть мати E або Z-стереохімію вказаного подвійного зв'язку. Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), очевидно, входять у межі цього винаходу.

Солі сполук, що можуть використовуватися в винаході, включають солі з органічними основами (наприклад, піридин, амоніак, або триетиламін) або неорганічними основами (наприклад, гідридами, гідроксидами, карбонатами натрію, калію, літію, кальцію, магнію чи барію), якщо сполуки містять кислотну групу, таку як карбоксильна чи фенольна.

Фармацевтично прийнятні солі з кислотами і основами, згадані вище, як передбачається, включають терапевтично активні нетоксичні солі з кислотами і основами, котрі сполуки формули (I) можуть утворити. Фармацевтично прийнятні кислотні солі можна зручно отримати, діючи на форму основи відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти типу галогеноводневих кислот, наприклад бромоводнева, хлороводнева, азотна, фосфорна, сірчана і подібні кислоти; або органічні кислоти, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, малеїнова, малінова, оксалатна, піруватна, оксалатна, (тобто етандіова), сукцинатна (тобто бутандіова кислота), фумарова, яблучна, тартратна, цитринова, метансульфонатна, етансульфонатна, бензолсульфонатна, п-толуенсульфатна, цикламатна, саліцилова, п-аміносаліцилова, та подібні кислоти.

Навпаки, вказані форми солей можуть бути перетворені (конвертовані) обробкою лугом у форму вільної основи.

Сполуки формули (I), що мають кислий протон, можуть також бути перетворені на їх нетоксичну форму солі з металом або аміном обробкою відповідними органічними або неорганічними основами. Відповідні форми солі з основами включають, наприклад, амонійні солі, солі лужно- та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію і подібні. Солі з органічними основами, наприклад, солі з бензатином, N-метил-D-глюкаміном, гідрабаміном і солі з аміно кислотами типу, наприклад, аргініну, лізину і подібних.

Термін "сіль додавання", що використовується вище, також включає сольвати як сполук формули (I), так і їх солей, що можуть формуватися. Такі сольвати - наприклад, гідрати, алкоголяти і т.п.

Деякі з сполук формули (I) можуть також існувати в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча не явно позначені у вищезгаданій формулі, також належать до об'єму патентних домагань даного винаходу. Наприклад, коли ароматичне гетероциклічне кільце заміщене гідроксигрупою, кето-форма може бути переважним таутомером.

N-окисні форми сполук формули (I), що можуть бути приготовані способами, відомими з рівня техніки, як передбачається, включають ті сполуки формули (I), в яких один або декілька атомів азоту - окисненні до N-оксидів. Зокрема, ті N-оксиди передбачені, де окиснений до N-оксиду атом азоту піперидину.

Група цікавих сполук складається з тих сполук формули (I), де виконуються одна чи більше таких обмежень:

a) R¹ і R², взяті разом, утворюють радикал із формули (a-1), (A-2), (a-3), (A-4), (a-5) або (a-6), де необов'язково один або два водневих атоми замінені C₁-C₄-алкілом;

b) R³ - фтор, хлор або бром; зокрема хлор;

c) R⁴ - водень або метил, і -OR⁴ радикал розташований у 3- або з 4 положенні циклу піперидину; або

d) R⁵ - водень.

Більш цікавими є сполуки формули (I), в яких R¹, і R², взяті разом, утворюють радикал формули (a-2) або (a-4), де необов'язково один або два водневих атоми замінені метилом.

Далі більш цікаві сполуки - ті цікаві сполуки формули (I), де R⁴ є воднем або метилом.

Специфічні сполуки - ті більш цікаві сполуки, де -OR⁴ радикал розташований у 3 положенні залишку центрального піперидину, що має конфігурацію транс, тобто -OR⁴ радикал знаходиться в транс-положенні щодо метиленового залишку центрального піперидину.

Інші специфічні сполуки - ті більш цікаві сполуки, у чому -OR⁴ радикал розташований у з 4 положенні залишку центрального піперидину.

Дуже специфічні сполуки - ті сполуки, де L:

C₃-C₆-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл; або

радикал формули (b-1), де кожний Alk - C₁-C₆-алкандиїл, і R⁶ - водень, гідрокси, ціано, аміно, C₁-C₆-алкілсульфоніламіно, C₃-C₆-циклоалкіл або Het¹, де Het¹ - тетрагідрофуран, діоксолан, діоксолан, необов'язково заміщеного C₁-C₆-алкілом, піридазинілу, заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогена, гідрокси, C₁-C₆-алкілу або радикал формули (c-1), (c-3) або (c-4), де R¹³ - C₁-C₄-алкіл; або радикал формули (b-2), де Alk - C₁-C₆-алкандиїл, X - O, і R⁷ - C₁-C₆-алкіл; або

радикал формули (b-2), де Alk - C₁-C₆-алкандиїл, R⁷ - Het² у чому Het² - піразиніл, заміщений C₁-C₆-алкілом, і X - NR⁸, де R⁸ - водень або C₁-C₆-алкіл; або

радикал формули (b-3), де Y - простий зв'язок, і R⁹ - C₁-C₆-алкіл, гідрокси або C₁-C₆-алкілокси; або

радикал формули (b-4), де Y - простий зв'язок, і R¹¹, R¹² - C₁-C₆-алкіл, або R¹¹ і R¹², об'єднані з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідиніл.

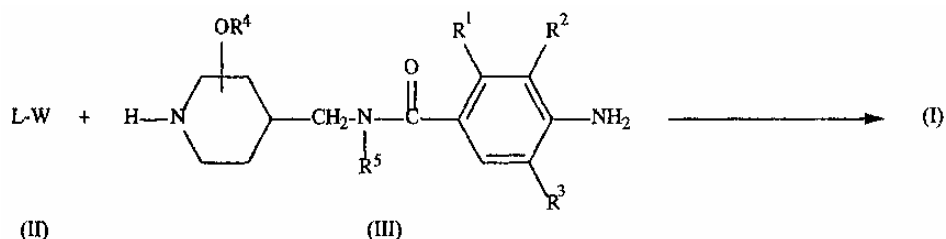
Переважні сполуки - ті сполуки, де L - бутіл; пропіл, заміщений метокси, метилкарбоніл або 2-метил-1,3-діоксоланом; етил, заміщений 4-метил-2-піридазином або тетрагідропіранілом; або метил, заміщений тетрагідрофуранілом або тетрагідропіранілом.

Найбільш переважні:

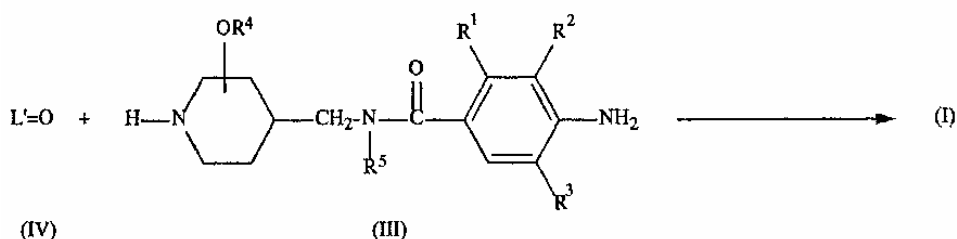
транс-4-аміно-N-[(1-бутил-3-гідрокси-4-піперидиніл)метил]-5-хлор-2,3-дигідро-7-бензофуранкарбоксамід,

транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]метил]-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[3-гідрокси-1-[(тетрагідро-2-фураніл)метил]-4-піперидиніл]-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-(4-оксопентіл)-4-піперидиніл]метил]-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[3-гідрокси-1-[(тетрагідро-2-піраніл)метил]-4-піперидиніл]-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-метокси-1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]метил]-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-метокси-1-[(тетрагідро-2-фураніл)метил]-4-піперидиніл]метил]-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]метил]-2,2-диметил-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-метокси-1-(4-оксопентил)-4-піперидиніл]метил]-7-бензофуранкарбоксамід,
 транс-5-аміно-N-[(1-бутил-3-гідрокси-4-піперидиніл)метил]-6-хлор-3,4-дигідро-2H-1-бензофуран-8-карбоксамід, його стереоізомерні форми, солі фармацевтично прийнятних кислот та основ, або N-оксиди; і
 транс-(-)-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]метил]-2,2-диметил-7-бензофуранкарбоксамід, його солі фармацевтично прийнятних кислот, або N-оксид.

Сполуки даного винаходу взагалі можуть приготуватися N-алкілюванням, проміжної сполуки формули (III) проміжною сполукою формули (II), де W - відповідна відхідна група, така, як, наприклад, галоген, наприклад фтор, хлор, бром, йод, або в деяких випадках W може також бути сульфонілоксигрупа, наприклад метансульфонілокси, бензолсульфонілокси, трифторметан сульфонілокси і подібні відходящі групи. Реакція може бути проведена в реакційно-інертному розчиннику, такому, як, наприклад, ацетонітрил, і, необов'язково, присутності підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, або триетиламіну. Перемішування може збільшити швидкість реакції. Реакція може зручно бути проведена при температурі, що розташовується між кімнатною температурою і температурою кипіння реакційної суміші.

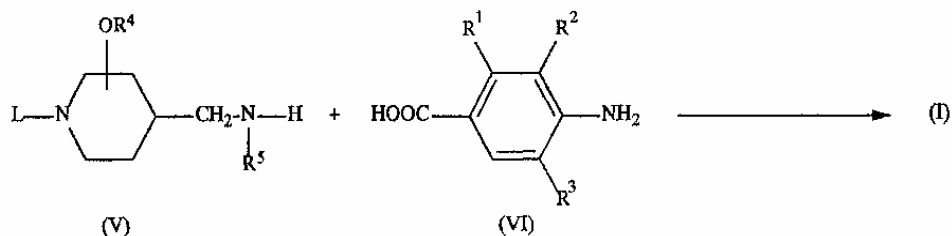


Альтернативно, сполуки формули (I) можуть також бути приготовані відновлювальним алкілюванням проміжної сполуки формули (III) проміжною сполукою формули L'=O (IV); де L'=O являє собою похідне сполуки формули L-H, де два гемінальні водневі атоми замінені киснем, з послідовною процедурою відновлювального алкілювання, відомої з рівня техніки.

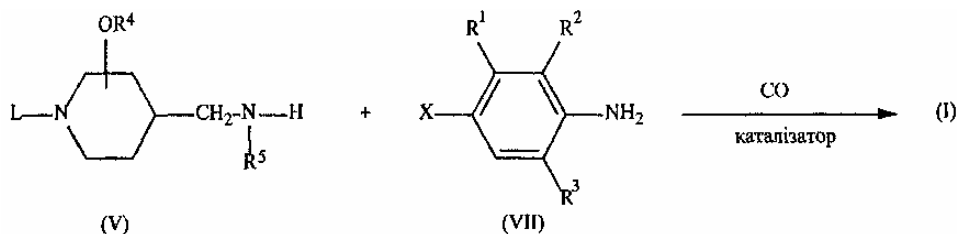


Вказане відновлювальне алкілювання може бути проведено реакційно-інертному розчиннику, такому, як, наприклад, дихлорметані, етанолі, толуолі або їх суміші, в присутності відновлювального агента, такого, як, наприклад, боргідрид, наприклад, боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид. Може також бути зручно використовувати водень з підходящим каталізатором-металом як агент відновлення, наприклад, паладієм на вугіллі або платиною на вугіллі. У випадку, коли водень використовується як агент відновлення, може бути вигідно додати до реакційної суміші дегідратуючий агент, такий, як, наприклад, трет-бутоксид алюмінію. Для запобігання небажаному подальшій дегідрогенізації деяких функціональних груп у реагентах і продуктах реакції, до реакційної суміші може також бути вигідно додати відповідну отруту каталізатора, наприклад, тіофен або хінолін-сірку. Для збільшення швидкості реакції, температура може бути піднята в діапазоні між кімнатною температурою і температурою кипіння реакційної суміші і, необов'язково, тиск водню може також бути піднято.

Сполуки формули (I) можуть бути приготовані через реакцію проміжної сполуки формули (V) з карбоною кислотою формули (VI) або її реакційним функціональним похідним, таким, як, наприклад, карбонілімідазолпохідні. Вказане формування амідного зв'язку може бути проведено розмішуванням реагентів у відповідному розчиннику, необов'язково, в присутності основи, наприклад, імідазоліду натрію.



Далі, сполуки формули (I) можуть бути приготовані карбонілюванням проміжної сполуки формули (VII), де X - бром або йод, в присутності проміжної сполуки формули (V).



Вказана реакція карбонілювання може бути проведена в реакційно-інертному розчиннику, такому, як, наприклад, ацетонітрилі або тетрагідрофурані, і присутності підходящого катализатора і підходящої основи, такої як, наприклад, третинний амін, наприклад, триетиламін. Реакція може зручно бути проведена при температурі, що розташовується між кімнатною температурою і температурою кипіння реакційної суміші. Підходящими катализаторами є, наприклад, паладій-трифенілфосфінові комплекси. Чадний газ подається при атмосферному тиску або при підвищеному тиску. Аналогічні реакції карбонілювання описані в главі 8 "Palladium reagents in organic syntheses". Academic Press Ltd., Benchtop Edition 1990, by Richard F. Heck; та в посиланнях, що там наведені.

Вказана реакція утворення амідів відома з вищезгаданого посилання із металевими катализаторами, що є розчинними, такими, як паладій-трифенілфосфінові комплекси. Неочікувано, ми вважаємо, що знайшли, що ці реакції можуть також бути виконані на металевих катализаторах, що є нерозчинними або імобілізованими на твердому носії. Підходящі катализатори - наприклад паладій на вугіллі, нікель Ренея, або Cu_2O . Ці нерозчинні катализатори або твердофазні катализатори набагато дешевше, ніж металеві комплекси і часто набагато простіше в користуванні, якщо синтез виконується в індустріальному масштабі.

Іншими словами, ми знайшли новий спосіб одержання амідів наступним шляхом:



У вищезгаданих формулах R_d являє собою будь-який замісник, можливий на фенілі, n - ціле число від 1 до 5, і $R'R''\text{NH}$ може бути будь-яким первинним або вторинним аміном. Термін галоген відноситься до хлору, бром, йоду. Переважними галогенами є бром і йод.

Переважає катализатор - паладій на вугіллі.

Тиск CO , тобто чадного газу, може мінятися відповідно до субстратів та реагентів, і людина, кваліфікована у даній області, звісно, буде спроможна знайти підходящий діапазон після деяких прямих експериментів. Переважний тиск CO , тобто чадного газу, є 50 кг/см^2 (приблизно $4,9 \times 10^6 \text{ Па}$). Він може розташовуватися між приблизно 1 кг/см^2 (близько $1 \times 10^5 \text{ Па}$) і приблизно 100 кг/см^2 (приблизно $10 \times 10^6 \text{ Па}$).

Температура реакції може розташовуватися від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші.

Ця реакція переважно виконана в розчиннику, де амін $R'R''\text{NH}$ може бути вільним, наприклад, в ацетонітрилі або тетрагідрофурані.

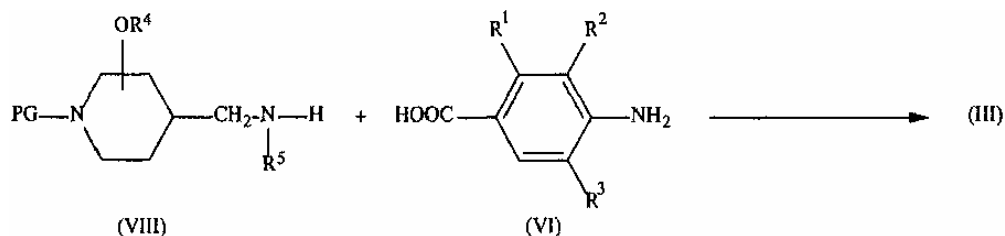
Переважає вказаний амін $R'R''\text{NH}$ - первинний амін

Підходяще, основа також присутня, наприклад триетиламін.

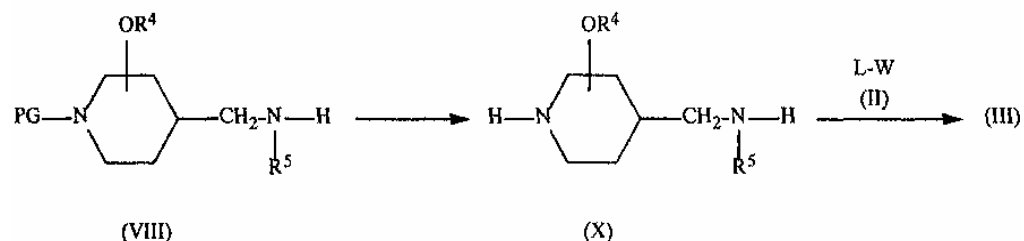
Вихідні реагенти і деякі з проміжних сполук є відомими сполуками і комерційно доступні, або можуть бути приготовані відповідно до звичайних процедур реакцій, взагалі відомих у даній області. Наприклад, множина проміжних сполук формули (VI) може бути приготована відповідно до відомих з рівня техніки методиках, описаних в EP-0,389,037.

Проте, деякі проміжні сполуки формули (VI) є новими, і, отже, винахід також забезпечує, нові проміжні сполуки формули (VI), де R^1 - метокси, R^2 - метил або метокси, і R^3 - хлор. Вказані нові проміжні сполуки формули (VI) приготовані, як описано в Прикладі А.3.

Проміжна сполука формули (III) може бути приготована реакцією проміжної сполуки формули (VIII), де PG означає відповідну захисну групу, таку, як, наприклад, трет-бутоксикарбоніл або бензил, або фотоелімінована група, із кислотою формули (VI), або її відповідним реакційноздатним похідним, наприклад, карбонілімідазольним похідним, і наступним депротектуванням у такий спосіб сформованої проміжної сполуки, тобто видаленням PG відомими з рівня техніки методами.



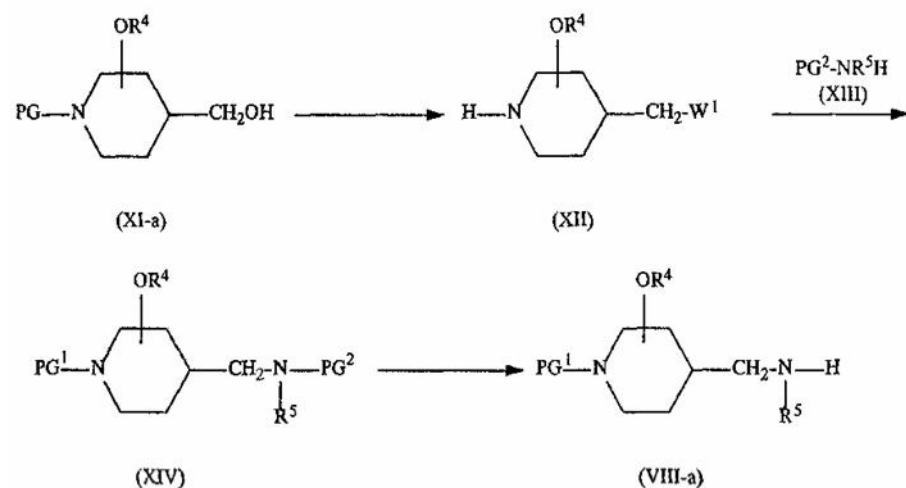
Проміжна сполука формули (V) може бути приготована реакцією проміжної сполуки формули (X) з проміжною сполукою формули (II). Вказана проміжна сполука формули (X) може бути приготована депротектуванням проміжної сполуки формули (VIII).



У деяких випадках, може бути необхідним захистити амінну функціональну групу, що несе R^5 радикал у вищезгаданій описаній послідовності реакцій. Захист аміногруп є відомим з рівня техніки. Ці захисні групи можуть тоді бути видалені у відповідний час протягом подальшого синтезу.

Проміжні сполуки формули (VIII-a), що є проміжними сполуками формули (VIII), де PG^1 - захисна група, що не може бути видалена гідрогенуванням, наприклад трет-бутоксикарбоніл, можуть бути приготовані відповідно до схеми 1.

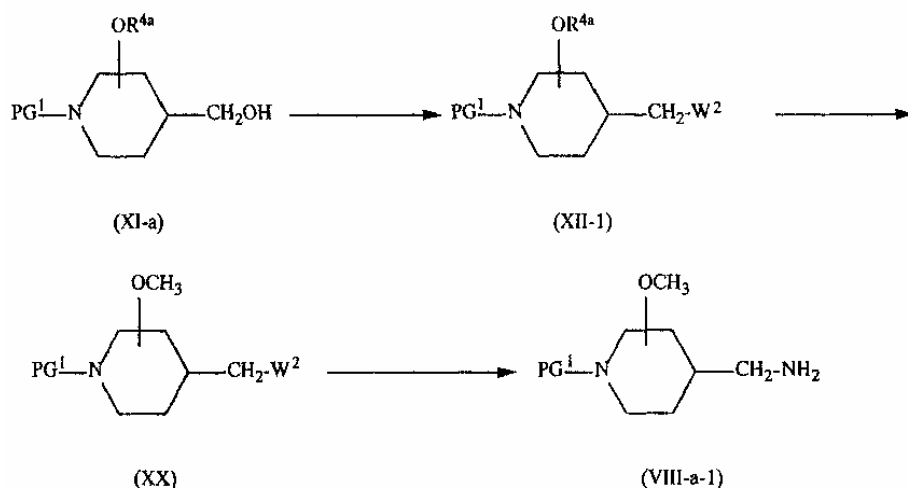
Схема 1



В схемі 1, проміжна сполука формули (XI-a) перетворюється на проміжну сполуку формули (XII), де W^1 - відхідна група, така, як галоген або сульфонілокси. Згодом, із проміжною сполукою (XII) обробляють проміжною сполукою формули (XIII), де PG^2 - захисна група, що може бути видалена гідрогенолізом, така, як, наприклад бензил. Видалення захисної групи PG^2 з проміжної сполуки (XIV) дає проміжні сполуки формули (VIII-a).

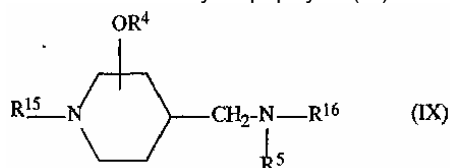
Проміжні сполуки формули (VIII-a-1), визначені як проміжні сполуки формули (VIII-a), де R^4 - метил, можуть бути приготовані, як описано в схемі 2.

Схема 2

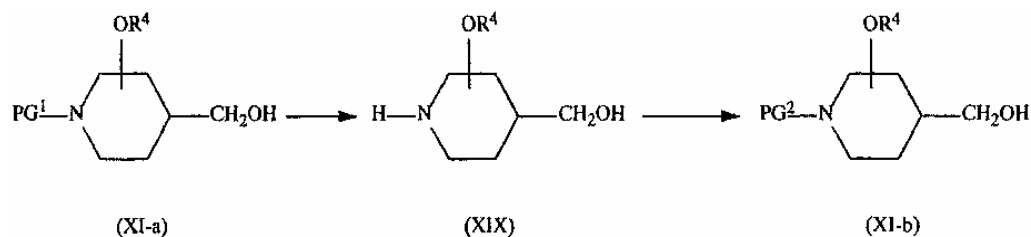


У схемі 2, проміжна сполука формули (XI-a), де R^{4a} - водень, перетворюється на проміжну сполуку формули (XII-1), де W^2 - відхідна група, така, як, наприклад тозилатна група. Згодом, вторинний гідроксил проміжної сполуки (XII-1), тобто залишок OR^{4a} перетворюється на метокси з використанням метилювання в підходящих умовах, таких, як, наприклад, обробка гібридом натрію у тетрагідрофурані і додаванням метилйодиду. Перетворення проміжної сполуки (XX) на проміжну сполуку (VIII-a-1) може бути проведено, використовуючи відомі з рівня техніки реакції.

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (IX), де R^{15} , і R^{16} - кожний незалежно вибраний з водню або захисної групи PG, і R^4 і R^5 визначені вище. Підходящі захисні групи PG, наприклад, C_1 - C_4 -алкілкарбоніл, C_1 - C_4 -алкоксикарбоніл, тригалогенметилкарбоніл, дифенілметил, трифенілметил або арилметил, де арил - феніл, довільно заміщений до двох замісників, вибраних з C_1 - C_4 -алкокси або галоген. Вказані нові сполуки формули (IX) включають проміжні сполуки формули (VIII), (X) і (XIV).

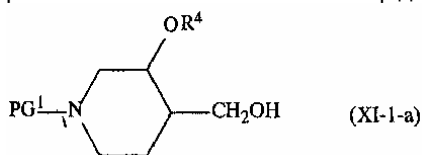


Проміжні сполуки формули (XI-a), де PG^1 - захисна група, що не може бути видалена гідрогенолізом, така як, наприклад, трет-бутоксикарбоніл можуть бути перетворені на проміжні сполуки формули (XI-b), де PG^2 - захисна група, що може бути видалена гідрогенолізом, така як, наприклад, бензил, використовуючи відповідну послідовність реакцій зняття захисту. Навпаки, проміжні сполуки формули (XI-b) можуть також бути перетворені на проміжні сполуки формули (XI-a).

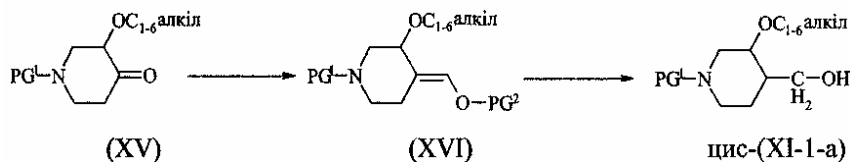


Проміжні сполуки формули (XI-b), де залишок $-\text{OR}^4$ розташований в 3 положенні піперидинового залишку, R^4 - водень і PG^2 - бензильна група, що має транс-конфігурацію, відомий з J. Med. Chem., 16, pp. 156-159 (1973). Вказана стаття також описує проміжну сполуку формули (XIX), де залишок $-\text{OR}^4$ розташований в 3 положенні піперидинового залишку, R^4 - водень, що має транс-конфігурацію.

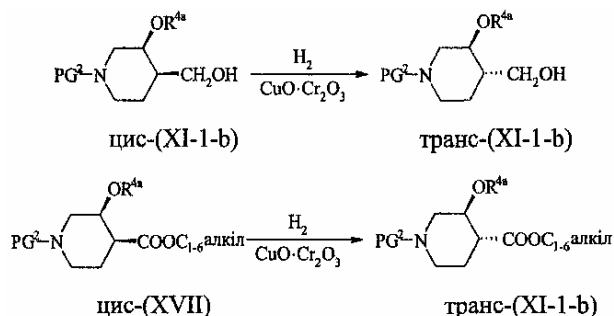
Проміжні сполуки формули (XI-1-a) визначені як проміжні сполуки формули (XI-a), де залишок $-\text{OR}^4$ розташований в 3 положенні піперидинового залишку.



Ті проміжні сполуки формули (XI-1-a), де R^4 - C_1 - C_6 -алкіл, що мають цис-конфігурацію можуть бути приготувані гідрогенуванням проміжної сполуки формули (XVI) відомих з рівня техніки методами. Проміжна сполука (XVI), де PG^1 і PG^2 , що визначені вище, може бути приготований реакцією захищеного піперидону формули (XV) з фосфонієвим реактивом формули $[(\text{aryl})_3\text{P-CH}_2\text{-O-PG}^2]^+\text{-halide}^-$, у відповідних умовах для проведення реакції типу Віттіга. Наступне видалення PG^2 дає проміжні сполуки формули (XI-1-a), що мають цис-конфігурацію.



Був знайдений новий шлях одержання проміжної сполуки формули (XI-1-b), що має транс-конфігурацію. У згаданому новому шляху одержання виходять із проміжної сполуки формули (XI-1-b), що має цис-конфігурацію або із проміжної сполуки формули (XVII), що має цис-конфігурацію. У вказаних проміжних сполуках формул (XI-1-b) та (XVII) PG^2 приймає значення такі як зазначено вище, R^{4a} є атомом водню, C_{1-6} алкільною групою чи захисною групою такою як, наприклад, бензильна, трет-бутоксикарбонільна та подібні.



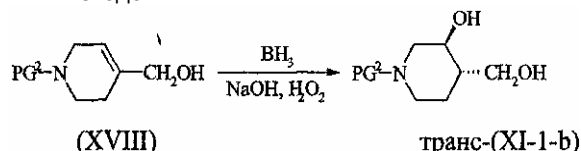
Згадана реакція інверсії проходить у відповідному розчиннику такому як, наприклад, етер, наприклад, тетрагідрофуран у присутності $\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$ в атмосфері водню та у присутності відповідної основи, такої як, наприклад, оксид кальцію.

Переважає тиск водню та температура реакції залежать від вихідної речовини. Виходячи із цис-(XI-1-b) тиск водню переважно знаходиться у діапазоні від 900 до 2000 кПа (виміряний при кімнатній температурі) температура при якій проводять реакцію знаходиться у діапазоні від кімнатної температури до температури вище 200°C, переважно температура реакційного середовища становить близько 120°C.

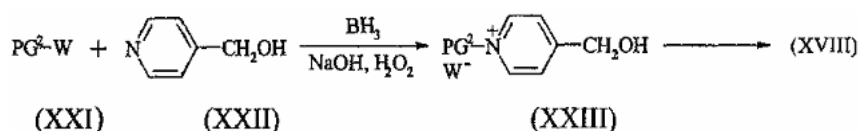
Коли вихідною речовиною є цис-(XVII), то тиск водню переважно знаходиться у діапазоні від 1500 кПа до 2200 кПа, більш переважно між 1800 кПа до 2000 кПа. Температура при якій проводять реакцію знаходиться у діапазоні від 100°C до 200°C, переважно близько 125°C. Очевидно, реакція досягає стану рівноваги, а типове значення діастереомерного співвідношення складає приблизно 65:35 (транс:цис), що визначається за даними газової хроматографії. Однак за допомогою перекристалізації можливо очистити бажаний транс-ізомер. Відповідним розчинником для перекристалізації є етер, наприклад, діізопропіловий етер.

Чиста проміжна речовина формули транс-(XI-1-b), що має транс-конфігурацію може також бути одержана за допомогою різних хроматографічних приладів та прийомів таких як, наприклад, гравітаційна хроматографія чи (В)ЕРХ, виходячи із суміші ізомерів цис/транс проміжної сполуки (XI-1-b).

Однак інший новий шлях одержання проміжної сполуки формули транс-(XI-1-b) полягає у взаємодії проміжної сполуки формули (XVIII) із бораном або похідним борану. Сам боран є комерційно доступним у вигляді комплексу боран-тетрагідрофуран. Похідні борану, особливо хіральні похідні борану є також комерційно доступними. Реакція із бораном проходить у розчиннику, що є інертним по відношенню до реагуючих речовин, переважно в етері, наприклад, тетрагідрофурані. Упродовж додавання борану чи похідного борану реакційну суміш витримують при температурі нижче 0°C, переважно при температурі близько -30°C. Після додавання до реакційної суміші борану чи похідного борану температурі реакційної суміші дають підвищитися до кімнатної, при цьому продовжуючи перемішування реакційної суміші. Реакційну суміш перемішують на протязі декількох годин. Потім додають гідроксид, наприклад, гідроксид натрію, а також пероксид, наприклад, пероксид водню та реакційну суміш перемішують при підвищеній температурі на протязі декількох годин. Після цієї обробки продукт реакції виділяють відомим в органічній хімії методом.

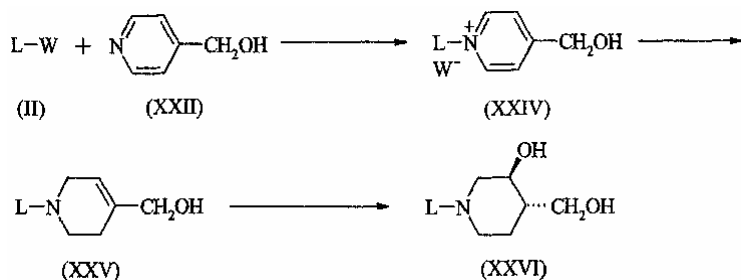


Проміжні сполуки формули (XVIII) можуть бути одержані реакцією проміжної сполуки формули (XXI), де PG^2 приймає значення такі як зазначено вище та W є відхідною групою, що приймає значення такі як зазначено вище, із проміжною сполукою формули (XXII) та наступним відновленням одержаної таким чином проміжної сполуки формули (XXIII) за допомогою борогідриду натрію, що дає проміжну сполуку формули (XVIII).



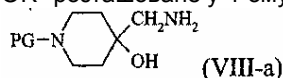
Згадана послідовність реакцій може також бути використана для одержання проміжної сполуки

формули (V). А саме, проміжна сполука формули (II) вступає у взаємодію із проміжною сполукою формули (XXII) та одержана таким чином проміжна сполука формули (XXIV) відновлюється до проміжної сполуки формули (XXV) за допомогою борогідриду натрію. Потім проміжні сполуки формули (XXV) перетворюють у проміжні сполуки формули (XXVI) за допомогою описаної вище послідовності реакцій по перетворенню проміжних сполук формули (XVIII) на проміжні сполуки формули транс-(XI-b).

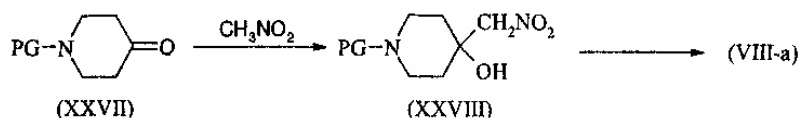


Проміжні сполуки формули (XXVI) можуть бути перетворені у проміжні сполуки формули (V), що мають транс-конфігурацію, за допомогою послідовності реакцій, описаної вище у Схемі 1 чи Схемі 2.

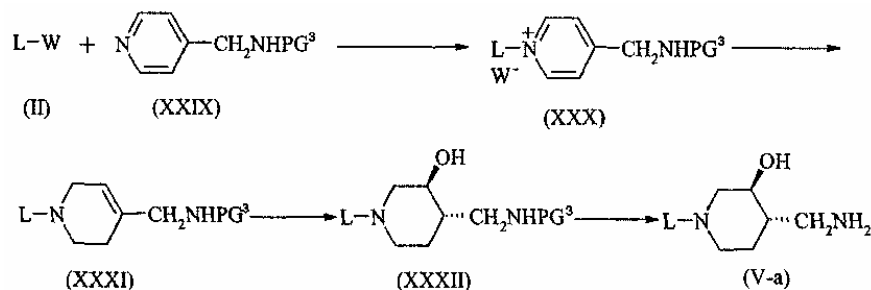
Проміжні сполуки формули (VIII-a) визначаються як проміжні сполуки формули (VIII), де угруповання -OR⁴ розташоване у 4-ому положенні піперидинового кільця та R⁴ є атомом водню.



Згадані проміжні сполуки формули (VIII-a) можуть бути одержані реакцією проміжної сполуки формули (XXVII) із нітрометаном у відповідних умовах реакційного середовища таких як, наприклад, метоксид натрію у метанолі та потім перетворюють нітрогрупу на аміногрупу, що нарешті дає проміжні сполуки формули (VIII-a).



Проміжні сполуки формули (V-a) визначаються як проміжні сполуки формули (V), де R⁵ є атомом водню, та можуть бути одержані як наведено нижче:



Проміжна сполука формули (II) вступає у взаємодію із проміжною сполукою формули (XXIX), де PG³ є підходяща захисна група така як р-толенсульфонільна, та таким чином одержана проміжна сполука формули (XXX) відновлюється до проміжної сполуки формули (XXXI) за допомогою борогідриду натрію. Потім проміжні сполуки формули (XXXI) перетворюють у проміжні сполуки формули (XXXII) за допомогою описаної вище послідовності реакцій по перетворенню проміжних сполук формули (XVIII) на проміжні сполуки формули транс-(XI-b). А потім видаляють захисну групу PG³ з проміжної сполуки формули (XXXII), що дає проміжні сполуки формули (V-a).

Сполуки формули (I), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі та стереоізомерні форми сполук формули (I) мають добрі властивості стимулювати кишкову рухливість. Особливо, названі сполуки показують виразну активність спорожнення шлунку, що доводиться у прикладі на фармакологічну активність C-1: "Спорожнення шлунку від некалорійної рідкої їжі, що затримана призначенням лідамідину собакам, які знаходяться у свідомості"-тест.

Також показано, що сполуки формули (I) мають корисний ефект такий як збільшення базального тиску НСС, тобто Нижнього Стравохідного Сфінктера.

Показано, що більшість з проміжних сполук формули (III) мають активність аналогічну активності кінцевих сполук формули (I).

З точки зору здатності сполук даного винаходу підвищувати шлунково-кишкову рухливість та особливо активувати спорожнення шлунку названі сполуки корисні для лікування станів, споріднених із утрудненням чи погіршенням спорожнення шлунку, та більш загально для лікування станів, споріднених із утрудненням чи погіршенням шлунково-кишкового тракту.

З точки зору корисності сполук формули (I), випливає, що даний винахід також стосується способу лікування теплокровних тварин, включаючи людин (більш загальна назва, що використовується тут - пацієнти), які страждають від станів споріднених із утрудненням чи погіршенням спорожнення шлунку, чи більш загально, які страждають від станів, споріднених із утрудненням чи погіршенням шлунково-кишкового

тракту. Отже, спосіб лікування використовується для полегшення стану пацієнтів, що страждають від, наприклад, шлунково-стравохідного рефлюксу, диспепсії, гастропарезу, констипації, постопераційної непрохідності, кишкової псевдонепрохідності. Гастропарез може бути викликаний аномальністю функцій шлунку чи ускладненням хвороб таких як діабети, прогресивний систематичний склероз, нервово-психічна анорексія та міотонічна дистрофія. Констипація може бути викликана станами такими як нестача кишково-м'язового тону або кишкова еластичність. Постопераційна непрохідність є непрохідність чи кінетичне погіршення у кишечнику, що викликані руйнуванням м'язового тону внаслідок операції. Кишкова псевдонепрохідність є станом, що характеризується непрохідністю, біллю, що викликана колікою та блювотою, але без ознаки фізичної непрохідності. Сполуки даного винаходу можуть бути, таким чином, використані чи для усунення дійсної причини такого стану чи полегшення станів пацієнтів із цими симптомами. Диспепсія є погіршення функції травлення, що може проявлятися як симптом первинної шлунково-кишкової дисфункції особливо шлунково-кишкової дисфункції, що пов'язана із збільшенням м'язового тону чи як ускладнення внаслідок інших розладів таких як апендицит, розлади жовчного міхура чи порушення живлення.

Симптоми диспепсії можуть також з'являтися внаслідок попадання хімічних речовин, наприклад, селективних серотонінових ріаптейк інгібіторів (ССРІ), таких як флуоксетин, пароксетин, флавоксамін та сертралін.

Крім цього деякі сполуки також є стимуляторами кінетичної активності на обідкову кишку.

Отже, використання сполуки формули (I) як медичного препарату є можливим та особливо можливе використання сполуки формули (I) для виробництва медичних препаратів для лікування станів, що включають зменшення шлунково-кишкової рухливості, особливо зменшення шлункового спорожнення. Для цих сполук передбачається як профілактичне так й терапевтичне лікування. Щоб одержати фармацевтичні композиції за цим винаходом, ефективну кількість відповідної сполуки у вигляді основи чи кислотно-адитивної солі, як активного інгредієнту, змішують із добре відомою домашньою фармацевтично прийнятним носієм, форма якого може варіюватися у широких межах та залежить від форми, що бажана для конкретного призначення. Ці фармацевтичні композиції бажано використовувати в підходящій унітарній дозованій формі, переважно для орального призначення, ректального призначення чи парентеральних ін'єкцій. Наприклад, для приготування композицій в дозованій формі для орального призначення, застосовують довільне із звичайних фармацевтичних середовищ таке як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти та подібні їм у випадку рідких оральних рецептур таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; чи тверді носії такі як крохмалі, цукри, каолін, мастила, клеї, розмелені агенти та подібні їм у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки їх зручності для призначення, таблетки та капсули представляють собою найбільш вигідну дозовану форму для орального призначення у випадку коли застосовуються звичайні тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій буде звичайно включати стерилізовану воду, принаймні у більшу частину, однак інші інгредієнти, наприклад, для збільшення розчинності також можуть бути включені. Можуть бути одержані також ін'єкційні розчини в яких носій включає, наприклад, розчин солі, розчин глюкози чи суміш розчинів солі та глюкози. Можуть бути одержані також ін'єкційні суспензії, у випадку яких застосовують відповідні рідкі носії, суспендуючі агенти та подібні їм речовини. У композиціях, що підходять для підшкірного призначення, носій необов'язково включає агент, що підвищує проникливість та/або підходящий змочувальний агент, який необов'язково змішується із підходящими домішками довільної природи у незначних кількостях, які додають тільки якщо вони не обумовлюють значні шкідливі ефекти на шкіру. Згадані домішки можуть сприяти при призначенні на шкіру та/або можуть бути корисними для одержання бажаних композицій. Ці композиції можуть бути призначені для використання у різні способи, наприклад, трансдермальне нанесення, місцеве нанесення, у вигляді мазі. Кисотно-адитивні солі сполук (I) завдяки їх підвищеній розчинності у порівнянні із відповідними основами є звичайно більш підходящими для приготування водних композицій.

Особливо вигідно готувати вищезгадані фармацевтичні композиції у формі одиничного дозування щоб полегшити засвоєння та впорядкувати дозування. Форма одиничного дозування, яка використана в описі винаходу та у формулі даного винаходу відноситься до фізично дискретних одиниць, що відповідають унітарним дозам, при чому кожна одиниця, що містить наперед визначену кількість активного інгредієнту розраховується так, щоб забезпечити бажаний терапевтичний ефект у поєднанні із потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких форм одиничного дозування є таблетки (включаючи таблетки із бороздою або таблетки із покриттям), капсули, пілюлі, порошкоподібні маси, пластинки, ін'єкційні розчини або суспензії, форми дози, що дорівнює одній чайній ложці, форми дози, що дорівнює одній таблетці, та подібні їм та їх суміші.

Фармацевтичні композиції для орального призначення можуть бути у вигляді твердих дозованих форм, наприклад, таблеток (як у формі для ковтання, так й у формі для жування), капсул чи желеподібних кульок, що одержуються зручними способами із фармацевтично прийнятними наповнювачами такими як зв'язуючі агенти (наприклад, попередньо желатинизований кукурудзяний крохмалем, полівінілпіролідом чи гідроксипропілметилцелюлозою); наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або фосфат кальцію); мастила (наприклад, стеарат магнію, тальк або силікагель); подрібнені речовини (наприклад, картопляний крохмаль або крохмалеподібний гліколят натрію); або змочувальні агенти (наприклад, натрію лаурил сульфат). Покриття для таблеток можуть бути створені методами, які добре відомі із рівня техніки.

Рідкі рецептури для орального призначення можуть бути у вигляді, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути представленими у вигляді сухого продукту, що перед використанням змішують із водою або іншим придатним розчинником. Такі рідкі рецептури можуть бути одержані зручними способами, використовуючи при цьому необов'язково прийнятні домішки такі як суспендуючі агенти (наприклад, сироп сорбітолу, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або гідрогенізовані їстівні жири); емульгуючі агенти (наприклад, лецитин або камедь); неводні розчинники (наприклад, мигдалева олія, естери жирних кислот чи етиловий спирт; та запобігаючи речовини (наприклад, метил або пропіл р-гідроксибензоати або сорбітова кислота).

Фармацевтично прийнятні підсолоджувачі містять переважно принаймні один сильний підсолоджувач

такий як сахарин, натрієва або кальцієва сіль сахарину, аспартам, калієва сіль ацесульфаму, натрієва сіль цикламату, алітам, дигідроалконовий підсолоджувач, монелін, стевіозид або цукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридеоксигалактосахароза), ще більш переважно сахарин, натрієва або кальцієва сіль сахарину та необов'язково велику кількість підсолоджувача такого як сорбітол, манітол, фруктоза, сахароза, мальтоза, ізомальтоза, глюкоза, гідрогенизований сироп глюкози, ксилітол, карамель або мед.

Сильні підсолоджувачі зручно застосовувати у невеликих концентраціях. Наприклад, у випадку натрієвої солі сахарину концентрація може знаходитися у діапазоні від 0,04% до 0,1% (вага/ об'єм) по відношенню до загального об'єму кінцевої рецептури, та переважно складає близько 0,06% у рецептурах із невисоким дозуванням та близько 0,08% у рецептурах із високим дозуванням. Велика кількість підсолоджувача може ефективно бути використана у великих кількостях у діапазоні від близько 10% до близько 35%, переважно від близько 10% до 15% (вага/ об'єм).

Фармацевтично прийнятні смакові домішки, які можуть маскувати гіркий смак інгредієнтів у рецептурах із невисоким дозуванням, представляють собою переважно фруктові наповнювачі із таким смаком як вишня, малина, чорна смородина або полуниця. Комбінація двох смакових домішок може давати дуже гарні результати. У випадку рецептур із високим дозуванням можуть знадобитися більш сильні смакові домішки такі як карамельно-шоколадний смак, м'ятний охолоджуючий смак, фантазійний смак та подібні фармацевтично прийнятні сильні смакові домішки. Кожна смакова домішка може бути присутня у кінцевій композиції у концентрації, що знаходиться у діапазоні від 0,05% до 1% (вага/ об'єм). Комбінації згаданих сильних смакових домішок вигідно використовуються. Переважно використовують такі смакові домішки смак яких не підлягає ніяким змінам або втраті смаку та кольору при знаходженні у кислотному середовищі рецептури.

Рецептури даного винаходу можуть необов'язково включати речовину, що запобігає утворенню газів у кишечнику таку як симетикон, альфа-D-галактозидаза та подібні.

Сполуки даного винаходу можуть також бути використані у вигляді довгодіючих рецептур. Такі довгодіючі рецептури можуть бути призначені при імплантаціях (наприклад, підшкірно або внутрим'язово) або внутрим'язових ін'єкціях. Таким чином, наприклад, можуть бути використані у сполученні із підходящими полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у вигляді емульсії у прийнятній олії) або іон-обмінними смолами, або помірно розчинними речовинами, наприклад, помірно розчинною сіллю.

Сполуки даного винаходу можуть бути використані для парентеарльного призначення за допомогою ін'єкції, підходящої інтравенозної, внутрим'язової або підшкірної ін'єкції, наприклад, ін'єкції пілюлі або тривалої інтравенозної інфузії. Рецептури для ін'єкції можуть бути представлені у формі одиничного дозування, наприклад, ампулах або багаторазових контейнерах, із доданою запобігаючою речовиною. Композиції можуть бути у таких формах як суспензії, розчини або емульсії у жирних або водних розчинниках та можуть містити рецептурні агенти такі як ізотонізуючі агенти, суспендуючі агенти, стабілізуючі агенти та/або диспергуючі агенти. Як альтернатива, активний інгредієнт може бути у порошкоподібній формі, що перед використанням змішують із підходящим розчинником, наприклад, стерилізована апірогенна вода.

Сполуки даного винаходу можуть також бути використані у ректальних композиціях таких як суппозиторії або затримуючі клізми, наприклад, такі, що містять зручні суппозиторійні основи такі як кокосове масло або інші гліцериди. Для призначення усередину носа сполуки даного винаходу також можна використовувати, наприклад у вигляді рідкого спрею, у вигляді порошку або у формі крапель.

Взагалі вважається, що терапевтично ефективна кількість повинна знаходитися у межах від 0,001мг/кг до близько 2мг/кг ваги тіла, переважно від близько 0,02мг/кг до близько 0,5мг/кг ваги тіла. Метод лікування може також включати призначення активного інгредієнту при лікувальній дозі між двома та чотирма разами на день.

Експериментальна частина

У методиках, що описані тут нижче використовувалися наступні скорочення: "ACN" позначає ацетонітрил; "THF", який позначає тетрагідрофуран; "DCM" позначає дихлорметан; "DIPE" позначає діізопропіловий етер; "EtOAc" позначає етилацетат; "NE₄OAc" позначає ацетат амонію; "HOAc" позначає оцтову кислоту; "MIK" позначає метилізобутилкетон.

Для деяких хімічних реагентів були використані наступні хімічні формули, наприклад, NaOH позначає гідроксид натрію, K₂CO₃ позначає карбонат калію, H₂ позначає газоподібний водень, MgSO₄ позначає сульфат магнію, CuO·Cr₂O₃ позначає хроміт міді, N₂ позначає газоподібний азот, CH₂Cl₂ позначає дихлорметан, CH₃OH позначає метанол, NH₃ позначає амоніак, HCl позначає хлороводнева кислота, NaNH позначає гідрид натрію, CaCO₃ позначає карбонат кальцію, CO позначає моноксид вуглецю, KOH позначає гідроксид калію.

Для деяких сполук формули (I) абсолютна стереохімічна конфігурація не була визначена експериментально. У таких випадках стереохімічна ізомерна форма, яка була виділена першою позначається як "A", а та, що виділена другою позначається як "B", без подальших посилань на дійсну стереохімічну конфігурацію.

A. Одержання проміжних сполук

Приклад A.1

а) Розчин 4-піридинметанолу (1,84моль) в ацетонітрилі (1000мл) додали до розчину бензилхлориду (2,2моль) в ацетонітрилі (1000мл) та реакційну суміш нагрівали із оберненим холодильником на протязі 3 годин, потім охолодили до кімнатної температури та випарували розчинник. Залишок суспендували у діетиловому етері, відфільтрували та висушили, що дало 1-(фенілметил)-4-(гідроксиметил)піридинілхлорид (411г, 97%).

б) 1-(Фенілметил)-4-(гідроксиметил)піридинілхлорид (0,87моль) розчинили у метанолі (2200мл) та охолодили до -20°C. До реакційної суміші додавали порціями борогідрид натрію в атмосфері газоподібного азоту. Реакційну суміш перемішували на протязі 30 хвилин, а потім додали по краплинам воду (200мл). Реакційну суміш частково випарували, додали воду та реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відділили, висушили, відфільтрували та випарували розчинник. Залишок був очищений за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан), що дало 155г 1,2,3,6-тетрагідро-1-(фенілметил)-4-піридинметанолу.

Приклад А.2

а) Розчин 1,2,3,6-тетрагідро-1-(фенілметил)-4-піридинметанолу (0,5моль) у тетрагідрофурані (1000мл) охолодили до -30°C та додали по краплинам в атмосфері газоподібного азоту до розчину борану у тетрагідрофурані (1М, 1000мл), при цьому температуру реакційної суміші підтримували між -20°C та -30°C . Після додавання реакційну суміш перемішували на протязі 4 годин, потім дали піднятися температурі до кімнатної та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі на протязі 18 годин. Реакційну суміш охолодили до -10°C та додали по краплинам воду (25мл). Потім одночасно гідроксид натрію (3М у воді, 70мл) та пероксид водню (30% розчин у воді, 63,3мл) додали по краплинам у той час як температуру реакційної суміші витримували при -10°C . До реакційної суміші знову додали гідроксид натрію (50% у воді, 140мл). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із оберненим холодильником на протязі 4 годин. Реакційну суміш охолодили та відфільтрували. Фільтрат упарили. Осад, що при цьому одержали, розчинили у воді (500мл) та зробили насичений розчин карбонату калію додаванням карбонату калію. Продукт екстрагували дихлорметаном. Кінцевий розчин висушили над сульфатом магнію та випарували. Залишок перекристалізували із суміші діізопропіловий етер/ацетонітрил. Після декількох перекристалізацій одержали (\pm)-транс-1-(фенілметил)-3-гідрокси-4-піперидинметанол (вихід: 50,1%).

б) Суміш (\pm)-транс-1-(фенілметил)-3-гідрокси-4-піперидинметанолу (17,8г, 0,085моль) (що вже описаний у J. Med. Chem., 16, стор. 156-159, (1973)) у метанолі (250мл) гідрогенізували при температурі 50°C при використанні паладію на активованому вігуллі (10%, 2г), як каталізатора. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували, що дало 12г (\pm)-транс-3-гідрокси-4-піперидинметанолу (проміжна сполука 1-а) (була використана на наступній стадії реакції без подальшого очищення). Відповідний цис-ізомер вже відомий із J. Org. Chem., 34, стор. 3674-3676, (1969).

в) Суміш проміжної сполуки 1-а (0,086моль) у дихлорметані (250мл) перемішували при кімнатній температурі. До нього додали по краплинам розчин ди-трет-бутилдикарбонату (Вос-ангідрид) (0,086моль) у дихлорметані (50мл) та одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Із суміші виділилася олія. До реакційної суміші додали метанол (60мл) та одержаний реакційний розчин перемішували на протязі 60 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок перекристалізували із діізопропілового етеру. Осад відфільтрували та висушили, що дало 13,7г (68,8%) 1,1-диметилетил (транс)-3-гідрокси-4-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 1-б).

г) Проміжну сполуку (1-б) (0,087моль) розчинили у хлороформі (400мл) та піридині (7,51мл). Розчин охолодили до 0°C . До реакційної суміші додавали порціями 4-метилбензенсульфонілхлорид (0,091моль) на протязі більше 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 16 годин. До реакційної суміші додали ще 4-метилбензенсульфонілхлорид (1,7г) та піридин (1,4мл) та одержану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 6 годин, потім охолодили, промили водним розчином лимонної кислоти (10% вагових у воді), промили насиченим водним розчином солі, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою флеш колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан). Потрібні фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 9г (проміжної сполуки 1-с) у вигляді безбарвної олії. Проміжну сполуку (1-с) розділили на її енантиомери за допомогою хіральної колонкової хроматографії при динамічній аксіальній компресії наповнювачем Chiracel AD (20мкм, 100Å, код 061347) (кімнатна температура, діаметр колонки: 11см; елюент: гексан/етанол = 80/ 20; 50г продукту у 5л елюенту). Дві групи фракцій були зібрані та з них випарували розчинник, що дало 26,2г речовини із першої фракції (I) та 26г речовини із другої фракції (II). Речовину із першої фракції (I) перекристалізували із діізопропілового етеру, відфільтрували та висушили, що дало 12,5г (+)-1,1-диметилетил (транс)-3-гідрокси-4-[[4-метилфеніл]сульфоніл]оксиметил]-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука (1-с-I); $[\alpha]_D^{20} = +13,99^{\circ}$ (с=27,87мг/5мл у метанолі)).

Речовину із другої фракції (II) перекристалізували із діізопропілового етеру, відфільтрували та висушили, що дало 15г (-)-1,1-диметилетил (транс)-3-гідрокси-4-[[4-метилфеніл]сульфоніл]оксиметил]-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука (1-с-II); $[\alpha]_D^{20} = -38,46^{\circ}$ (с=25,35мг/5мл у метанолі)).

д) Суміш проміжної сполуки (1-с) (0,023моль) та бензиламіну (0,084моль) у тетрагідрофурані (100мл) перемішували на протязі 16 годин при температурі 125°C (в автоклаві). Реакційну суміш охолодили. Розчинник випарували. Залишок розподілили між дихлорметаном та водним розчином карбонату калію. Органічний шар відділили, профільтрували та розчинник випарували, що дало 15,4г 1,1-диметилетил (транс)-3-гідрокси-4-[[фенілметил]аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 1-д).

е) Суміш проміжної сполуки 1-д (max. 0,023моль брудного залишку) у метанолі (100мл) гідрогенізували при використанні паладію на вуглєці (10%, 1г) як каталізатор. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок перевели у твердий стан за допомогою суміші діізопропіловий етер + ацетонітрил, відфільтрували та висушили (вакуум, температура 40°C), що дало 4г (76%) 1,1-диметилетил (транс)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 1-е) $T_{пл} = 178^{\circ}\text{C}$).

За аналогічною методикою, але як вихідну речовину беруть цис-3-гідрокси-4-піперидинметанол (що описана у J. Org. Chem., 34, стор. 3674-3676, (1969)), був одержаний 1,1-диметилетил (цис)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 1-ф).

Приклад А.3

а) Карбонат кальцію (3,9г) додали до суміші 1,3-бензодіоксол-4-аміну (4,11г) у суміші дихлорметану (40мл) та метилового спирту (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі. До реакційної суміші додали порціями N,N,N-триметилбензенметанамоніум дихлоройодат (11,5г) при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш перемішували на протязі 15 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розбавили водою. Шари фаз відділили. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили водою, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/гексан = 80/20). Очищені фракції були зібрані та розчинник випарували. Залишок перекристалізували із діізопропілового етеру. Осад відфільтрували та висушили, що дало 3,5г (46,9%) 7-йодо-1,3-бензодіоксол-4-амін (проміжна сполука 2-а).

б) Оцтовий ангідрид (14,25мл) додали по краплинам до розчину проміжної сполуки (2-а) (36,6г) в

оцтовій кислоті (500мл) та перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували на протязі 15 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш вилили у воду. (500мл). Осад відфільтрували, промили водою, потім висушили, що дало 39,29г (92,6%) N-(7-йодо-1,3-бензодіоксол-4-іл)ацетамід (проміжна сполука 2-b).

в) Суміш проміжної сполуки (2-b) (38,8г), ацетату калію (20г) та паладію на вуглеці (10%; 2г) у метанолі (500мл) перемішували при температурі 150°C та тиску $4,9 \cdot 10^6$ Па (50кг) в атмосфері монооксиду вуглецю на протязі 16 годин. Реакційну суміш охолодили, відфільтрували крізь дикаліт та фільтрат випарували. Залишок розбавили водою, потім екстрагували трьома порціями дихлорметану. Об'єднані органічні шари висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розчинили в оцтовій кислоті (250мл) та додали по краплям оцтовий ангідрид (6мл). Реакційну суміш перемішували на протязі 30 хвилин при кімнатній температурі, потім розбавили водою (250мл) та одержаний осад відфільтрували, промили водою, потім висушили, що дало 19,4г (64,7%) метил 7-(ацетиламіно)-1,3-бензодіоксол-4-карбоксилату (проміжна сполука 2-c).

г) Суміш проміжної сполуки (2-c) (18,5г) та N-хлорсукцинамиду (11,4г) в ацетонітрилі (130мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 1 години. Реакційну суміш охолодили. Осад відфільтрували, промили ацетонітрилом, діізопропіловим етером, потім висушили, що дало 18,2г (87%) метил 7-(ацетиламіно)-6-хлоро-1,3-бензодіоксол-4-карбоксилату (проміжна сполука 2-d).

д) Проміжну сполуку (2-d) (18,2г) додали до розчину гідроксиду натрію (37,6г) у воді (380мл). Одержану реакційну суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 3 годин. Суміш охолодили, підкислили хлороводневою кислотою та одержаний осад відфільтрували, промили водою, суспендували в ацетонітрилі, відфільтрували, потім висушили, що дало 14г (>95%) 7-аміно-6-хлоро-1,3-бензодіоксол-4-карбонової кислоти (проміжна сполука 2-e). За аналогічною методикою був одержаний 3,4-дигідро-9-йодо-2Н-1,5-бензодіоксепін-6-амін (проміжна сполука 2-f).

Приклад А.4

Суміш проміжної сполуки (2-e) (1г) та 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,8г) в ацетонітрилі (80мл) перемішували на протязі 3 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок розподілили між фазами води та дихлорметану. Органічний шар відділили, висушили та розчинник випарували. Залишок суспендували у діізопропіловому етері відфільтрували, потім висушили (у вакуумі), що дало 0,8г (75%) 1-[(7-аміно-6-хлоро-1,3-бензодіоксол-4-іл)карбоніл]-1Н-імідазол (проміжна сполука 3-a).

N-[4-Аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-2,2-диметил-7-бензофуранкарбоніл]-1Н-імідазол (проміжна сполука 3-b) був одержаний за аналогічною методикою.

За аналогічною методикою були також одержані:

N-[4-аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-7-бензофураноїл]-1Н-імідазол (проміжна сполука 3-c),

N-[8-хлоро-3,4-дигідро-9-ацетиламіно-2Н-1,5-бензодіазепін-6-оїл]-1Н-імідазол (проміжна сполука 3-d), та

1-[(5-аміно-6-хлоро-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-8-іл)карбоніл]-1Н-імідазол (проміжна сполука 3-e).

Приклад А.5

Суміш проміжної сполуки (1-f) (0,09моль) та проміжної сполуки (3-c) (0,087моль) в ацетонітрилі (600мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 1 години. Реакційну суміш охолодили до температури 0°C, та розчинник випарували. Залишок розподілили між фазами води та дихлорметану. Органічний шар відділили, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/(метиловий спирт/амоніак) = 97/3). Очищені фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок перекристалізували із ацетонітрилу. Осад відфільтрували та висушили, що дало 28,7г (78%) (\pm)-1,1-диметилетил цис-4-[[[(4-аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-7-бензофураніл)карбоніл]аміно]метил]-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 4, $T_{пл.}=218^{\circ}\text{C}$).

Приклад А.6

Суміш проміжної сполуки (4) (0,065моль) у суміші хлороводнева кислота/ 2-пропанол (120мл) та метанол (1000мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 30 хвилин. Реакційну суміш охолодили та розчинник випарували. Залишок розподілили між фазами дихлорметану та насиченого амоніаком водному розчині хлориду натрію. Органічний шар відділили, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропанолі та перетворили у гідрохлоридну сіль складу (1:2) за допомогою суміші хлороводневої кислоти/ 2-пропанол. Осад відфільтрували та висушили, що дало 14,6г (64%) (цис)-4-аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-N-((3-гідрокси-4-піперидиніл)метил)-7-бензофуранкарбоксамід дигідрохлориду (проміжна сполука 10, $T_{пл.}=280^{\circ}\text{C}$).

Приклад А.7

а) До суміші етил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (85,5г), нітрометану (33,6г) у метанолі (240мл) при перемішуванні та охолодженні додали метоксид натрію (10г) невеликими порціями. Після того як закінчили додавання метоксиду натрію, продовжували перемішувати реакційну суміш на протязі 2 годин при температурі близько 10°C та кімнатній при температурі на протязі усієї ночі. Реакційну суміш випарували при кімнатній температурі, додали до олієподібного залишку колотий льод та реакційну суміш підкислили оцтовою кислотою. Продукт екстрагували трихлорметаном, екстракт висушили, відфільтрували та випарували розчинник. Олієподібний залишок перевели у твердий стан за допомогою обробки петролейним етером. Продукт відфільтрували та висушили, що дало 73г етил 4-гідрокси-4-(нітрометил)-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 5).

б) Суміш проміжної сполуки (5) (73г), метанолу (400мл) та оцтової кислоти (150мл) гідрогенізували в апараті Парра за допомогою каталізатора паладій на вуглеці (10%, 5г). Після того як розрахована кількість водно поглинулася каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. До залишку додали колотий льод та до рН реакційної суміші зробили лужним за допомогою гідроксиду натрію. Водна фаза була висолена за допомогою карбонату калію та продукт екстрагували бензеном. Екстракт висушили, відфільтрували та випарували розчинник, що дало 63,5г етил 4-(амінометил)-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 6, $T_{пл.}=82^{\circ}\text{C}$).

Приклад А.8

а) Проміжна сполука (1-d) була очищена та розділена на енантіомери за допомогою хіральної

колонкової хроматографії на наповнювачі Chiracel AD (колонка n°: AD2000; тип: DAC; 20мкм, 1000Å, діаметр колонки: 11см; елюент: гексан/етанол = 80/20; порція 1г/200мл). Дві очищені групи фракцій були зібрані та з них випарували розчинник. Із першої фракції було виділено залишок (А), який представляв собою 1,1-диметилетил (транс)-3-гідрокси-4-[[4-фенілметил)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 25).

б) Суміш проміжної сполуки (25) (0,56моль) у метанолі (700мл) гідрогенізували при температурі 50°C за допомогою паладію на вуглиці (5г; 10%) як каталізатора. Після поглинання водню (1 еквівалент) каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок був переведений у твердий стан за допомогою діізопропілового етеру, потім його відфільтрували та висушили, що дало 119г (100%) (+)-1,1-диметилетил (транс)-4-(амінометил)-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 2-g; $[\alpha]_D^{20}=+2,43^\circ$ (с=24,70мг/5мл у метанолі)).

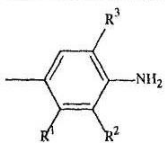
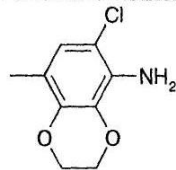
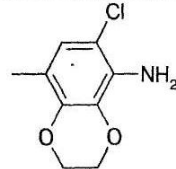
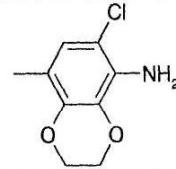
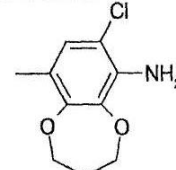
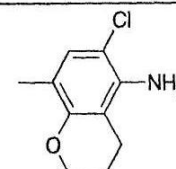
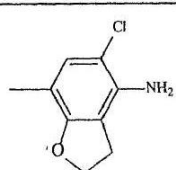
в) Суміш проміжної сполуки (3-b) (0,62моль) та проміжної сполуки (2-g) (0,62моль) в ацетонітрилі (4300мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 90 хвилин. Розчинник випарували. Залишок розподілили між шарами води (1000мл) та етилацетату (4000мл). Шари фаз розділили. Водну фазу екстрагували ще раз етилацетатом (1000мл). Об'єднані органічні шари промили водою (двічі по 500мл), висушили, профільтрували крізь шар силікагелю та розчинник випарували. До реакційної суміші додали 2-пропанол, потім випаровування провели знову, що дало 310г (кількісний вихід; що використовується у наступній стадії реакції без подальшого очищення) 1,1-диметилетил (транс)-4-[[4-аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-2,2-диметил-7-бензофураніл)карбоніл]аміно]метил]-3-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 26).

г) Суміш проміжної сполуки (26) (0,011моль) у суміші хлороводень у 2-пропанолі (12мл) та метанолі (100мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником на протязі 30 хвилин. Реакційну суміш охолодили та розчинник випарували. Залишок розподілили між фазами вода/амоніак та дихлорметан. Органічний шар відділили, висушили, відфільтрували та розчинник випарували, що дало 2,84г (73%) (-)-(транс)-4-аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-N-[(3-гідрокси-4-піперидиніл)метил]-2,2-диметил-7-бензофуранкарбоксаміду (проміжна сполука 14). Зразок речовини (0,5г) перекристалізували із суміші ацетонітрил та краплина води, відфільтрували та висушили, що дало проміжну сполуку (14) 0,2г. $T_{пл}$ 116°C; $[\alpha]_D^{20}=-15,91^\circ$ (с=25,14мг/5мл в CH₃OH)].

Таким способом та подібним способом було отримано:

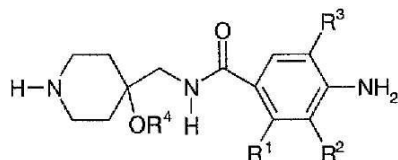
Таблиця I-1:



| Проміжна сполука No. | При клад. No. |  | OR ⁴ | Фізичні властивості, Тпл. в °C |
|----------------------------|---------------------|---|------------------|--------------------------------------|
| 15 | A.6 |  | ОН | цис |
| 16 | A.6 |  | ОН | цис; •2HCl; Тпл. 242°C |
| 17 | A.6 |  | ОН | транс; Тпл. 190°C |
| 18 | A.6 |  | ОН | транс; •2HCl; Тпл. 180°C |
| 19 | A.6 |  | ОН | транс; •H ₂ O; Тпл. 130°C |
| 20 | A.6 |  | ОСН ₃ | цис |

•C₃H₈O означає 2-пропанолатну сіль.

Таблиця I-2:



| Проміжна сполука No. | Прик- лад. No. | | OR ⁴ | Фізичні властивості, Тпл. в °С |
|----------------------------|----------------------|--|------------------|--|
| 21 | A.6 | | OH | Тпл. 205°C |
| 22 | A.6 | | OH | - |
| 23 | A.6 | | OCH ₃ | - |
| 24 | A.6 | | OCH ₃ | •1/2C ₂ H ₂ O ₄ |

•C₂H₂O₄ означає етандіотну сіль.

В. Отримання кінцевих сполук.

Приклад В. 1

Суміш проміжної сполуки (10) (0,019моль), 2-(3-хлорпропіл)-2-метил-1,3-діоксолану (0,029моль), карбонату натрію (0,076моль) та йодиду калію (каталітична кількість) в метилізобутилкетоні (300мл, висушено над MgSO₄) перемішували та кип'ятили з оберненим холодильником 48 годин. Реакційну суміш охолодили, відфільтрували та випарували фільтрат. Залишок очистили колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). Чисті фракції зібрали та випарували розчинник. Залишок затвердів в діізопропіловому етері (0°C), відфільтрували та висушили, з отриманням 5,5г (64%) з (цис)-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-[3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)пропіл-3-4-піперидиніл]метил]-7-бензофуранкарбоксаміду (сполука 7, Т_{пл.} 118°C).

Приклад В.2

Суміш проміжної сполуки (17) (0,006моль) та бутиральдегіду (0,014моль) в метанолі (150мл) гідрували з платиною-на-вуглєці (5%, 1г), як каталізаторі, в присутності тіофену (4%, 1мл). Після поглинання газоподібного водню (1 еквівалент), каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок очистили колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). Чисті фракції зібрали та випарували розчинник. Залишок затвердів в діізопропіловому етері + метилізобутилкетоні. Осад відфільтрували та висушили, з отриманням 0,53г. (транс)-8-аміно-N-[(1-бутил-3-гідрокси-4-піперидиніл)метил]-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксін-5-карбоксаміду (сполука 55, Тпл. 122°C).

Приклад В.3

Суміш сполуки (7) (0,008моль) в HCl (8мл) та тетрагідрофурані (80мл) перемішували та кип'ятили з оберненим холодильником одну годину. Реакційну суміш охолодили, потім підлучили NH₃/CH₃OH (до pH=14). Додали дихлорметан. Органічний шар відділили, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). Потрібні фракції зібрали і розчинник випарували. Залишок перекристалізували з метилізобутилкетону. Осад відфільтрували та висушили, вихід (цис)-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-(4-оксопентил)-4-піперидиніл]метил]-7-бензофуранкарбоксаміду 1,7г. (сполука 4, Т_{пл.} 118°C).

Приклад В.4

Сполуку (38) (10г) очистили та розділили на її енантиомери хіральною колон очного хроматографією на Chiralcel AS (20мкм, 1000Å елюент: гексан/2-пропанол 80/20; вприскування: 1г/200мл). Зібрали дві групи

3,5г транс-(-)-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]метил]-2,2-диметил-7-бензофуранкарбоксамід [сполука 39, $T_{пл}$ 96°C; $[\alpha]_D^{20} = -12,29^\circ$ ($c=0,5\%$ в CH_3OH)]. Абсолютна конфігурація була визначена як (3S,4S).

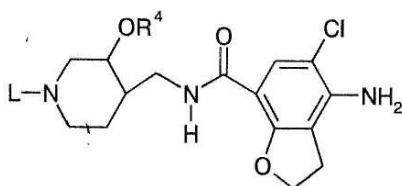
(В)-залишок перекристалізували з діізопропілового етеру з невеликою кількістю метилізобутилкетону та води. Залишок відфільтрували, промили та висушили, вихід 3,6г транс-(+)-4-аміно-5-хлор-2,3-дигідро-N-[[3-гідрокси-1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]метил]-2,2-диметил-7-бензофуранкарбоксамід [сполука 40. Т_{пл.} 97°C; $[\alpha]_D^{20} = +12,72^\circ$ (с=0,5 % в CH₃OH)].

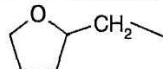
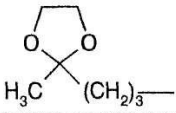
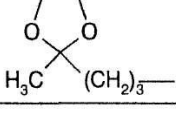
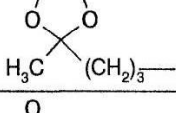
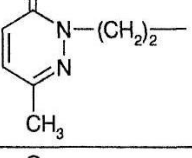
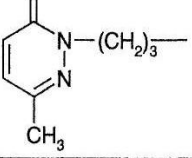
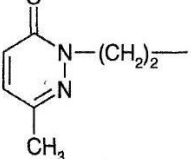
Приклад В.5

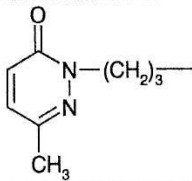
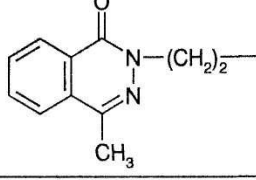
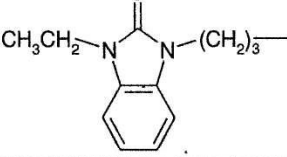
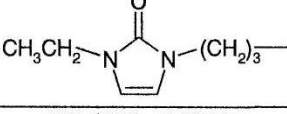
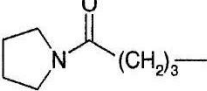
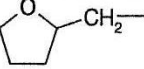
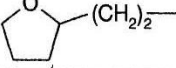
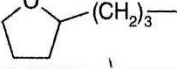
Суміш сполуки (76) (0,015моль) в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (250мл) гідрували при 10°C з нікелем Ренея (3г) як каталізатором. Після поглинання водню (2 еквіваленти), каталізатор відфільтрували через дікаліт та фільтрат випарували, вихід 5,7г (\pm)-транс-5-аміно-N-[[1-(2-аміноетил)-3-гідрокси-4-піперидиніл]метил]-6-хлор-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-карбоксаміду (сполука 82).

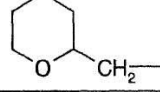
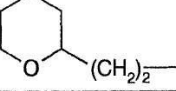
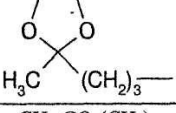
В таблицях від F-1 до F-8 представлені сполуки, що були отримані відповідно до одного з вищевказаних прикладів.

Таблица F-1



| Сполу ка. No. | Прик лад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|---------------------|--------------------|---|-----------------|---|
| 1 | B.2 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$ | ОН | цис; Тпл. 126°C |
| 2 | B.2 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$ | ОН | транс; Тпл. 149°C |
| 3 | B.1 | $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ | ОН | транс; Тпл. 136°C |
| 4 | B.3 | $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_3-$ | ОН | цис; Тпл. 118°C |
| 5 | B.3 | $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_3-$ | ОН | транс; Тпл. 166°C |
| 6 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 162°C |
| 7 | B.1 |  | ОН | цис; Тпл. 118°C |
| 8 | B.1 |  | ОН | транс |
| 9 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 166°C; •C ₂ H ₂ O ₄ • C ₃ H ₈ O |
| 10 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 210°C |
| 11 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 180°C |
| 12 | B.1 |  | « ОН | транс; Тпл. 210°C |

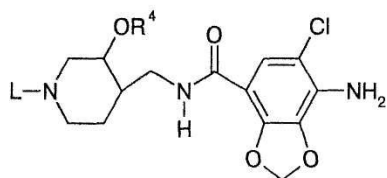
| Сполу ка. No. | Прик лад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|---------------------|--------------------|---|------------------|--------------------------------------|
| 13 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 178°C |
| 14 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 220°C |
| 15 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 185.4°C |
| 16 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 120°C; •H ₂ O |
| 17 | B.1 | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | ОН | транс; Тпл. 118°C |
| 18 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 168°C |
| 19 | B.1 | (CH ₃) ₂ CHO(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 119°C |
| 20 | B.1 | CH ₃ -SO ₂ -NH-(CH ₂) ₂ - | ОН | транс; Тпл. 168°C |
| 21 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 164°C |
| 22 | B.1 |  | OCH ₃ | транс; Тпл. 110°C |
| 23 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 144°C |
| 24 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 136 ⁰ C |

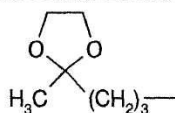
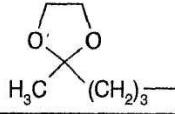
| Сполу ка. No. | Прик лад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|---------------------|--------------------|---|------------------|---------------------|
| 25 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 160°C |
| 26 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 166°C |
| 27 | B.1 |  | OCH ₃ | транс; Тпл. 130°C |
| 28 | B.3 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | транс; Тпл. 130°C |
| 29 | B.2 | CH ₃ -(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | транс; Тпл. 130°C |
| 30 | B.1 | CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | транс; Тпл. 120°C |

•C₂H₂O₄ означає етандіатну сіль.

•C₃H₈O означає сіль 2-пропанолату

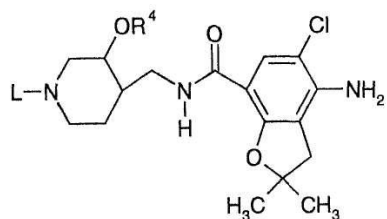
Таблиця F-2



| Сполу ка. No. | Прик лад No. | -L | -OR ⁴ | Фізичні властивості |
|---------------------|--------------------|---|------------------|---|
| 31 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 120°C |
| 32 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •H ₂ O |
| 33 | B.3 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 138°C |
| 34 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 166°C |
| 35 | B.1 |  | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 166°C |

•C₂H₂O₄ означає етандіоатну сіль.¹

Таблиця F-3



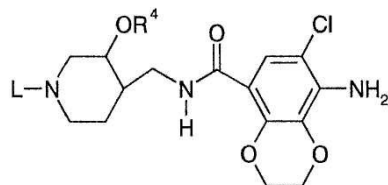
| Сполука. No. | Приклад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|--------------|-------------|--|-----------------|--|
| 36 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 138°C |
| 37 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 197°C |
| 38 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 100°C |
| 39 | B.4 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | (3S-транс); Тпл. 96°C; [α] _D ²⁰ = -12.29° (c = 0.5 % в CH ₃ OH) |
| 40 | B.4 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | (3R-транс); Тпл. 97°C; [α] _D ²⁰ = +12.72° (c = 0.5 % в CH ₃ OH) |
| 56 | B.4 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | (3S-транс); Тпл. 251.5°C; •HCl; [α] _D ²⁰ = -11.72° (c = 0.5% в CH ₃ OH) |
| 95 | B.4 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | (3S-транс); •HCl•H ₂ O |
| 96 | B.4 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | (3S-транс); •HBr•H ₂ O; Тпл. 210°C; [α] _D ²⁰ = -10.82° (c = 1 % в CH ₃ OH) |
| 41 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | цис; Тпл. 150°C |
| 42 | B.1 | (CH ₃) ₂ CHO(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •(Z)-C ₄ H ₄ O ₄ |
| 43 | B.1 | CH ₃ CH ₂ O(CO)(CH ₂) ₂ - | ОН | транс |
| 44 | B.1 | CH ₃ CH ₂ O(CO)(CH ₂) ₂ - | ОН | транс; •(Z)-C ₄ H ₄ O ₄ |
| 45 | B.3 | HO-CO-(CH ₂) ₂ - | ОН | транс; •HCl•H ₂ O |
| 46 | B.1 | | ОН | транс; Тпл. 190°C |
| 47 | B.1 | | ОН | транс |
| 48 | B.1 | | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 120°C |
| 49 | B.3 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 148°C |

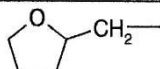
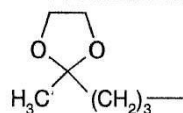
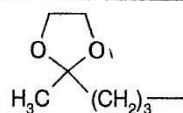
| Сполука. No. | Приклад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|--------------|-------------|--|------------------|---|
| 50 | B.1 | | ОН | транс; Тпл. 202°C |
| 51 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОСН ₃ | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 132°C |
| 52 | B.1 | CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ - | ОСН ₃ | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 160°C |
| 53 | B.1 | | ОСН ₃ | транс; Тпл. 100°C |

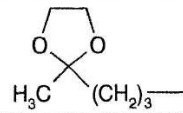
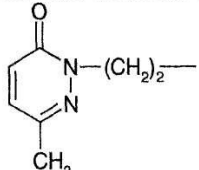
•C₂H₂O₄ означає етандіоатну сіль,

•(Z)-C₄H₄O₄ означає (Z)-2-бутендіоатну сіль.

Таблиця F-4

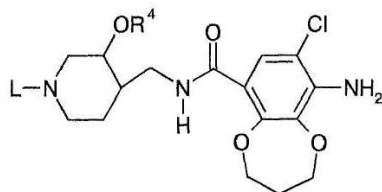


| Сполука. No. | Приклад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|--------------|-------------|---|-----------------|---|
| 54 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОН | цис; •HCl •H ₂ O; Тпл. 104°C |
| 55 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 122°C |
| 57 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 138°C |
| 58 | B.3 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | ОН | цис; Тпл. 138°C |
| 59 | B.3 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •H ₂ O |
| 60 | B.1 |  | ОН | транс; Тпл. 140°C |
| 61 | B.1 |  | ОН | цис |
| 62 | B.1 |  | ОН | транс |

| Сполука. No. | Приклад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|--------------|-------------|---|-----------------|---|
| 63 | B.1 |  | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 180°C |
| 64 | B.1 |  | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 208°C |

•C₂H₂O₄ означає етандіоатну сіль.

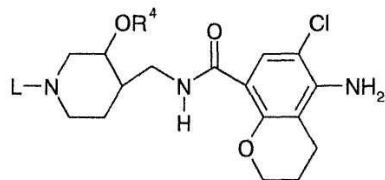
Таблиця F-5



| Сполу- ка. No. | Прик- лад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|----------------------|---------------------|---|-----------------|---|
| 65 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •HCl; Тпл. 216°C |
| 66 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 176°C |
| 67 | B.3 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 130°C |
| 68 | B.1 | | ОН | транс; Тпл. 154°C |
| 69 | B.1 | | ОН | транс; Тпл. 128°C |
| 70 | B.1 | | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 188°C |

•C₂H₂O₄ означає етандіоатну сіль.

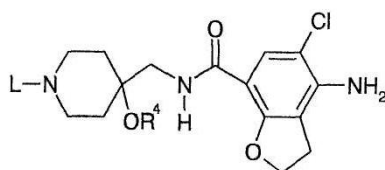
Таблиця F-6



| Сполу- ка. No. | Прик- лад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|----------------------|---------------------|---|-----------------|---|
| 71 | B.1 | CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •H ₂ O; Тпл. 120°C |
| 72 | B.1 | | ОН | транс; •H ₂ O; Тпл. 120°C |
| 73 | B.1 | | ОН | транс; Тпл. <80°C |
| 74 | B.1 | HO-(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •2H ₂ O; Тпл. <100°C |
| 75 | B.1 | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | ОН | транс; •C ₂ H ₂ O ₄ ; Тпл. 168°C |
| 76 | B.1 | NC-CH ₂ - | ОН | транс |
| 77 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 156°C |
| 78 | B.2 | CH ₃ -(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; •H ₂ O; Тпл. 125°C |
| 79 | B.1 | | ОН | транс; •H ₂ O; Тпл. 115°C |
| 80 | B.3 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 100°C |
| 81 | B.1 | (CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₃ - | ОН | транс; Тпл. 100°C |
| 82 | B.5 | H ₂ N-(CH ₂) ₂ - | ОН | транс |
| 83 | B.1 | | ОН | транс; Тпл. 190°C |
| 84 | B.1 | | ОН | транс; Тпл. 175°C |

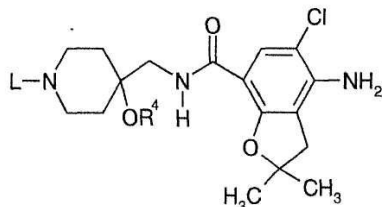
•C₂H₂O₄ означає етандіотну сіль.

Таблиця F-7



| Сполу- ка. No. | Прик- лад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|----------------------|---------------------|---|-----------------|---------------------|
| 85 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОН | Тпл. 135°C |
| 86 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | Тпл. 130°C |
| 87 | B.1 | | ОН | Тпл. 134°C |
| 88 | B.3 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | ОН | Тпл. 165°C |

Таблиця F-8



| Сполу- ка. No. | Прик- лад No. | -L | OR ⁴ | Фізичні властивості |
|----------------------|---------------------|---|-----------------|--|
| 89 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | ОН | Тпл.174°C; •C ₂ H ₂ O ₄ |
| 90 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | ОН | Тпл.143°C; •C ₂ H ₂ O ₄ |
| 91 | B.1 | | ОН | Тпл.174°C; •C ₂ H ₂ O ₄ |
| 92 | B.1 | | ОН | Тпл.128°C |
| 93 | B.3 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | ОН | Тпл. 130°C |
| 94 | B.1 | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | ОН | Тпл.115°C; •(E)-C ₄ H ₄ O ₄ |

•C₂H₂O₄ означає етандіоатну сіль.

•(E)-C₄H₄O₄ означає (E)-2-бутендіоатну сіль.

С. Фармакологічні Приклади

С1. Спорожнення шлунку від некалорійної рідкої тестової їжі, що затримана введенням лідамідину собакам, які знаходяться у свідомості.

Самки гончих собак, вагою 7-14кг, були навчені спокійно стояти в станку Павлова, їм було імплантовано шлункові канюлі під загальною анестезією та асептичному застереженні. Після серединної лапаротомії, надріз був зроблений в стінці шлунка в повздовжньому напрямку від великого до меншого вигину, на 2см вище нерва Latarjet. Канюля була закріплена в стінці шлунку подвійним кисетним швом та виведена назовні через прокол в лівому квадранті іпохондрії. Собакам дали період для оздоровлення не менше двох тижнів. Експеримент почали після 24 годин голодування, під час якого вода була доступна ad libitum. На початку експерименту канюлю відкрили для видалення будь-якого шлункового соку або залишків їжі.

Шлунок промили від 40 до 50мл теплової води. Досліджувану сполуку вводили І.В. (в об'ємі ≤3мл через латеральну вену), S.C. (в об'ємі ≤3мл) або Р.О. (в об'ємі 1мл/кг маси тіла, внутрішньошлунково через канюлю з пристроєм, що заповнює порожнину канюлі, після введення досліджуваної сполуки, було введено 5мл NaCl 0,9% для заповнення порожнього простору в інжекційній системі). Безпосередньо після введення досліджуваної сполуки або її сольвата, підшкірно ввели 0,63мг/кг лідамідину. Через 30 хвилин, канюлю відкрили для визначення кількості рідини, що присутня в шлунку, з швидким повторним введенням рідини. Після чого, через канюлю була введена тестова їжа. Ця тестова їжа складалась з 250мл дистильованої води, що містить глюкозу (5г/л) як маркер. Канюля залишалась закритою 30 хвилин, після чого вміст шлунку вивели з шлунку з вимірюванням загального об'єму (t=30хвилин). Для наступних аналізів брали 1мл вмісту шлунку, з швидким повторним введенням залишку об'єму в шлунок. Цю послідовність повторювали 4 рази з 30 хвилинним інтервалом (t=60, 90, 120, 150 хвилин). В 1мл зразка вмісту шлунку, концентрація глюкози вимірювалась на автоматичному аналізаторі Hitachi 717 гексокіназним методом (Schmidt, 1961). Ці дані використовувались для визначення абсолютної кількості глюкози, що залишилась в шлунку через кожні 30 хвилин, як визначення залишкового об'єму їжі, незалежно від виділення кислоти.

Крива була побудована по експериментальним точкам (глюкоза по відношенню до часу) використовуючи зважений нелінійний регресійний аналіз. Спорожнення шлунку визначалось як час необхідний для спорожнення від 70% їжі (t_{70%}). Час контрольного спорожнення був розрахований як середнє значення t_{70%} для 5 останніх експериментів з розчинником для однієї собаки. Зростання затримки спорожнення шлунку (Δt) розраховували як різниця часу між t_{70%} сполуки та t_{70%} розчинника. Для коригування відхилень рівня спорожнення між собаками, Δt виразили як % від t_{70%} розчинника. (Schuurkes et al. 1992)).

Таблиця С-1

Зростання спорожнення шлунку від рідкої їжі, що затримана введенням лідамідину собакам, які знаходяться у свідомості, було визначено для наступних сполук при дозі 0,01мг/кг (колонка ΔT/T^a) та 0,0025мг/кг (колонка ΔT/T^b).

| Co. No. | ΔT/T ^a | ΔT/T ^b |
|---------|-------------------|-------------------|
| 1 | -0,20 | -0,23 |
| 2 | -0,34 | -0,61 |
| 3 | -0,73 | -0,51 |
| 4 | -0,08 | -0,21 |

| | | |
|----|-------|-------|
| 5 | -0,36 | -0,57 |
| 6 | -0,52 | -0,52 |
| 7 | 0,11 | -0,07 |
| 9 | -0,52 | -0,24 |
| 10 | -0,11 | -0,15 |
| 11 | -0,45 | -0,19 |
| 12 | -0,01 | -0,03 |
| 14 | -0,28 | - |
| 15 | -0,04 | -0,23 |
| 16 | -0,08 | -0,17 |
| 17 | 0,06 | -0,30 |
| 18 | -0,57 | -0,47 |
| 19 | -0,78 | -0,30 |
| 20 | -0,28 | -0,20 |
| 21 | -0,15 | -0,21 |
| 22 | -0,58 | -0,37 |
| 23 | -0,53 | -0,15 |
| 24 | 0,01 | -0,13 |
| 25 | -0,63 | -0,38 |
| 26 | -0,56 | - |
| 27 | -0,49 | -0,40 |
| 28 | -0,56 | -0,42 |
| 29 | -0,51 | -0,32 |
| 30 | -0,59 | -0,55 |
| 36 | -0,01 | - |
| 37 | -0,62 | -0,41 |
| 39 | -0,53 | -0,43 |
| 40 | -0,22 | -0,17 |
| 42 | -0,12 | - |
| 46 | -0,43 | - |
| 49 | -0,28 | -0,19 |
| 51 | -0,45 | - |
| 52 | -0,18 | - |
| 53 | -0,47 | - |
| 54 | -0,28 | 0,04 |
| 55 | -0,29 | -0,18 |
| 57 | -0,10 | -0,03 |
| 58 | 0,09 | -0,20 |
| 59 | -0,13 | -0,15 |
| 63 | -0,07 | 0,12 |
| 64 | -0,03 | -0,32 |
| 65 | -0,07 | - |
| 72 | -0,47 | 0,08 |
| 73 | -0,52 | -0,48 |
| 74 | -0,51 | - |
| 75 | -0,01 | -0,39 |
| 76 | -0,18 | - |
| 77 | -0,18 | - |
| 78 | -0,50 | -0,33 |
| 79 | -0,34 | - |
| 80 | -0,51 | -0,11 |
| 81 | -0,16 | - |
| 84 | -0,40 | - |
| 86 | -0,47 | -0,33 |
| 87 | -0,28 | - |
| 91 | -0,16 | - |
| 92 | -0,45 | - |
| 93 | -0,03 | - |

Таблиця С-2

Зростання спорожнення шлунку від рідкої їжі, що затримана введенням лідамідину собакам, які знаходяться у свідомості, було визначено для наступних проміжних сполук при дозі 0.01мг/кг (колонка $\Delta T/T^a$) та 0,0025мг/кг (колонка $\Delta T/T^b$).

| Проміжна сполука No. | $\Delta T/T^a$ | $\Delta T/T^b$ |
|----------------------|----------------|----------------|
| 10 | -0,28 | -0,04 |
| 11 | -0,10 | 0,03 |
| 13 | 0,18 | - |

| | | |
|----|-------|-------|
| 17 | -0,28 | -0,18 |
|----|-------|-------|