



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121029** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)**C07D 401/06** (2006.01)**C07C 275/06** (2006.01)**C07C 275/26** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 211/58** (2006.01)**C07D 211/60** (2006.01)**C07D 211/94** (2006.01)**C07D 211/96** (2006.01)**C07D 213/00**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2016 10056****(22)** Дата подання заявки: **06.03.2015****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **25.03.2020****(31)** Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Парижської конвенції: **61/949,664****(32)** Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Парижської конвенції: **07.03.2014****(33)** Код держави-учасниці  
Парижської конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей  
про заявку: **25.11.2016, Бюл.№ 22****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.03.2020, Бюл.№ 6****(86)** Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ **PCT/US2015/019112,  
06.03.2015****(72)** Винахідник(и):  
**Джуліано Клаудіо (IT),  
Гарсія Рубіо Сільвіна (US),  
Даїна Антуан (CH),  
Гуайнацці Анджело (US),  
П'єтра Клаудіо (IT)****(73)** Власник(и):**ХЕЛСІНН ХЕЛСКЕА СА,**Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano/Pazzallo,  
Switzerland (CH)**(74)** Представник:**Петров Андрій Володимирович, реєстр.  
№139****(56)** Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

WO 2012/113103 A1, 30.08.2012

WO 2006/014136 A1, 09.02.2006

US 2008/227780 A1, 18.09.2008

WO 2009/039461 A2, 26.03.2009

WO 2004/064738 A2, 05.08.2004

WO 2011/060397 A1, 19.05.2011

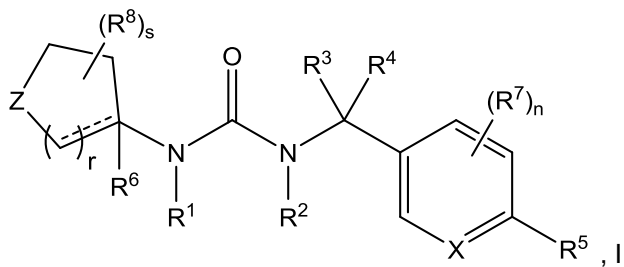
US 6 399 619 B1, 04.06.2002

BERLIN M. ET AL., "Reduction of hERG  
inhibitory activity in the 4-piperidinyl urea  
series of H3 antagonists", BIOORGANIC &  
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,  
PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no.  
7, ISSN 0960-894X (2010-01-28), pages 2359-  
2364, (20100128), XP026971078 [X] 1-61 \*  
the entire document, in particular page 2359,  
left-hand column, lines 16-19; pages 2360-  
2362, Table 1LI B. ET AL., "Studies on the structure-activity  
relationship of 1,3,3,4-tetra-substituted  
pyrrolidine embodied CCR5 receptor  
antagonists. Part 2: Discovery of highly potent  
anti-HIV agents", BIOORGANIC &  
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,  
PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no.  
17, ISSN 0960-894X (2010-05-19), pages  
5334-5336, (20100519), XP027207986 [X] 1-  
50 \* page 5335, compound 18**(54) П-ЗАМІЩЕНІ АСИМЕТРИЧНІ СЕЧОВИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ**

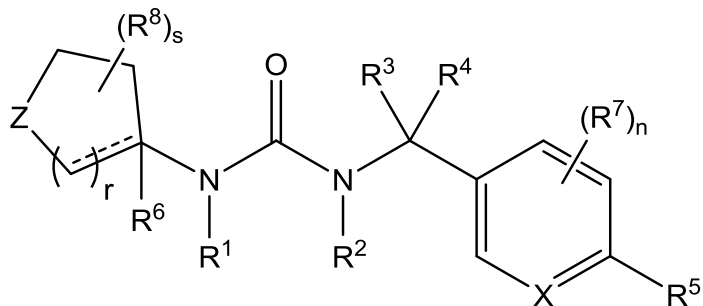
UA 121029 C2

**(57) Реферат:**

Описані сполуки, композиції й способи попередження і/або лікування захворювань, які фізіологічно опосередковані рецептором греліну. Сполуки мають загальну формулу I:



або їх фармацевтично прийнятні солі.



Перехресне посилання на споріднені заявки

У даній заявці запитується пріоритет попередньої заявки на патент США серійний № 61/949/664, поданої 7 березня 2014, вміст якої повністю включений в дану заявку шляхом посилання.

5       Галузь, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нових асиметричних сечовинних сполук, до їх застосування в медицині, зокрема при лікуванні терапевтичних станів, модульованих рецептором греліну.

Передумови створення винаходу

10       Рецептор стимулятора секреції гормону росту (GHS-R) регулює множинну фізіологічних процесів, включаючи вивільнення гормону росту (GH), метаболізм й апетит. Циркулюючий гормон грелін, що виробляється переважно ендокринними клітинами у шлунку, є його ендogenous лінгандом. Грелін являє собою 28-амінокислотний пептид з ацильним бічним ланцюгом, необхідним для біологічної активності (Kojima et al.,  
15       Nature, 402, 656-660, 1999). Було встановлено, що грелін стимулює вивільнення гормону росту (GH) й збільшує споживання їжі як при централізованому, так і при периферійному введенні (Wren et al., Endocrinology, 141, 4325-4328, 2000).

У людей ендogenous рівні греліну підвищуються при голодуванні й знижуються при відновленні прийому їжі (Cummings et al., Diabetes, 50, 1714-1719, 2001). Як  
20       передбачають, грелін також грає певну роль у підтримці довготривалого енергетичного балансу й регуляції апетиту. Постійне введення греліну гризунам призводить до гіперфагії та збільшення ваги, які не залежать від секреції гормону росту (Tschop et al., Nature, 407, 908-913, 2000). Рівні циркулюючого греліну знижуються у відповідь на постійне перегодовування й підвищуються у відповідь на хронічний негативний  
25       енергетичний баланс, зв'язаний з анорексією або фізичними навантаженнями. Повні люди, як правило, мають низький рівень греліну в плазмі (Tschop et al., Diabetes, 50, 707-709, 2001) відповідно до фізіологічної реакції організму при зниженні споживання калорій. Внутрішньовенний грелін ефективно стимулює споживання їжі в організмі людини. Нещодавнє дослідження показало 28 % збільшення споживання їжі зі  
30       «шведського столу» з інфузією греліну у порівнянні з контролем фізіологічним розчином (Wren et al., J. Clin. Endocrinology and Metabolism, 86, 5992, 2001).

З урахуванням наведених вище експериментальних даних, були запропоновані сполуки, які модулюють активність рецептора греліну для профілактики і/або лікування розладів, пов'язаних з фізіологією рецептора греліну. Наприклад, коли-небудь можуть  
35       бути розроблені антагоністи рецептора греліну для зниження апетиту, зменшення споживання їжі, що сприяють втраті ваги й лікуванню ожиріння, не зачіпаючи або знижуючи рівні циркулюючого гормону росту. З іншого боку, також можуть бути розроблені агоністи рецептора греліну для стимулювання споживання їжі й таким чином,  
40       бути корисними в лікуванні розладів прийому їжі, наприклад, нервово-психічної анорексії або при лікуванні кахексії в результаті злоякісного новоутворення, СНІДу або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Агоністи греліну можуть бути також придатними як гастропрокінетичні засоби, які можуть покращити моторику шлунково-кишкового тракту шляхом збільшення частоти скорочень в тонкому кишечнику або роблячи їх сильніше, але не ушкоджуючи їх ритм. Гастропрокінетичні засоби  
45       застосовують для полегшення шлунково-кишкових симптомів, таких як дискомфорт у животі, здуття, запор, печія, нудота й блювання, а також їх застосовують для лікування низки розладів шлунково-кишкового тракту, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, синдром подразненого кишечника, гастрит, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, гастропарез і функціональну диспепсію. Крім того, сполуки, які модулюють  
50       активність рецептора греліну можуть бути також застосовані для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних зі зловживаннями речовинами, наприклад, алкоголем або наркотичними речовинами (наприклад, амфетамінами, барбітуратами, бензодіазепінами, кокаїном, метаквалонем і опіоїдами), що відносять до неадаптивного профілю застосування речовини, який не розглядають як залежність.

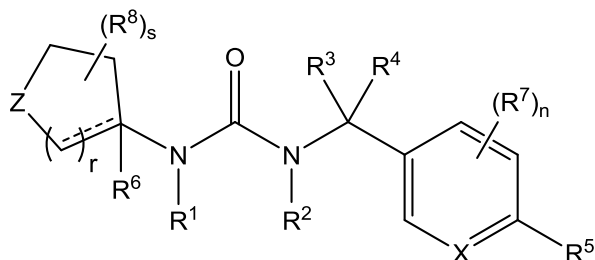
55       В літературних джерелах описана низка сполук, які впливають на рецептор греліну. YIL-781, наприклад, являє собою низькомолекулярний антагоніст рецептора греліну від фірми Bayer, який за наявними даними покращує толерантність до глюкози, пригнічує апетит і сприяє втраті ваги (Esler et al., Endocrinology 148 (11):5175-5185); LY444711 являє собою активний при пероральному прийомі агоніст рецептора греліну від фірми  
60       Lilly, який за наявними даними викликає ожиріння шляхом стимулювання споживання їжі

й заощаджуючи утилізацію жирів (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 5873-5876); аноморелін являє собою перорально доступний низькомолекулярний агоніст рецептора греліну від фірми Helsinn Therapeutics, який знаходиться в клінічних дослідженнях лікування анорексії й кахексії у онкологічних хворих. Агоністи рецептора греліну і антагоністи на основі асиметричних сечовин розкриті в документі US 2012/0220629, який тим самим в його повному обсязі включений в дану заявку шляхом посилання. Інші низькомолекулярні модулятори рецептора греліну можна знайти у WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 і US 2009/0186870.

З урахуванням наведеного вище, бажано знайти нові сполуки, які модулюють активність рецептора греліну.

Стисле викладення суті винаходу

В даному винаході запропоновані сполуки формули I:



I,

в якій X, Z, R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup>, r, s, і n мають значення, визначені в даній заявці, та їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки формули I, також в даній заявці зазначені як асиметричні сечовини, зокрема є придатними для профілактики і/або лікування у суб'єкта захворювань, які патофізіологічно зв'язані з рецептором греліну. Відповідно, в іншому варіанті здійснення у винаході запропонований спосіб лікування захворювання, опосередкованого рецептором греліну, що містить у собі введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Також розкриті фармацевтичні композиції для профілактики і/або лікування у суб'єкта захворювань, які патофізіологічно зв'язані з рецептором греліну, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, і один або більшу кількість фармацевтично прийнятних наповнювачів.

#### СТИСЛИЙ ОПИС ФІГУР

На фігурі 1 представлене споживання високоапетитної їжі (ВАП) у щурів у різні періоди часу після початкового доступу до ВАП. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Статистичні відмінності від контролів (необмежений + нестресовий; NR + NS): \*\* P < 0.01.

На фігурі 2 представлений ефект топірамату (60 мг/кг) або лікарської основи у моделі щура з переїданням. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Різниця між R + S (обмежений і стресовий) лікарської основи і R + S щурів, яких піддавали лікуванню: \*P < 0.05; \*\* P < 0.01.

На фігурі 3 представлений ефект сполуки H0816 (3 і 30 мг/кг) або лікарської основи в моделі щура з переїданням. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Різниця між R + S лікарської основи і R + S щурів, яких піддавали лікуванню: \*P < 0.05.

На фігурі 4 представлений ефект сполуки H0860 (3 і 30 мг/кг) або лікарської основи в моделі щура з переїданням. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Статистична відмінність від щурів, яким ввели лікарську основу, не мала статистичного значення.

На фігурі 5 представлений ефект сполуки H0847 (3 і 30 мг/кг) або лікарської основи в моделі щура з переїданням. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Різниця між R + S лікарської основи і R + S щурів, яких піддавали лікуванню: \*\* P < 0.01; \* P < 0.05.

На фігурі 6 представлений ефект сполуки H0900 (3 і 30 мг/кг) або лікарської основи в моделі щура з переїданням. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Різниця між R + S лікарської основи і R + S щурів, яких піддавали лікуванню: \*\* P < 0.01; \* P < 0.05.

На фігурі 7 представлений ефект топірамату, сполук H0816, H0860, H0847H0900 і

лікарської основи в 2 год. (А) і 24 год. (В) прийому харчового корму під час і після дослідження на переїдання. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Різниця між R + S лікарської основи і R + S щурів, яких піддавали лікуванню: \* P < 0.05, \*\* P < 0.01.

5 На фігурі 7 представлений ефект H0816 (3, 10 і 30 мг/кг) або лікарської основи в моделі щура з переїданням. Представлені значення є середнім значенням  $\pm$  стандартна помилка середнього значення споживання ВАП. Різниця між R + S лікарської основи і R + S щурів, яких піддавали лікуванню: \* P < 0.05; \*\* P < 0.05.

10 На фігурі 9 представлений ефект сполуки H0847 на самостійне вживання алкоголю у щурів, які віддають перевагу алкоголю.

На фігурі 10 представлений ефект сполуки H0860 на самостійне вживання алкоголю у щурів, які віддають перевагу алкоголю.

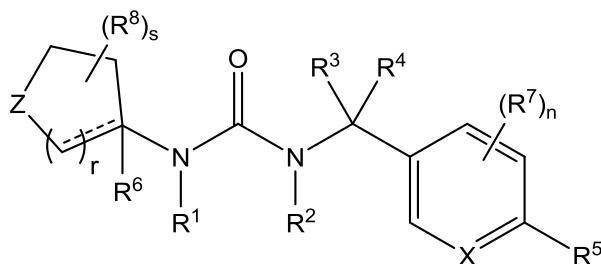
На фігурі 11 представлений ефект сполуки H0816 на самостійне вживання алкоголю у щурів, які віддають перевагу алкоголю.

15 На фігурі 12 представлений ефект сполуки H0900 на самостійне вживання алкоголю у щурів, які віддають перевагу алкоголю.

Докладний опис винаходу

20 До того як дані сполуки, композиції, вироби, пристрої і/або способи розкриті й описані слід розуміти, що вони не обмежені конкретними способами синтезу або конкретними способами лікування, якщо чітко не зазначене інше, або конкретними реагентами, якщо не зазначене інше, тому що дійсно їх можна варіювати. Крім того, слід розуміти, що термінологія, застосовна в даній заявці, призначена тільки для цілей опису конкретних варіантів здійснення, а не для їх обмеження.

25 В першому головному варіанті здійснення, даний винахід забезпечує сполуки формули I:



I,

або їх фармацевтично прийнятну сіль, де:

пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок;

30 X являє собою CH або N;

Z являє собою  $NR^9$ ,  $CR^{10}R^{11}$ , або O;

$R^1$  означає H,  $C_{1-6}$  алкіл, бензил, OH, або  $C_{1-6}$  алкокси, причому зазначений  $C_{1-6}$  алкіл, бензил, або  $C_{1-6}$  алкокси являє собою необов'язково заміщений за допомогою 1-3 замісників, вибраних з галогену, OH,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  гідроксиалкілу,  $CO(C_{1-6}$  алкілу), CHO,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-6}$  алкілу), і  $C_{1-6}$  галогеналкілу;

35  $R^2$  означає H або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^3$  і  $R^4$  кожний незалежно означають H, CN, галоген, CHO, або  $CO_2H$ , або необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл,  $C_{1-6}$  алкілциклоалкіл,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  алкокси,  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл), або  $CONR^{12}R^{13}$ ;

40 або  $R^3$  і  $R^4$  взяті разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членне кільце;

$R^5$  означає галоген, CN, CHO,  $CO_2H$ ,  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NHCONR^{14}R^{15}$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, або гетероциклоалкіл, причому зазначений  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NHCONR^{14}R^{15}$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, або гетероциклоалкіл являє собою необов'язково заміщений за допомогою 1-3 замісників, вибраних з галогену, CN, OH,  $NO_2$ ,  $Si(CH_3)_4$ , CHO, і  $CO_2H$ , або необов'язково заміщений  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NHCONR^{14}R^{15}$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $CH=NOH$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, і гетероциклоалкіл;

$R^6$  відсутній або являє собою H;

$R^7$  означає H, CN, або галоген;

або два  $R^7$  можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне кільце;

або  $R^5$  і  $R^7$  взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене 5-6-членне кільце;

5  $R^8$  означає H або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^9$  означає H,  $C_{1-6}$  алкіл,  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CHO$ ,  $CO_2H$ , або  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл);

$R^{10}$  і  $R^{11}$  кожний незалежно означають H,  $C_{1-6}$  алкіл, або галоген;

$R^{12}$  і  $R^{13}$  кожний незалежно означають H або  $C_{1-6}$  алкіл;

10  $R^{14}$  і  $R^{15}$  кожний незалежно означають H,  $C_{1-6}$  алкіл,  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO$ (гетероарил), гетероарил або циклоалкіл;

r означає 1 або 2;

s означає 0-4; i

n означає 0-3.

15 У першому головному варіанті здійснення, а також у другому і третьому головних варіантах здійснення, які розглянуті нижче, в одному підваріанті здійснення X являє собою CH.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, X являє собою N.

20 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, Z являє собою  $NR^9$ .

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, Z являє собою  $N(C_{1-6}$  алкіл).

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, Z являє собою  $NCH_3$ .

25 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, Z являє собою  $CR^{10}R^{11}$ .

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, Z являє собою  $CF_2$ .

30 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, Z являє собою O.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^1$  являє собою  $CH_3$ .

35 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^1$  являє собою бензил.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений бензил являє собою необов'язково заміщений за допомогою  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл) або  $C_{1-6}$  гідроксиалкілу.

40 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^1$  являє собою OH.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкокси.

45 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{1-6}$  алкокси являє собою метокси, етокси або пропокси.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^2$  означає H.

50 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^3$  і  $R^4$  кожний незалежно вибирають з  $C_{1-6}$  алкілу, CN,  $C_{1-6}$  алкілциклоалкілу,  $C_{1-6}$  гідроксиалкілу,  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $C_{1-6}$  галогеналкілу і  $CONH_2$ .

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{1-6}$  алкіл являє собою метил або етил.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{1-6}$  алкілциклоалкіл являє собою  $C_1$  алкілциклопропіл.

55 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл являє собою  $C_1$  гідроксиалкіл, який необов'язково заміщений заміщеною або незаміщеною бензильною групою.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл) являє собою  $CO_2CH_3$ .

60 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті

здійснення, зазначений  $C_{1-6}$  галогеналкіл являє собою  $CF_3$ .

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом С, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членне кільце.

5 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом С, до якого вони приєднані, щоб утворити циклопропільне кільце.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом С, до якого вони приєднані, утворюють 10 тетрагідропіранільне кільце.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає галоген, CN, CHO,  $CO_2H$ ,  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NHCONR^{14}R^{15}$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, або гетероциклоалкіл, причому 15 зазначений  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NHCONR^{14}R^{15}$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, або гетероциклоалкіл являє собою необов'язково заміщений за допомогою 1-3 замісників, вибраних з галогену, CN, OH,  $NO_2$ ,  $Si(CH_3)_4$ , CHO, і  $CO_2H$ , або необов'язково заміщений  $CO(C_{1-6}$  алкіл),  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $NR^{14}R^{15}$ ,  $NHCONR^{14}R^{15}$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ , 20  $CH=NOH$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил і гетероциклоалкіл;

В деяких варіантах здійснення  $R^5$  не являє собою H;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою алкокси;

25 В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою метокси;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою OH;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою галоген;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою фтор;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою хлор;

30 В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою  $SO_2Me$ ;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою аміно;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою  $NHAc$ ;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою  $N(Me)_2$ ;

В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою алкіл;

35 В деяких варіантах здійснення,  $R^5$  не являє собою метил;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає галоген;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає CN;

40 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає CHO;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $CO_2H$ ;

45 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $CO(C_{1-6}$  алкіл);

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл);

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $NR^{14}R^{15}$ ;

50 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $NHCONR^{14}R^{15}$ ;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $CONR^{14}R^{15}$ ;

55 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $C_{1-6}$  алкіл;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $C_{1-6}$  алкокси;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $C_{1-6}$  галогеналкіл;

60 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті

здійснення,  $R^5$  означає  $C_{1-6}$  гідроксиалкіл;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $C_{2-6}$  алкеніл;

5 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $C_{2-6}$  алкініл;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає арил;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає циклоалкіл;

10 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає гетероарил;

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає гетероциклоалкіл;

15 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  означає  $C_{1-6}$  галогеналкіл, гетероарил, арил, галоген,  $C_{1-6}$  алкокси,  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл),  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл,

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклогексаніл або циклогексеніл.

20 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{1-6}$  галогеналкіл являє собою  $CHF_2$ .

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений гетероарил являє собою піридил, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, оксадіазоліл або фураніл,

25 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений арил являє собою феніл.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений галоген являє собою Cl або I.

30 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{1-6}$  алкокси являє собою метокси.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл) являє собою  $CO_2Me$ .

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{2-6}$  алкініл являє собою  $C_2$  алкініл.

35 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений  $C_{2-6}$  алкеніл являє собою  $C_2$  алкеніл.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^6$  відсутній.

40 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^6$  означає H.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^7$  означає галоген.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, зазначений галоген являє собою Cl або F.

45 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення, 2  $R^7$  взяті разом для утворення фенільної групи.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^5$  і  $R^7$  взяті разом для утворення 5-членного гетероциклічного кільця.

50 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^8$  являє собою H.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^8$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^8$  являє собою метил.

55 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^{10}$  являє собою H;

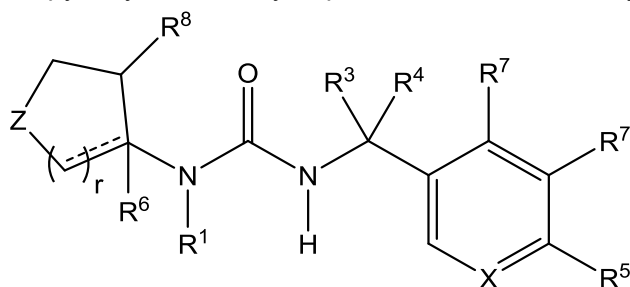
У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^{10}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл;

60 У першому, другому і третьому головних варіантах здійснення, в одному підваріанті здійснення,  $R^{10}$  являє собою галоген;



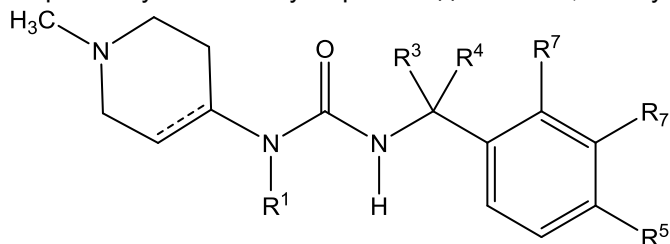


У другому головному варіанті здійснення сполуки мають структуру формули II:



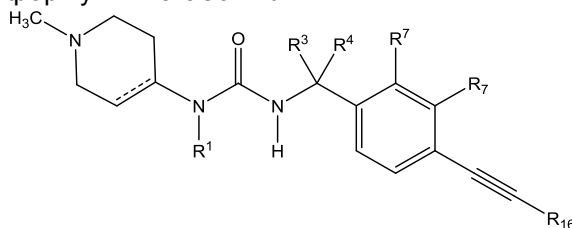
II,  
або їх фармацевтично прийнятна сіль.

5 В третьому головному варіанті здійснення, сполуки мають структуру формули III:

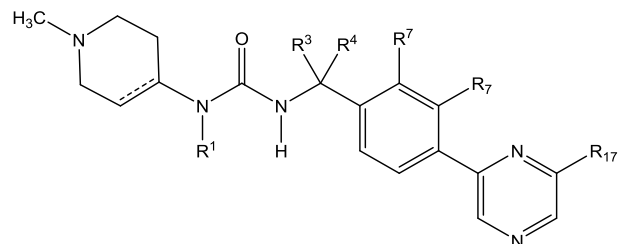


III,  
або їх фармацевтично прийнятна сіль.

10 У четвертому і п'ятому головних варіантах здійснення сполуки мають структуру формули IIIa або IIIb:



IIIa



IIIb,

15 або їх фармацевтично прийнятна сіль, причому:  
R<sup>16</sup> означає H, циклопропіл або тіазоліл; і  
R<sup>17</sup> означає H або галоген.

20 В деяких формах сполуки як розкрито в даному контексті являють собою сполуки формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі, причому сполука формули I являє собою сполуку, вибрану з групи, яка містить:

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0494		3-(1-(2,3-дихлор-4-циклопропілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0621		3-(1-(2,3-дихлор-4-(диформетил)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0496		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0617		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0539		метил 4-((3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)метил)бензоат
H0546		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-(4-(гідроксиметил)бензил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0526		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0527		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-(1,3-диметилпіперидин-4-іл)-1-метилсечовина
H0497		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0650		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0849		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-циклопропілпіридин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0578		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4-(піридин-4-іл)нафталін-1-іл)етил)сечовина
H0511		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0820		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-циклопропілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0613		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-ціанопіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0614		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-фторпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0635		метил 5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)нікотинат
H0636		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0637		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(дифторметил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0638		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(фторметил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0639		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-метилпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0642		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-формілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0704		3-(1-(4-(5-амінопіридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0705		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(циклопент-1-ен-1-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0707		3-(1-(4-(5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0711		3-(1-(4-(5-(1H-імідазол-4-іл)піридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0716		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(тіазол-5-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0717		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(тіофен-2-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0718		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-циклопентилпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0719		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0712		N-(5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)піридин-3-іл)ацетамід
H0708		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(метоксиметил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0714		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(2-метоксиетил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0715		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-етилпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0706		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-вінілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0710		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-етинілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0666		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(5-ціанопіридин-3-іл)феніл)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0739		3-((4-(5-(1H-пірол-2-іл)піридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)(ціано)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0667		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-ціанопіридин-3-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0821		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0646		(Е)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-((гідроксиіміно)метил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0720		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0721		3-(1-(4-(5-амінопіридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)-2-циклопропілетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0516		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0579		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4-(піримідин-5-іл)нафталін-1-іл)етил)сечовина
H0649		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-метоксипіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0797		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-гідроксипіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0798		3-(1-(4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0799		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0800		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-фторпіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина



№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0801		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-хлорпіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0802		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-ціанопіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0803		3-(1-(4-(2-(1H-імідазол-1-іл)піримідин-5-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0804		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(диметиламіно)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0805		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(циклопропіламіно)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0806		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(метиламіно)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0807		N-(5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)піримідин-2-іл)циклопропанкарбоксамід
H0854		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0813		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(піролідин-1-іл)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0814		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(4-етил-3-охопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0703		3-(1-ціано-1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0709		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)метил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0584		1-циклогексил-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метилсечовина
H0586		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(тетрагідро-2Н-пиран-4-іл)сечовина
H0587		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-(4,4-дифторциклогексил)-1-метилсечовина
H0588		1-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метилсечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0663		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0620		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)-2-((3-(гідроксиметил)бензил)окси)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0624		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0662		метил 2-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)-2-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)ацетат
H0670		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)-2-гідроксиетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0673		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)циклопропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0727		3-(4-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0631		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0686		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0619		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0768		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0808		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метилпіримідин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0700		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0816		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0817		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0722		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0741		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0752		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-етокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0743		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0750		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-етокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0756		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0761		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0781		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремії енантіомер)

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0782		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремі енантіомери)
H0824		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0890		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0858		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0865		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0825		1-бензил-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0826		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0889		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0896		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0827		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1-пропілсечовина
H0829		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0859		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0860		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0922		метил 2-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)ацетат
H0924		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2-гідроксиетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0830		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0899		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0900		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0909		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0856		3-(1-(3-хлор-2-фтор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0837		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина (діастереомерна суміш)
H0861		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина (окремий діастереоізомер)
H0862		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина (окремий діастереоізомер)
H0857		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина



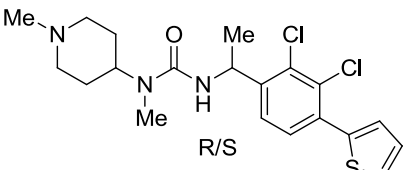
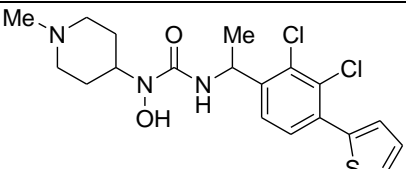
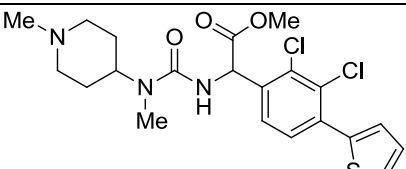
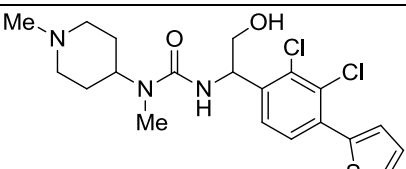
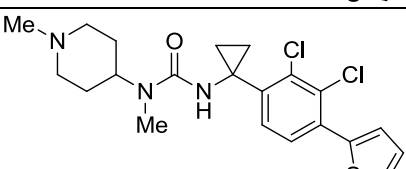
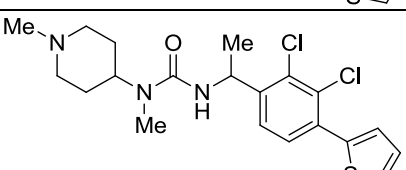
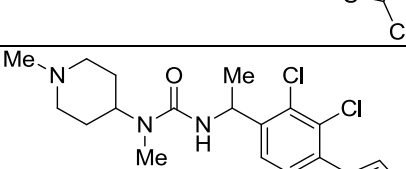
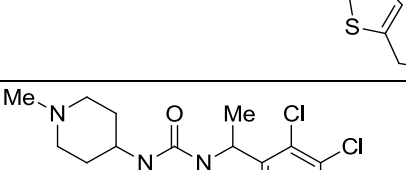
№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0871		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0874		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0853		N-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)пропанамід
H0815		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0831		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0843		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0844		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(3-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0738		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0780		3-(1-(4-(6-амінопіразин-2-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0786		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-(хлорметил)піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0791		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-хлорпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0795		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0847		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0848		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0863		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0908		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0864		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0872		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0840		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0910		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0788		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-ціанопіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0789		метил 6-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)піразин-2-карбоксилат
H0760		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)піразин-2-карбоксамід
H0769		метил-5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)піразин-2-карбоксилат

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0771		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-N,N-диметилпіразине-2-карбоксамід
H0770		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(гідроксиметил)піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0828		3-(1-(2,3-дихлор-4-(хиноксалин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0822		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0850		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4-(піразин-2-іл)нафталін-1-іл)етил)сечовина
H0881		3-(1-(4,5-дихлор-6-(піразин-2-іл)піридин-3-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0729		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридазин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0783		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридазин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0793		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1,2,4-триазин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0796		3-(1-(2,3-дихлор-4-(4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0498		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0531		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0594		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-3-іл)феніл)-2-((3-(гідроксиметил)бензил)окси)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0644		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(тіофен-3-іл)феніл)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0536		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0563		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремиий енантіомер)

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0564		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремі енантіомери)
H0627		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0660		метил 2-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іл)феніл)-2-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)ацетат
H0661		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іл)феніл)-2-гідроксиетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0672		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іл)феніл)циклопропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0651		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-формілтіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0653		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0668		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(фторметил)тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0654		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(дифторметил)тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0655		3-(1-(4-(5-ацетилтіофен-2-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0691		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)тіофен-2-карбоксамід
H0728		5-(2,3-дихлор-4-(2-циклопропіл-1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)тіофен-2-карбоксамід
H0726		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-N,N-диметилтіофен-2-карбоксамід
H0689		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)тіофен-2-карбонова кислота
H0692		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-N-метокси-N-метилтіофен-2-карбоксамід

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0656		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(1-гідроксиетил)тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0652		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-формілтіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0713		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-ціанотіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0688		3-(1-(4-(3-ацетилтіофен-2-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0774		2-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)тіофен-3-карбоксамід
H0664		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0535		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-пірол-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0499		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0693		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина



№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0694		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0657		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0553		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-(4-(гідроксиметил)бензил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0842		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0542		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-імідазол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0568		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіазол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0794		3-(1-(4-(2-амінотіазол-4-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0841		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-циклопропілтіазол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0792		3-(1-(4-(2-амінотіазол-5-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0569		3-(1-(2,3-дихлор-4-(оксазол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0565		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0604		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0595		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0596		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0851		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0537		метил 4-((3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)метил)бензоат
H0529		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0528		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-(1,3-диметилпіперидин-4-іл)-1-метилсечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0501		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0507		3-(1-(2,3-дихлор-4-(фуран-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0665		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-метилфуран-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0508		3-(1-(2,3-дихлор-4'-метокси-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0509		3-(1-(2,3-дихлор-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0510		3-(1-(3'-аміно-2,3-дихлор-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0606		3-(1-(2,3-дихлор-3'-метокси-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0810		3-(1-(2,3-дихлор-3'-фтор-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0696		3-(1-(2,3-дихлор-3'-фтор-5'-(гідроксиметил)-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0611		3-(1-(2,3-дихлор-3',5'-диметокси-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0612		2',3'-дихлор-4'-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)-[1,1'-бифеніл]-3-карбоксамід
H0615		2',3'-дихлор-4'-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)-[1,1'-бифеніл]-4-карбоксамід
H0809		3-(1-(2,3-дихлор-4'-ціано-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0699		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-ціанометил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0607		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0695		3-(1-(4-(5-бромпіридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0635		метил 5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)нікотинат
H0690		3-(1-(4-(5-ацетилпіридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0735		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(піримідин-2-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0746		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(фуран-3-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0747		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(тіюфен-3-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0748		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0765		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-циклопропілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0766		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-нітропіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0608		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0616		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-ціанопіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0618		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0623		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0610		3-(1-(2,3-дихлор-3'-ціано-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0517		3-(1-(4'-аміно-2,3-дихлор-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0518		3-(1-(2,3-дихлор-4'-(диметиламіно)-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

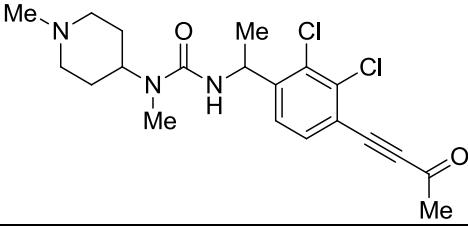
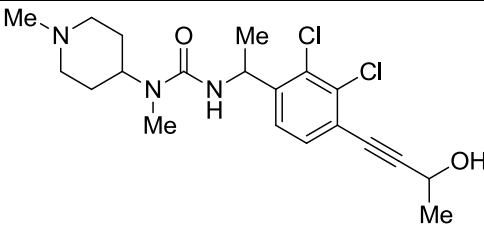
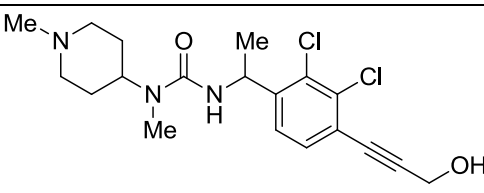
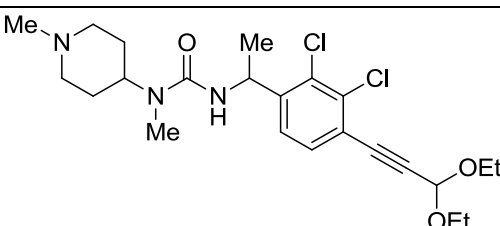
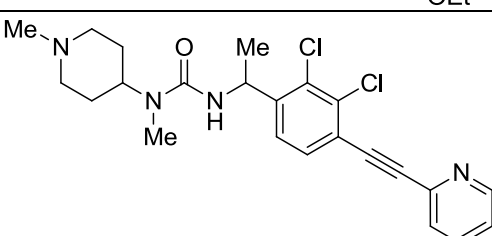
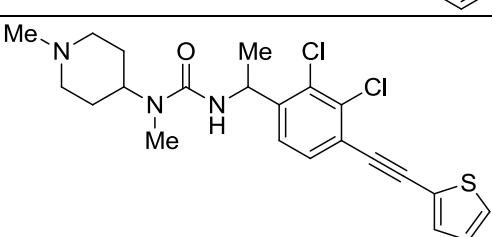
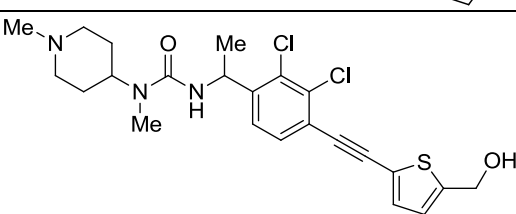
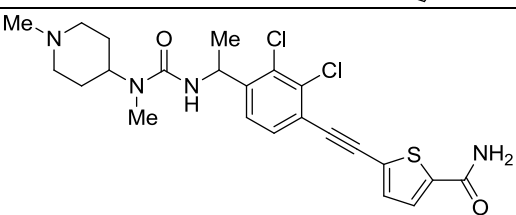
№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0512		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1-метил-1H-индазол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0513		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-индазол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0514		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0515		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1H-індол-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0520		3-(1-(2,3-дихлор-2',3',4',5'-тетрагідро-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0787		3-(1-(3-(циклопропіламіно)бензо[d]ізоксазол-6-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0582		3-(1-(3-хлор-2-фтор-4-(тіофен-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0571		3-(1-(3-хлор-2-фтор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0605		3-(1-(2,3-дихлор-3',5'-дифтор-[1,1'-бифеніл]-4-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0573		3-(1-(4-бромнафталін-1-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0574		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4-(тіофен-3-іл)нафталін-1-іл)етил)сечовина
H0575		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4-(тіофен-2-іл)нафталін-1-іл)етил)сечовина
H0576		3-(1-(4-(1H-піразол-4-іл)нафталін-1-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0577		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4-(піридин-3-іл)нафталін-1-іл)етил)сечовина
H0591		3-(1-(4-(3-амінофеніл)нафталін-1-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0597		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4-(тіазол-5-іл)нафталін-1-іл)етил)сечовина



№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0598		3-(1-(4-(фуран-3-іл)нафталін-1-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0599		3-(1-(4-(1H-імідазол-5-іл)нафталін-1-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0790		3-(1-(4-ціанонафталін-1-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0381		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(2,3,4-трихлорфеніл)етил)сечовина
H0519		3-(1-(2,3-дихлор-4-йодфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0629		3-((3-бром-2-хлор-4-йодфеніл)(ціано)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0658		3-((3-бром-2-хлор-4-метоксифеніл)(ціано)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0669		3-(ціано(2,3-дихлор-4-метоксифеніл)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0671		3-(1-ціано-1-(2,3-дихлор-4-метоксифеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0659		2-(3-бром-2-хлор-4-метоксифеніл)-2-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)ацетамід
H0521		метил 2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)бензоат
H0602		3-(1-(2,3-дихлор-4-(триметилсиліл)етиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0603		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0677		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0678		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0832		3-(1-(2,3-дихлор-4-(проп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0852		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0701		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-оксобут-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0733		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-гідроксибут-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0755		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0757		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3,3-діетоксипроп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0734		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0737		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0775		3-(1-(2,3-дихлор-4-((5-(гідроксиметил)тіофен-2-іл)етиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0776		5-((2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)етиніл)тіофен-2-карбоксамід

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0779		метил 5-((2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)етиніл)тіофен-2-карбоксилат
H0762		3-(1-(2,3-дихлор-4-(фуран-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0751		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіазол-4-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0763		3-(1-(4-((1H-імідазол-4-іл)етиніл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0759		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-3-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0785		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-(тіофен-2-іл)проп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0754		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіазол-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0753		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0609		3-(1-(2,3-дихлор-4-(фенілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0764		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0818		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окреми́й енантіомер)
H0819		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окреми́й енантіомер)
H0838		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0855		3-(1-(3-хлор-4-(циклопропілетиніл)-2-фторфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0884		3-(1-(4,5-дихлор-6-(циклопропілетиніл)піридин-3-іл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0811		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопентилетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0812		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0740		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0742		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0745		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0749		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-етокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0744		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-етокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0626		3-(1-(2,3-дихлор-4-вінілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0767		(Е)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(тіофен-2-іл)вініл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0772		N-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)тіофен-2-карбоксамід
H0773		2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)-N-(тіофен-2-іл)бензамід
H0784		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-(тіофен-2-іл)уреїдо)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0777		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-иламіно)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0846		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропіламіно)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0875		3-(1-(2,3-дихлор-4-циклопропоксифеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0628		3-(1-(2,3-дихлор-4-етилфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0630		3-(1-(2,3-дихлор-4-(ціанометил)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0633		3-(1-(2,3-дихлор-4-(гідроксиметил)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0634		3-(1-(2,3-дихлор-4-(фторметил)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0640		3-(1-(2,3-дихлор-4-формілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0645		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0641		Метил-(Е)-3-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)акрилат
H0702		(Z)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(1-хлор-3-оксобут-1-ен-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0643		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-гідроксипропіл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0522		2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)бензамід
H0523		3-(1-(2,3-дихлор-4-ціанофеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0876		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4,5,6-трихлорпіридин-3-іл)етил)сечовина.

В різних місцях, в даному описі винаходу, замісники сполук згідно з даним винаходом розкриті в групах або в діапазонах. Зокрема передбачається, що винахід охоплює всі й будь-яку індивідуальну підкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, термін



"C<sub>1-6</sub> алкіл" зокрема призначений для індивідуального розкриття метилу, етилу, C<sub>3</sub> алкілу, C<sub>4</sub> алкілу, C<sub>5</sub> алкілу і C<sub>6</sub> алкілу.

Для сполук згідно з винаходом, в яких змінна з'являється більше одного разу, кожна змінна може являти собою інший фрагмент, вибраний з групи Маркуша, яка визначає змінну. Наприклад, там, де описана структура, що має дві групи R, які одночасно присутні на тій самій сполуці; дві групи R можуть представляти різні фрагменти, вибрані з групи Маркуша, визначеної для R.

Також слід приймати до уваги, що деякі ознаки винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути представлені в комбінації в одному варіанті здійснення. І навпаки, різні ознаки винаходу, які для короткого викладення описані в контексті одного варіанту здійснення, можуть також бути представлені окремо або в будь-якій прийнятній підкомбінації.

Як застосовують в даній заявці, термін "алкіл" призначений для позначення насиченої вуглеводневої групи, яка є нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкільних груп містять в собі метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, *n*-пропіл й ізопропіл), бутіл (наприклад, *n*-бутіл, ізобутіл, *m*-бутіл), пентил (наприклад, *n*-пентил, ізопентил, неопентил) тощо. Алкільна група може містити від 1 до приблизно 20, від 2 до приблизно 20, від 1 до приблизно 10, від 1 до приблизно 8, від 1 до приблизно 6, від 1 до приблизно 4 або від 1 до приблизно 3 атомів вуглецю.

Як застосовують в даній заявці, "алкеніл" відноситься до алкільної групи, що має одну або більшу кількість подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкенільних груп включають в себе етеніл, пропеніл, циклогексеніл тощо.

Як застосовують в даній заявці, "алкініл" відноситься до алкільної групи, що має одну або більшу кількість потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкінільних груп включають в себе етиніл, пропініл, тощо.

Як застосовують в даній заявці, "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, що має один або більшу кількість галогенних замісників. Приклади галогеналкільних груп включають в себе CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> тощо.

Як застосовують в даній заявці, "гідроксилалкіл" відноситься до алкільної групи, що має один або більшу кількість замісників OH. Приклади гідроксилалкільних груп включають в себе CH<sub>2</sub>OH, C<sub>2</sub>CH<sub>4</sub>OH, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH, тощо.

Як застосовують в даній заявці, "арил" відноситься до моноциклічних або поліциклічних (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) ароматичних вуглеводнів, таких як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, інданіл, інденіл тощо. В деяких варіантах здійснення, арильні групи мають від 6 до приблизно 20 атомів вуглецю.

Як застосовують в даній заявці, "циклоалкіл" відноситься до неароматичних карбоциклів, включаючи циклізований алкіл, алкеніл і алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть містити моно- або поліциклічні (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) кільцеві системи, а також спіро-кільцеві системи. Приклади циклоалкільних груп охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил тощо. Також у визначення циклоалкілу включені фрагменти, які мають одне або більшу кількість ароматичних кілець, конденсованих (тобто, які мають загальний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензопохідні пентану, пентену, гексану тощо. В деяких варіантах здійснення, циклоалкільні групи можуть мати від приблизно 3 до приблизно 10, або приблизно від 3 до приблизно 7 атомів вуглецю, що утворюють кільце.

Як застосовують в даній заявці, "гетероциклі" або "гетероцикл" відноситься до насиченого або ненасиченого циклічного вуглеводню, в якому один або більша кількість атомів вуглецю циклічного вуглеводню, що утворюють кільце замінені гетероатомом, таким як O, S, або N. Гетероциклільні групи можуть бути ароматичними (наприклад, "гетероарил") або неароматичними (наприклад, "гетероциклоалкіл"). Гетероциклільні групи можуть також відповідати гідрогенізованим і частково гідрогенізованим гетероарильним групам. Гетероциклільні групи можуть містити моно- або поліциклічні (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) кільцеві системи. Гетероциклільні групи можуть бути охарактеризовані як які мають 3-14 або 3-7 атомів, що утворюють кільце. В деяких варіантах здійснення, гетероциклільні групи можуть містити, на додаток до щонайменше одного гетероатома, від приблизно 1 до приблизно 13, приблизно від 2 до приблизно 10, або приблизно від 2 до приблизно 7 атомів

вуглецю і можуть бути приєднані через атом вуглецю або гетероатом. В інших варіантах здійснення, гетероатом може бути окисненим (наприклад, мати оксо-замісник) або атом азоту може бути кватернізованим. Приклади гетероциклічних груп охоплюють морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл, тощо, а також будь-яку з груп, наведених нижче для "гетероарилу" і "гетероциклоалкілу." Крім цього, приклади гетероциклів охоплюють піримідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатиїніл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, 3,6-дигідропіридил, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 1,2,5,6-тетрагідропіридил, піперидоніл, 4-піперидоніл, піпероніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазол, піридімідазол, піридотіазол, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, 2H-піроліл, піроліл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тетразоліл, 6H-1,2,5-тіа-діазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантреніл, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл, ксантенил, октагідро-ізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, хіназолініл, хінолініл, 4H-хінолізиніл, хіноксалініл, хінуклідиніл, акридиніл, азоциніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензо-тіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтриазоліл, бензтетразоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензімідазолініл, метилендіоксифеніл, морфолініл, нафтиридиніл, декагідрохінолініл, 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл, дигідрофурано[2,3-b]тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, карбазоліл, 4aH-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізиніл, індоліл, 3H-індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл й ізоксазоліл. Інші приклади гетероциклів охоплюють азетидин-1-іл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, піролідин-1-іл, ізохінол-2-іл, піридин-1-іл, 3,6-дигідропіридин-1-іл, 2,3-дигідроіндол-1-іл, 1,3,4,9-тетрагідрокарболін-2-іл, тієно[2,3-c]піридин-6-іл, 3,4,10,10a-тетрагідро-1H-піразино[1,2-a]індол-2-іл, 1,2,4,4a,5,6-гексагідро-піразино[1,2-a]хінолін-3-іл, піразино[1,2-a]хінолін-3-іл, діазепан-1-іл, 1,4,5,6-тетрагідро-2H-бензо[f]ізохінолін-3-іл, 1,4,4a,5,6,10b-гексагідро-2H-бензо[f]ізохінолін-3-іл, 3,3a,8,8a-тетрагідро-1H-2-аза-циклопента[a]інден-2-іл, і 2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепін-1-іл, азепан-1-іл.

Як застосовують в даній заявці, термін "гетероарильні" групи відноситься до ароматичного гетероциклу, що має щонайменше один кільцевий член гетероатома, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи охоплюють моноциклічні й поліциклічні (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) системи. Приклади гетероарильних груп охоплюють без обмеження, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил (фураніл), хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл тощо. В деяких варіантах здійснення, гетероарильна група має від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю, а в інших варіантах здійснення від приблизно 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. В деяких варіантах здійснення, гетероарильна група містить від 3 до приблизно 14, від 3 до приблизно 7, або від 5 до 6 образуючих кільце атомів. В деяких варіантах здійснення, гетероарильна група має від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3, або від 1 до 2 гетероатомів.

Як застосовують в даній заявці, "гетероциклоалкіл" відноситься до неароматичних гетероциклів, включаючи циклізований алкіл, алкеніл і алкінільні групи, де один або більша кількість атомів вуглецю, що утворюють кільце замінені гетероатомом, таким як атом O, N, або S. Приклади "гетероциклоалкільних" груп охоплюють морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл тощо. Також у визначення гетероциклоалкілу включені фрагменти, які мають одне або більшу кількість ароматичних кілець, конденсованих (тобто, які мають сумісний зв'язок) з неароматичним гетероциклічним кільцем, наприклад, фталімідил, нафталімідил і бензопохідні гетероциклів, таких як групи індолену й ізоіндолену. В деяких варіантах здійснення

гетероциклоалкільна група має від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю, і в інших варіантах здійснення від приблизно 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. В деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 3 до приблизно 14, від 3 до приблизно 7, або від 5 до 6 атомів, що утворюють кільце. В деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група має від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3, або від 1 до 2 гетероатомів. В деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. В деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 потрійних зв'язків.

Як застосовують в даній заявці, "гало" або "галоген" охоплює в себе фтор, хлор, бром і йод.

Як застосовують в даній заявці, "алкокси" відноситься до -О-алкільної групи. Приклади алкокси груп включають в себе метокси, етокси, пропокси (наприклад, *n*-пропокси й ізопропокси), *m*-бутокси тощо.

Як застосовують в даній заявці, "тіоалкокси" відноситься до -S-алкільної групи.

Як застосовують в даній заявці "галогеналкокси" відноситься до -О-галогеналкільної групи. Прикладом галогеналкокси групи є OCF .

Як застосовують в даній заявці, "циклоалкілокси" відноситься до -О-циклоалкілу.

Як застосовують в даній заявці, "аралкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної арильною групою.

Як застосовують в даній заявці, "циклоалкілалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеною циклоалкільною групою.

Як застосовують в даній заявці, "гетероцикліалкіл" відноситься до алкільного фрагмента, заміщеного гетерокарбоциклільною групою. Приклади гетероцикліалкільних груп охоплюють "гетероарилалкіл" (алкіл, заміщений гетероарилом) і "гетероциклоалкілалкіл" (алкіл, заміщений гетероциклоалкілом). В деяких варіантах здійснення, гетероцикліалкільні групи мають від 3 до 24 атомів вуглецю на додаток до щонайменше одного гетероатома, що утворює кільце.

Як застосовують в даній заявці "оксо" відноситься до =O.

Описані в даній заявці сполуки можуть бути асиметричними (наприклад, які мають один або декілька стереоцентрів). Описані сполуки без позначення його стереохімії для визначення сумішей стереоізомерів, а також кожний з індивідуальних стереоізомерів охоплений в межах виду.

Сполуки згідно з винаходом можуть також містити всі ізотопи атомів, що зустрічаються в проміжних сполуках або кінцевих сполуках. Ізотопи охоплюють ті атоми, які мають один і той самий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню охоплюють тритій і дейтерій.

Вираз "фармацевтично прийнятний" застосовують в даній заявці для позначення сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які з медичної точки зору є придатними для застосування в контакт з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, пропорційних з прийнятим співвідношенням користь/ризик.

Також даний винахід охоплює в себе фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних в даній заявці. Застосовний в даній заявці термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифікують шляхом перетворення наявної кислоти або основного фрагмента в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей охоплюють, але не обмежуються ними, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; тощо. Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом охоплюють звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можуть бути одержані взаємодією форм вільної кислоти або основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти в воді або в органічному розчиннику, або в їх суміші; як правило, переважними є неводні середовища, такі як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Переліки придатних солей можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е вид., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожний з яких включений в даний опис в його повному обсязі шляхом посилання.

## Синтез

Сполуки згідно з винаходом, включаючи їх солі, можуть бути одержані із застосуванням відомих методик органічного синтезу, і можуть бути синтезовані згідно з будь-яким з чисельних можливих способів синтезу.

Реакції для одержання сполук винаходу можна здійснювати в придатних розчинниках, які можуть бути легко вибрані спеціалістом в галузі органічного синтезу. Придатні розчинники по суті можуть бути нерекреаційноздатними з вихідними речовинами (реагентами), проміжними продуктами або продуктами при температурах, при яких проводять реакції, наприклад, температурах, які можуть варіюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може бути здійснена в одному розчиннику або в суміші більше ніж одного розчинника. Залежно від конкретної стадії реакції можуть бути вибрані придатні розчинники для конкретної стадії реакції.

Одержання сполук згідно з винаходом може містити захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту і зняття захисту, а також вибір відповідних захисних груп можуть бути легко визначені спеціалістом в даній галузі. Хімію захисних груп можна знайти, наприклад, в T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), яка включена в даний опис в її повному обсязі шляхом посилання.

Реакції можна контролювати відповідно до будь-якого придатного способу, відомого в даній галузі техніки. Наприклад, утворення продукту можна контролювати за допомогою спектроскопічних засобів, таких як спектрометрія ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима) або мас-спектрометрія або хроматографією, такою як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

## Фармацевтичні композиції

Крім того пропонуються фармацевтичні композиції для профілактики і/або лікування суб'єкта, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, або їх фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість фармацевтично прийнятних наповнювачів.

Термін "фармацевтично прийнятний" наповнювач означає наповнювач, який не є біологічно або іншим способом небажаним, тобто, речовина може бути введена суб'єкту, без яких-небудь небажаних біологічних ефектів або взаємодії шкідливим чином з будь-яким з інших компонентів фармацевтичної композиції, у якій вона міститься. Носій може бути вибраний для того, щоб звести до мінімуму яке-небудь розкладання діючої речовини і щоб звести до мінімуму які-небудь несприятливі побічні ефекти у суб'єкта, що добре відомо спеціалісту в даній галузі техніки. Носій може бути твердим, рідким або і тим і іншим.

Описані сполуки можна вводити будь-яким придатним способом, переважно у вигляді фармацевтичної композиції, адаптованої для такого способу, і в дозі, ефективній для призначеного лікування або профілактики. Діючі сполуки і композиції, наприклад, можуть бути введені пероральним, ректальним, парентеральним, окулярним, інгаляційним або місцевим шляхом. Зокрема, введення може бути нашкірним, інгаляційним, за допомогою клізми, кон'юнктивальним, у вигляді крапель для очей, вушних крапель, альвеолярним, назальним, інтраназальним, вагінальним, інтравагінальним, трансвагінальним, окулярним, інтраокулярним, трансокулярним, ентеральним, пероральним, інтрапероральним, транспероральним, інтестинальним, ректальним, інтра ректальним, транс ректальним, шляхом ін'єкції, інфузії, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, внутрішньом'язовим, інтрацеребральним, інтравентрикулярним, інтрацеребровентрикулярним, інтракардіальним, підшкірним, внутрішньокістковим, внутрішньошкірним, інтратекальним, внутрішньоочеревним, інтравезикальним, інтракавернозним, інтрамедулярним, інтраокулярним, інтракраніальним, трансдермальним, трансмукозальним, трансназальним, інгаляційним, інтрацистернальним, епідуральним, перидуральним, інтравітреальним тощо.

Придатні носії та їх склади описані в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (19<sup>е</sup> вид.) ред. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995. Тверді лікарські форми для перорального введення можуть бути, наприклад, представлені в окремих одиницях, таких як тверді або м'які капсули, пігулки, облатки, пастилки, або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь установлену кількість принаймні однієї розкритої сполуки або композицій. У деяких формах пероральне введення можна здійснювати за допомогою порошку або гранул. У деяких формах пероральна лікарська форма є сублінгвальною, такою як, наприклад, пастилки. У таких твердих лікарських формах, сполуки формули I звичайно поєднують з однією або декількома

допоміжними речовинами. Такі капсули або таблетки можуть містити склад з контрольованим вивільненням. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарські форми також можуть містити буферні речовини або можуть бути виготовлені з ентросолубільним покриттям.

У деяких формах пероральне введення можна здійснюватися за допомогою рідкої лікарської форми. Рідкі лікарські форми для перорального введення охоплюють, наприклад, фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири, що містять інертні розріджувачі, звичайно використовувані в даній галузі техніки (наприклад, воду). Такі композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як змочувальні агенти, емульгуювальні, суспендувальні засоби, засоби, що покращують смак лікарського препарату (наприклад, підсолоджувачі) і/або ароматизатори.

У деяких формах, розкриті композиції можуть включати парентеральну лікарську форму. "Парентеральне введення" охоплює, наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, внутрішньочеревні, внутрішньом'язові ін'єкції, інтратермальні ін'єкції та інфузію. Препарати для ін'єкцій (наприклад, стерильні водні або олійні суспензії для ін'єкцій) можуть бути приготовлені відповідно до відомого рівня техніки, з використанням придатних диспергувальних, змочувальних засобів і/або суспендувальних засобів. Типово придатну кількість фармацевтично прийнятного носія застосовують у складі, щоби зробити такий склад ізотонічним. Приклади фармацевтично прийнятного носія включають, але не обмежуються перерахованим, сольовий розчин, розчин Рінгера і розчин декстрази. Інші прийнятні наповнювачі включають, але не обмежуються перерахованим, загусники, розріджувачі, буфери, консерванти, поверхнево-активні речовини тощо.

У деяких формах розкриті композиції можуть містити місцеву лікарську форму. "Місцеве введення" охоплює, наприклад, трансдермальне введення, таке як здійснюване за допомогою трансдермальних пластирів або пристроїв для іонтофорезу, інтраокулярне введення або інтраназальне введення або введення шляхом інгаляції. Композиції для місцевого введення також містять, наприклад, гелі, спреї, мазі та креми для місцевого застосування. Склад для місцевого застосування може містити сполуку, яка підсилює абсорбцію або проникнення діючого компонента через шкіру або інші уражені ділянки. Коли сполуки і композиції вводять за допомогою трансдермального пристрою, введення здійснюють із застосуванням пластиру, що має або ємність і пористу мембрану, або є різновидом твердої матриці. Типові склади для цієї мети охоплюють гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, перев'язні матеріали, піни, плівки, трансдермальні пластири, облатки, імплантати, губки, волокна, бандажі та мікроемульсії. Також можна застосовувати ліпосоми. Типові носії включають спирт, воду, мінеральну олію, вазелінову олію, медичний вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть бути введені підсилювачі проникнення – див., наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (жовтень 1999).

Склади, придатні для місцевого введення в очі охоплюють, наприклад, краплі для очей, де розкриті сполуку або композицію розчиняють або суспендують у придатному носії. Типовий склад, придатний для окулярного введення або введення у вуха може знаходитися у вигляді крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-відрегульованому, стерильному фізіологічному розчині. Інші склади, придатні для окулярного введення і введення у вуха, охоплюють мазі, здатні до біорозкладання (наприклад, абсорбовані гелеві губчасті, колагенові) і не здатні до біорозкладання (наприклад, силіконові) імплантати, облатки, лінзи і системи, що містять частинки або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як поперечно зшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова камедь, можуть бути введені разом з консервантом, таким як бензалконій хлорид. Такі склади також можуть доставлятися за допомогою іонтофорезу.

Також можна застосовувати інші речовини - носії та способи введення, відомі в галузі фармацевтики. Розкриті фармацевтичні композиції можуть бути одержані за допомогою будь-якої з добре відомих методик фармацевції, таких як ефективні методики приготування і введення. Наведені вище міркування відносно ефективних методик приготування і введення добре відомі в даній галузі техніки і описані в стандартних посібниках. Склади ліків розглянуті, наприклад, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, і ін., ред., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; та Kibbe, та ін., ред., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3-е вид.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Розкриті сполуки, для лікування або запобігання різних станів або хворобливих проявів, можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими терапевтичними засобами. Введення

двох або декількох сполук “у комбінації” означає, що дві сполуки вводять досить близько у часі, так що присутність однієї змінює біологічну дію іншої. Дві або декілька сполук можуть бути введені спільно, одночасно або послідовно.

Розкриваються фармацевтичні композиції, які містять ефективну кількість сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі; і фармацевтично прийнятний носій або лікарську основу. Дані композиції можуть додатково містити додаткові засоби. Зазначені композиції є придатними для модулювання активності рецептора греліну, таким чином, для покращення запобігання й лікування захворювань людини, пов'язаних із рецептором греліну, таких як ожиріння і/або порушення обміну речовин.

#### Способи

Всі способи відповідно до винаходу можуть бути здійснені із однією єдиною сполукою згідно з винаходом або в комбінації з іншими засобами.

Описані вище сполуки і композиції придатні для пригнічення, зменшення, запобігання і/або лікування захворювань, які патофізіологічно модулюються рецептором греліну. Відповідно, у деяких формах розкриті способи запобігання і/або лікування захворювань, які патофізіологічно модулюються рецептором греліну, що включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, розкритої вище, або її фармацевтично прийнятної солі.

Придатні суб'єкти можуть охоплювати ссавців. До ссавців відносять, але не обмежуються перерахованими, представників собачих, котячих, жуйних, козячих, конячих, овечих, свинячих, гризунів, зайцеподібних, приматів тощо, і охоплюють ссавців в утробі. У деяких формах суб'єктами є люди. Суб'єкти – люди можуть бути будь-якої статі й у будь-якій стадії розвитку.

Захворювання, модульовані рецептором греліну, і такі, що піддаються виліковуванню за допомогою способів, розкритих у даному описі, включають ожиріння, надлишкову масу тіла, порушення харчування, діабети, метаболічний синдром, кахексію в результаті злоякісного новоутворення, застійну серцеву недостатність, виснаження внаслідок старіння або СНІДу, хронічну печінкову недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, захворювання шлунково-кишкового тракту, розлад шлунку або зловживання психоактивними речовинами. Порушення обміну речовин, що піддається виліковуванню за допомогою даних способів включають діабети, діабети типу I, діабети типу II, порушену толерантність до глюкози, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, гіперінсулінемію, гіперліпемію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, старіння, синдром X, атеросклероз, захворювання серця, удар, гіпертензію і захворювання периферичних кровоносних судин. Розлади шлунку, що піддаються виліковуванню за допомогою даних способів, включають післяопераційну непрохідність кишечника (POI), діабетичний гастропарез, і індуковану опіоїдами дисфункцію кишечника. Захворювання шлунково-кишкового тракту, що піддається виліковуванню за допомогою даних способів, включають синдром подразненої кишки, гастрит, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, гастропарез, і функціональну диспепсію. Зловживання психоактивними речовинами, що піддається виліковуванню за допомогою даних способів, включає зловживання алкоголем і ліками, а зазначені лікарські засоби включають амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, кокаїн, метаквалон і опіоїди.

В деяких варіантах здійснення винаходу, сполука формули I є придатною для лікування синдрому Прадера-Віллі, генетичного порушення, звичайно викликаного аномалією 15 хромосоми. Прадер-Віллі характеризується ожирінням, гіпотонією або слабким тонусом м'язів й значним відставанням у розвитку дітей, уражених цією хворобою.

В деяких варіантах здійснення винаходу, сполука формули I є придатною для лікування розладу, пов'язаного з переїданням. Розлад, пов'язаний з переїданням являє собою комплексне примушення до споживання їжі. Споживання їжі може бути надмірним (примусове переїдання); може містити нормальне вживання їжі що перемежується епізодами прийому проносних засобів; або може містити цикли ненажерності й прийняття проносних засобів. Найбільш розповсюдженим розладом переїдання є нейрогенна булімія. Іншим надто і швидко розповсюдженим розладом переїдання є компульсивне переїдання, також позначуване як імпульсивна ненажерність (BED). В деяких варіантах здійснення, сполуку формули I застосовують для лікування BED.

В деяких варіантах здійснення, сполука формули I є придатною для лікування запору, що викликаний хворобою Паркінсона і порушення моторики шлунково-кишкового тракту. В деяких варіантах здійснення, сполука формули I є придатною для лікування нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією (CINV).

В деяких варіантах здійснення, сполука формули I є придатною для лікування запалення, гострої і хронічної болі та морської хвороби.

В деяких варіантах здійснення сполука формули I є придатною для лікування зловживання наркотичними речовинами і алкоголем. В деяких способах сполука формули I являє собою модулятор рецептора греліну. В деяких інших способах сполука формули I являє собою агоніст рецептора греліну. В деяких способах сполука формули I являє собою антагоніст рецептора греліну. В деяких способах сполука формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять одним або декількома способами, які вибирають з групи, що містить ректальне, букальне, сублінгвальне, внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньошкірне, трансдермальне, внутрішньочеревне, пероральне, введення у вигляді крапель для очей, парентеральне і місцеве введення. В деяких інших способах введення здійснюють шляхом введення пероральної форми сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Терапевтично ефективна кількість може варіюватися в широкому діапазоні залежно від важкості захворювання, віку і відносного здоров'я суб'єкта, активності застосовуваної сполуки та інших факторів. Терапевтично ефективні кількості сполук формули I можуть знаходитися в діапазоні від приблизно 0.01 мікрограмів на кг (мкг/кг) маси тіла на добу до приблизно 100 мкг/кг маси тіла на добу, або від приблизно 0.1 мкг/кг/добу до приблизно 10 мкг/кг/добу, або від приблизно 1 мкг/кг/добу до приблизно 5 мкг/кг/добу, або від приблизно 10 мкг /кг/добу до приблизно 5 мкг/кг/добу, або від приблизно 100 мкг /кг/добу до приблизно 5 мкг/кг/добу, або від приблизно 500 мкг/кг/добу до приблизно 5 мкг/кг/добу.

#### Визначення термінів

По всьому змісту тексту даної заявки присутні посилання на різні публікації. При цьому описи цих публікацій в їх повному обсязі включені в дану заявку шляхом посилання з метою більш повного опису рівня техніки, до якого відноситься винахід. Посилання, розкриті також окремо і конкретно включені в дану заявку шляхом посилання на матеріал, що міститься в них, що зазначений в реченні, в якому наведене посилання.

#### 1. Форми однини

Як застосовують в описі та в доданій формулі винаходу, форми однини охоплюють посилання і на множину, якщо з контексту явно не випливає інше. Таким чином, наприклад, посилання на "фармацевтичний носій" включає суміші двох або декількох таких носіїв тощо.

#### 2. Скорочення

Можуть застосовуватися скорочення, які добре відомі спеціалісту в даній галузі середнього рівня підготовки (наприклад, "год." для години або годин, "г" для грама (грамів), "мл" для мілілітрів і "к. т. " для кімнатної температури, "нм" для нанометрів, "М" для молярної (концентрації) і подібні скорочення).

#### 3. Приблизно

Термін "приблизно", коли використовується для зміни кількості компонентів у композиції, концентрацій, об'ємів, температури процесу, тривалості процесу, виходів, швидкостей потоку, тиску тощо, значень і їх діапазонів, використовуваних в описі варіантів розкриття, відноситься до зміни в чисельній величині, що може мати місце, наприклад, у силу типових методик виміру і порядку обробки, використовуваних для виготовлення сполук, композицій, концентратів або застосування складів; у силу неминучих помилок у даних методиках; у силу розходжень у виготовленні, джерел, або чистоти вихідних речовин або компонентів, використовуваних для здійснення способів; і подібних міркувань. Термін "приблизно" також охоплює кількості, які відрізняються внаслідок старіння композиції або складу з певною початковою концентрацією або сумішшю, і кількості, які відрізняються внаслідок змішування або обробки композиції або складу з певною початковою концентрацією або сумішшю. Визначена або не визначена терміном "приблизно", додана формула винаходу включає еквіваленти цих кількостей

#### 4. Містити

По всьому обсязі опису і формули винаходу даної заявки слово "містити" і варіації слова, такі, як "що містить" і "містить" означають "що містить, але не обмежений", і не призначені для виключення, наприклад, інших добавок, компонентів, цілих чисел або стадій.

#### 5. Агоніст рецептора греліну

Агоніст рецептора греліну являє собою будь-яку молекулу, що зв'язується з рецептором греліну у клітинах і активує його.

#### 6. Антагоніст рецептора греліну

Антагоніст рецептора греліну являє собою будь-яку молекулу, що зв'язується із рецептором греліну та інгібує його активність.

#### 7. Патофізіологічно опосередкований рецептором греліну

Будь-що "патофізіологічно опосередковується рецептором греліну", якщо рецептор греліну залучений у функціональні зміни в організмі, пов'язані з або які виникають внаслідок хвороби

або ураження.

#### 8. Ожиріння

Ожиріння являє собою медичний стан, при якому надлишкова жирова тканина накопичилася настільки, що вона може впливати на здоров'я, приводячи до зменшення очікуваної тривалості життя і/або збільшенню проблем зі здоров'ям. Лікування ожиріння включає індукування втрати ваги, зменшення ваги тіла, зменшення споживання їжі, зменшення апетиту, збільшення швидкості обміну речовин, зменшення споживання жиру, зменшення тяги до вуглеводів; або індукування почуття ситості. При цьому, пов'язані з ожирінням порушення, обумовлені, викликані або є наслідком ожиріння. Приклади пов'язаних з ожирінням порушень включають переїдання, непомірну, постійну потребу в їжі й булімію, гіпертензію, діабети, підвищені концентрації інсуліну в плазмі й резистентність до інсуліну, дисліпідемію, гіперліпемію, рак ендометрію, молочної залози, передміхурової залози і ободової кишки, остеоартрит, синдром обструктивного апное у сні, жовчнокам'яну хворобу, каміння в жовчному міхурі, захворювання серця, аномальний ритм серця та аритмії, інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, коронарне захворювання серця, раптову смерть, інсульт, синдром полікістозних яєчників, краніофарингіому, синдром Прадера-Віллі, синдром Фреліха, дефіцит ГР у суб'єктів, затримку росту як варіант норми, синдром Тернера й інші патологічні стани, що показують знижену активність обміну речовин або зменшення витрати енергії в стані спокою у відсотках від загальної маси тіла без жиру, наприклад, дітей з гострим лімфобластним лейкозом. Додатковими прикладами пов'язаних з ожирінням порушень є метаболічний синдром, синдром резистентності до інсуліну, сексуальна і репродуктивна дисфункція, така як безплідність, гіпогонадізм у чоловіків і гірсутизм у жінок, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, такі як пов'язаний з ожирінням гастроєзофагеальний рефлюкс, респіраторні порушення, такі як синдром гіповентиляції внаслідок ожиріння (піввікський синдром), серцево-судинні розлади, запалення, таке як системне запалення судинної мережі, артеріосклероз, гіперхолестеринемія, гіперурикемія, біль в попереку, захворювання жовчного міхура, подагра і рак нирки, нікотинова залежність, пристрасть до лікарських засобів і алкоголізм. Композиції згідно з даним винаходом також придатні для зменшення ризику вторинних наслідків ожиріння, таких як зменшення ризику гіпертрофії лівого шлуночка.

#### 9. Порушення обміну речовин

Порушення обміну речовин являє собою порушення метаболізму, таке як діабети, діабети типу I, діабети типу II, порушена толерантність до глюкози, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіперліпемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, ожиріння, старіння, синдром X, атеросклероз, захворювання серця, інсульт, гіпертензія і захворювання периферичних кровоносних судин.

#### 10. Застійна серцева недостатність

Застійна серцева недостатність (ЗСН) являє собою стан, при якому функція серця як помпи для доставки збагаченої киснем крові до тіла є недостатньою для задоволення потреб організму. Застійна серцева недостатність може бути викликана захворюваннями, які послабляють серцевий м'яз, або захворюваннями, які надають серцевому м'язу зайвої твердості, або захворюваннями, які підвищують потребу в кисні тканиною тіла вище здатності серця доставляти його. Багато які з захворювань можуть послабити здатність шлуночків виконувати функції помпи. Наприклад, м'язи шлуночків можуть бути ослаблені серцевими нападами або інфекціями (міокардит). Зниження помпової функції шлуночків внаслідок ослаблення м'язів називають систолічною дисфункцією. Після кожного скорочення шлуночків (систолі) м'язам шлуночків необхідно розслабитися, щоб дозволити крові з передсердь заповнити шлуночки. Це розслаблення шлуночків називають діастолюю. Захворювання, такі як гемохроматоз або амілоїдоз, можуть приводити до зайвої твердості м'язів серця і погіршують здатність шлуночків розслаблюватися і заповнюватися; це називають діастолічною дисфункцією. Найбільш частою причиною цього є високий кров'яний тиск, спостережуваний тривалий час, що приводить до збільшеного (гіпертрофованого) серця. Крім того, у деяких пацієнтів, незважаючи на те, що помпова дія і заповнювальна здатність серця бути нормальним, аномально висока потреба в кисню тканинами організму (наприклад, у пацієнтів з гіпертироїдизмом) може ускладнити серцю процес забезпечення достатнього кровотоку (що називається гіперсистолічною серцевою недостатністю). У деяких пацієнтів можуть бути присутнім один або декілька із цих факторів, викликаючи застійну серцеву недостатність. Застійна серцева недостатність може вплинути на багато органів тіла. Наприклад, ослаблені м'язи серця можуть бути не здатними постачати кров'ю в достатній кількості нирки, які потім починають втрачати свою нормальну здатність виділяти сіль (натрієву) і воду. Ця знижена функція нирок може приводити до утримання в організмі більшої кількості рідини. Легені можуть



стати переповненими рідиною (набряк легені) і здатність людини до фізичного навантаження зменшується. Рідина подібним чином може накопичуватися в печінці, тим самим послабляючи її здатність виводити з організму токсини і виробляти есенціальні білки. Кишечник може стати менш ефективним, що стосується поглинання поживних речовин і лікарських засобів. Із часом, без лікування, погіршення застійної серцевої недостатності зачіпає фактично кожний орган в організмі.

#### 11. Агоністична дія

Агоністична дія відноситься до зв'язування молекули з рецептором, що призводить до активації рецептора, таким чином, запускання клітинної відповіді, подібної до клітинної відповіді на відомий агоніст для рецептора.

#### 12. Антагоністична дія

Антагоністична дія відноситься до зв'язування молекули з рецептором, що призводить до інгібування рецептора.

#### 13. Модулювати

Модулювати, або інші форми даного слова, означає або збільшення, зменшення, або підтримання клітинної активності, опосередкованої через клітинну мішень. При цьому розуміють, що там, де використовують одне з цих слів, також розкривається, що така активність може бути збільшеною на 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 100 %, 500 % або 1000 % у порівнянні з контролем, або вона може бути зниженою на 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, або 100 % у порівнянні з контролем.

#### 14. Необов'язковий

“Необов'язковий” або “необов'язково” означає, що описана після подія або обставина може або не може мати місце, і що опис включає випадки, коли зазначена подія або обставина має місце і випадки, коли вказана подія або обставина не виникає.

#### 15. Або

Слово “або” або подібні вирази терміни, що використовують в даній заявці, означає будь-який один член з визначеного списку, а також охоплює будь-яку комбінацію членів такого списку.

#### 16. Публікації

По усьому обсягу даної заявки, присутні посилання на різні публікації. При цьому розкриття цих публікацій у всій їх повноті включені в дану заявку за допомогою посилання з метою більш повного опису рівня техніки, до якого відноситься винахід. Розкриті посилання також окремо і особливо включені в дану заявку за допомогою посилання на матеріал, який міститься в них, що обговорюється в реченні, в якому забезпечується посилання.

#### 17. Суб'єкт

Використовуваний по всьому обсязі заявки термін “суб'єкт” означає окремого представника. Таким чином, “суб'єкт” може охоплювати, наприклад, одомашнених тварин, таких як кішки, собаки тощо, свійську худобу (наприклад, велику рогату худобу, коней, свиней, вівець, кіз тощо), піддослідних тварин (наприклад, мишу, кролика, щура, морську свинку тощо), ссавців, які не відносяться до людини, приматів, приматів, які не відносяться до людини, гризунів, птахів, рептилій, амфібій, риб і будь-яку іншу тварину. Суб'єкт може бути ссавцем, таким як примат або людина. Суб'єкт також може не відноситися до людини.

#### 18. Лікування

Під терміном “лікувати” або “лікування” мають на увазі систему медичних заходів для пацієнта з наміром зцілення, покращення, стабілізації або запобігання захворюванню, патологічного стану або порушення. Ці терміни включають активне лікування, тобто лікування, спрямоване конкретно на покращення захворювання, патологічного стану або порушення, а також включають етіотропне лікування, тобто, лікування, спрямоване на усунення причини супутнього захворювання, патологічного стану або порушення. Ці терміни можуть означати, що зменшуються симптоми основного захворювання, і/або що зменшується(-ються) одна або декілька основних клітинних, фізіологічних або біохімічних причин або механізмів, що викликають симптоми. Зрозуміло, що такі параметри є “зменшеними”, як використовується в даному контексті, відносно стану захворювання, включаючи молекулярний стан захворювання, а не тільки фізіологічний стан захворювання. У деяких ситуаціях лікування може ненавмисно заподіяти шкоду. Крім того, ці терміни включають паліативне лікування, тобто, лікування, призначене для полегшення симптомів, а не зцілення від захворювання, патологічного стану або порушення; профілактичне лікування, тобто, лікування, спрямоване на мінімізацію або часткове або повне пригнічення розвитку супутнього захворювання, патологічного стану або порушення; і підтримуюче лікування, тобто, лікування, використовуване для доповнення іншої специфічної терапії, спрямоване на покращення супутнього захворювання, патологічного стану

або порушення. Ці терміни означають як лікування, що має за мету зцілення або полегшення, так і лікування, що має профілактичну мету. Лікування може бути проведене або гостро, або хронічно. Зрозуміло, що лікування може означати зменшення або одного, або декількох симптомів або характеристик принаймні на 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99.9 %, 99.99 %, 100 % відносно контролю. У контексті цих термінів, запобігання відноситься до здатності сполуки або композиції (таких як розкриті сполуки і композиції) запобігати захворюванню, яке ідентифіковане в даній заявці у пацієнтів з діагностованим захворюванням, або які схильні до ризику розвитку такого захворювання. В цьому контексті, запобігання включає затримку початку захворювання відносно контролю. Ці терміни не вимагають, щоби лікування насправді було ефективним для отримання будь-яких намічених результатів. Досить того, що результати намічені.

#### 19. Терапевтично ефективний

Термін "терапевтично ефективний" означає, що кількість застосовуваної композиції, є достатньою кількістю для лікування суб'єкта, як зазначено в даній заявці.

#### 20. Токсичність

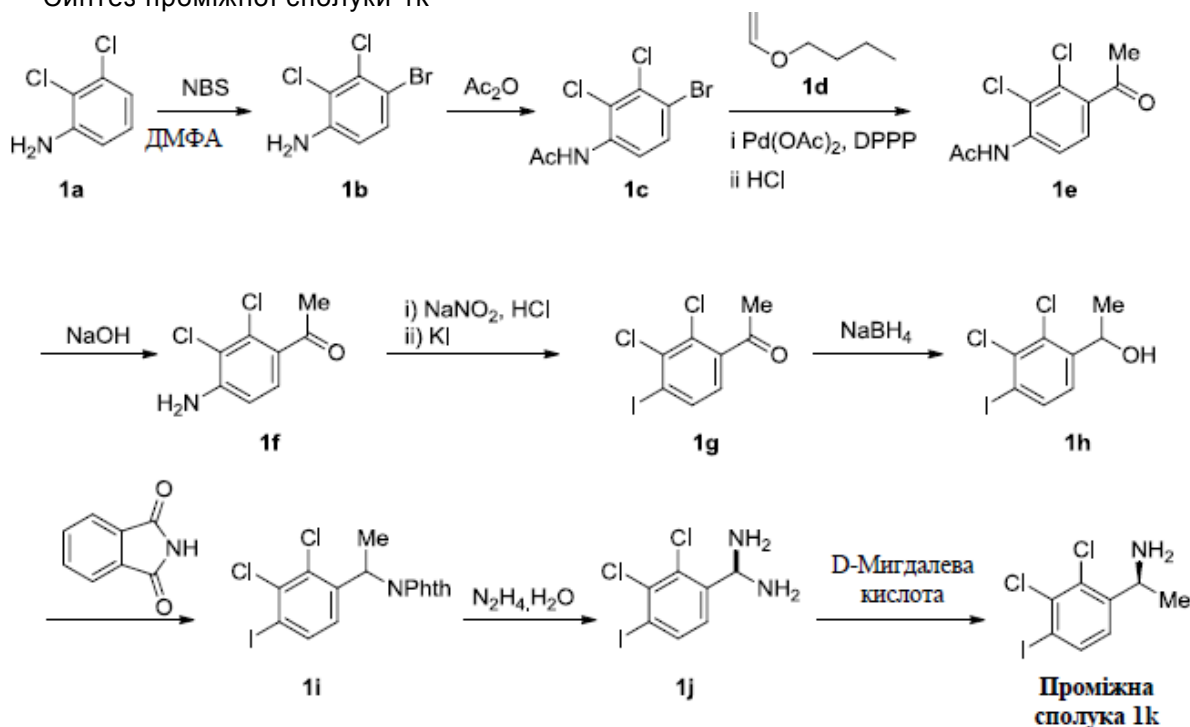
Токсичність є ступенем, в якому речовина, молекула, здатна ушкоджувати будь-що, наприклад, клітину, тканину, орган або весь організм, що зазнав дії речовини або молекули. Наприклад, печінка або клітини печінки, гепатоцити, можуть бути ушкоджені певними речовинами. Способи згідно з даним винаходом переважно є нетоксичними.

Винахід буде описаний більш докладно за допомогою конкретних прикладів. Наведені нижче приклади запропоновані з метою ілюстрації і ніяким чином не призначені для обмеження винаходу. Спеціаліст в даній галузі техніки зможе легко ідентифікувати різноманітність некритичних параметрів, які можна змінювати або модифікувати, щоб по суті отримати ті ж самі результати.

#### Приклади

##### Приклад 1

##### Синтез проміжної сполуки 1k



#### Стадія 1:

До розчину з 1a (100 г, 0.62 моль) в ДМФА (1.2 л) додавали *N*-бромсукцинімід (110 г, 0.62 моль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., після цього додавали воду (800 мл) і одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок розтирали з петролейним ефіром з одержанням 1b (133.7 г, 89 % вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ = 7.30 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 4.22 (br, 2 H). ЖХ-МС: 241 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 2:

До розчину з 1b (133.7 г, 0.55 моль) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 л) додавали оцтовий ангідрид (110 г, 0.62 моль) по краплям протягом періоду часу в 20 хвилин при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після цього розводили з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) і промивали водою (150 мл) і розсолем (200 мл). Органічний шар розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок розтирали з петролейним ефіром (300 мл) з одержанням сполуки 1с (143.0 г, 91% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.26 (d, 1 H), 7.63 (br, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 2.26 (s, 3 H). ЖХ-МС: 280 [M-1].

## Стадія 3:

Суміш з сполуки 1с (50.0 г, 0.18 моль), бутіл-вінілового ефіру (1d, 89.0 г, 0.89 моль), біс(1,3-дифенілфосфіно)пропану (DPPP, 22.0 г, 0.053 моль), TEA (100 мл, 0.71 моль) і  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6.4 г, 0.027 моль) в ДМСО (1.2 L) нагрівали при 130 °C під  $\text{N}_2$  протягом ночі. Після завершення реакції, суміш охолоджували до 0 °C і по краплям додавали 2N HCl (480 мл) протягом періоду часу в 30 хвилин. Після цього, суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc: PE=1:10) з одержанням 1е (19.5 г, 45% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.46 (d, 1 H), 7.82 (br, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H). ЖХ-МС: 244 [M-1].

## Стадія 4:

До розчину з 1е (21.9 г, 89.4 ммоль) в MeOH (350 мл) додавали розчин 2N NaOH (350 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 50 °C протягом ночі, після цього охолоджували і концентрували під зниженим тиском. Одержану тверду речовину розтирали з водою (100 мл) протягом 30 хв. і фільтрували з одержанням 1f (18.0 г, 98% вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 7.48 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.56 (br, 2 H), 2.62 (s, 3 H). ЖХ-МС: 202[M-1].

## Стадія 5:

До суміші з сполуки 1f (18.0 г, 89.2 ммоль) і льоду (360 г) в конц. HCl (180 мл) додавали розчин  $\text{NaNO}_2$  (9.2 г, 133.7 ммоль) у воді (20 мл) по краплям протягом періоду часу в 30 хвилин, і одержану суміш перемішували у крижаній бані протягом 30 хв. Розчин з KI (74.0 г, 446 ммоль) у воді (360 мл) додавали по краплям протягом 45 хв. при 0 °C. Суміш перемішували протягом 30 хв. і потім екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc: PE=1:40) з одержанням 1g (23.9 г, 86% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 7.6 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 2.62 (s, 3 H).

## Стадія 6:

До розчину з 1g (23.9 г, 76.1 ммоль) в MeOH (100 мл)/ТГФ (100 мл) повільно додавали  $\text{NaBH}_4$  (2.9 г, 76.1 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв., і після цього гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc: PE=1:10) з одержанням 1h (22.4 г, 93% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 7.81 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 5.23 (q, 1 H), 2.17 (br, 1 H), 1.47 (d, 3 H).

## Стадія 7:

До суміші з 1h (22.4 г, 70.9 ммоль), фталіміду (12.5 г, 85.0 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (22.3 г, 85.0 ммоль) в сухому ТГФ (450 мл) додавали DIAD (21.5 г, 106.3 ммоль) при кімнатній температурі під захистом  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc: PE=1:15) з одержанням 1i (18.5 г, 58% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 7.78-7.84 (m, 3 H), 7.70-7.73 (m, 2 H), 7.41-7.43 (d, 1 H), 5.76-5.81 (q, 1 H), 1.84 (d, 3 H).

## Стадія 8:

Розчин з 1i (7.2 г, 16.2 ммоль) і гідразингідрату (98%, 4.0 г, 80.9 ммоль) в MeOH (150 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год., після цього охолоджували і концентрували під зниженим тиском. Залишок розводили з водою (100 мл) і екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском з одержанням 1j (3.8 г, 75 %

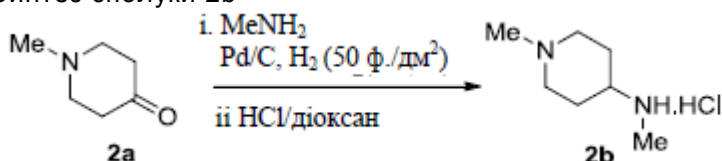
вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 7.81 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 4.55 (q, 1 H), 1.36-1.38 (d, 3 H). ЖХ-МС: 316  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 9:

До розчину з 1j (41.0 г, 0.13 моль) в метил-*трет*-бутиловому ефірі (750 мл) додавали повільно розчин D-мигдалевої кислоти (7.8 г, 0.052 моль) в метил-*трет*-бутиловому ефірі (110 мл) при 45°C. Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв. Після цього охолоджували і фільтрували. Одержану тверду речовину білого кольору розподіляли між 5 % NaOH розчин (300 мл) і метил-*трет*-бутиловим ефіром (300 мл). Дві фази розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою метил-*трет*-бутилового ефіру (300 мл). Об'єднаний органічний шар концентрували з одержанням проміжної сполуки 1k (12 г, 58.5 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору (ен % = 98.0%, Chiralpak AD-H, 5 мкм, 4.6\*250 мм, рухома фаза: Hex: EtOH : DEA=80 : 20 : 0.2), час утримання = 6.408 хв.).

Приклад 2

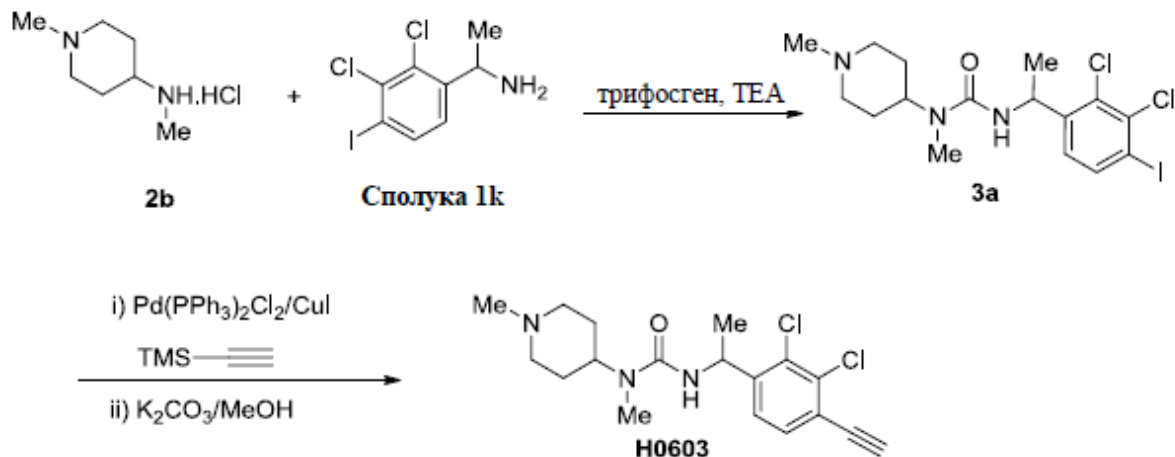
Синтез сполуки 2b



Суспензію з N-метил-4-піперидону 2a (13.3 г, 58.6 ммоль),  $\text{NH}_2\text{Me}$  (30% в MeOH, 100 мл) і Pd/C (0.66 г) в MeOH (200 мл) нагрівали при 60 °C під атмосферою  $\text{H}_2$  (50 фунтів на квадратний дюйм) протягом ночі, після цього охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, і залишок розчиняли в HCl в діоксані (3N, 100 мл) і перемішували протягом 30 хв. Осад фільтрували і промивали за допомогою EtOAc (50 мл) з одержанням 2b (7.7 г, 54% вихід) у вигляді порошку білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}$ , 400 МГц):  $\delta$  = 9.50 (br, 2 H), 3.48 (d, 2 H), 3.15-3.16 (m, 1 H), 2.96-3.01 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.22-2.28 (m, 2 H), 1.94-2.02 (m, 2 H), ЖХ-МС: 129  $[\text{M}+1]^+$ .

Приклад 3

Синтез сполуки H0603



Стадія 1:

До розчину з 1k (1.83 г, 5.8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 мл) додавали TEA (5.6 мл, 40.6 ммоль) і трифосген (1.29 г, 4.4 ммоль) при 1 трифосген, TEA ремішували протягом 20 хв., після цього додавали 2b (1.14 г, 6.97 ммоль). Крижану баню видаляли і суміш перемішували протягом 30 хв, після цього концентрували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали за допомогою розсолу, сушили безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок розтирали із сумішшю EtOAc (1 мл) і петролейним ефіром (20 мл) з одержанням сполуки 3a (2.31 г, 85% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 7.74 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 5.19-5.21 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 4.48-4.51 (m, 1 H), 3.54-3.57 (m, 2 H), 2.72-2.84 (m, 8 H), 2.20-2.27 (m, 2 H), 1.70-1.77 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H). ЖХ-МС: 470  $[\text{M}+1]^+$ .

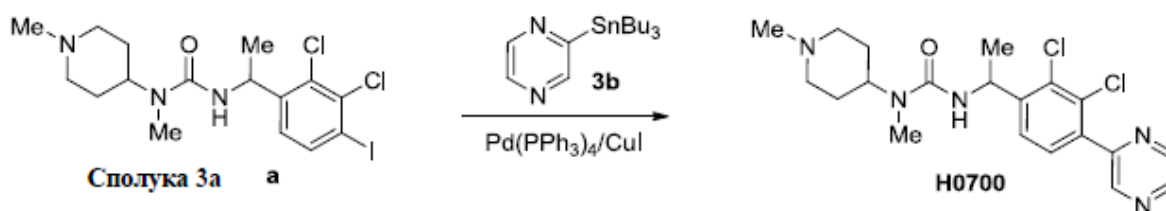
Стадія 2:

Суміш з 3a (3 г, 6.38 ммоль), триметилсилілацетилену (3.1 г, 31.9 ммоль),

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (210 мг, 0.3 ммоль) і CuI (85 мг, 0.45 ммоль) в TEA (60 мл) нагрівали при 80 °C під N<sub>2</sub> протягом ночі, після цього охолоджували, розводили з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском і залишок розподіляли між EtOAc (40 мл) і водою (40 мл). Органічну фазу розділяли, сушили безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, метанол: дихлорметан 1:30, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням 2.4 г твердої речовини світло-жовтого кольору, яку розчиняли в суспензії K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.75 г, 5.45 ммоль) в MeOH (40 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш фільтрували і концентрували під зниженим тиском і залишок розподіляли між EtOAc (40 мл) і водою (40 мл). Органічну фазу розділяли, сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском з одержанням H0603 (1.9 г, 82 % вихід) у вигляді порошку білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ = 7.43 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 5.27-5.31 (m, 1 H), 4.81 (d, 1 H), 4.09-4.17 (m, 1 H), 3.38 (s, 1 H), 2.86-2.91 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.98-2.09 (m, 2 H), 1.61-1.65 (m, 2 H), 1.48-1.52 (m, 2 H), 1.46 (d, 3 H). ЖХ-МС: 368 [M+1]<sup>+</sup>.

## Приклад 4

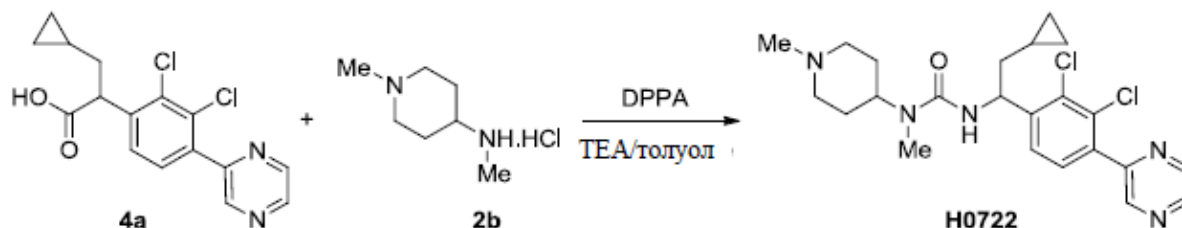
## Синтез сполуки H0700



Суміш з 3a (3.0 г, 6.38 ммоль), 3b (3.54 г, 9.57 ммоль), CuI (243 мг, 1.27 ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.47 г, 1.27 ммоль) в 1,2-диметоксигетані (60 мл) нагрівали при 100 °C під N<sub>2</sub> протягом ночі, після цього розводили з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали за допомогою розсолу (100 мл). Органічну фазу розділяли, сушили безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:30, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням H0700 (1.3 г, 48 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ = 8.90 (d, 1 H), 8.66-8.67 (m, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 5.35-5.39 (m, 1 H), 4.87 (d, 1 H), 4.13-4.14 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.98-2.05 (m, 2 H), 1.69-1.77 (m, 2 H), 1.54-1.64 (m, 2 H), 1.51 (d, 3 H). ЖХ-МС: 422 [M+1]<sup>+</sup>.

## Приклад 5

## Синтез сполуки H0722

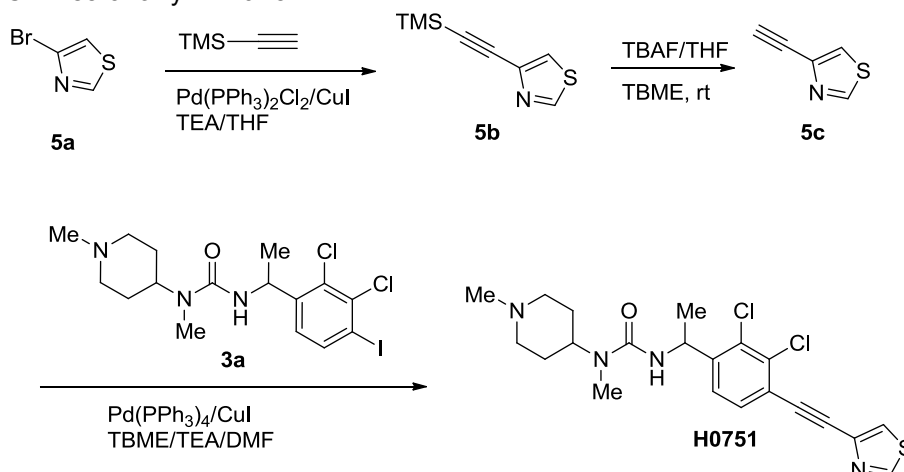


Суміш з сполуки 4a (1.39 г, 4.08 ммоль), 2b (1.0 г, 6.1 ммоль), DPPA (1.23 г, 4.5 ммоль) і TEA (3 мл) в сухому толуолі (100 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після цього охолоджували і концентрували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл). Органічну фазу розділяли, промивали за допомогою розсолу (50 мл), сушили безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, метанол: дихлорметан 1:40, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням H0722 (1.03 г, 55% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ = 8.89 (d, 1 H), 8.66-8.67 (m, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 5.35-5.38 (m, 1 H), 5.21 (d, 1 H), 4.15-4.17 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.97-2.05 (m, 2 H), 1.66-1.80 (m, 6 H), 0.68-0.70 (m, 1 H), 0.50-0.54 (m, 2 H), 0.14-0.15 (m, 2 H). ЖХ-МС: 462

[M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 6

Синтез сполуки H0751



5 Стадія 1:

Суміш з 5a (5 г, 30.5 ммоль), триметилсилілацетилену (3.6 г, 36.6 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (210 мг, 0.3 ммоль) і CuI (85 мг, 0.45 ммоль) в TEA (150 мл) нагрівали при 80 °C протягом 3 год. під N<sub>2</sub>, після цього охолоджували, розводили з Et<sub>2</sub>O (100 мл) і промивали за допомогою розсолу (100 мл). Органічну фазу розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc/петролейний ефір 1:15) з одержанням 5b (4.3 г, 79% вихід) у вигляді олії жовтого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 0.26 (s, 9H)

Стадія 2:

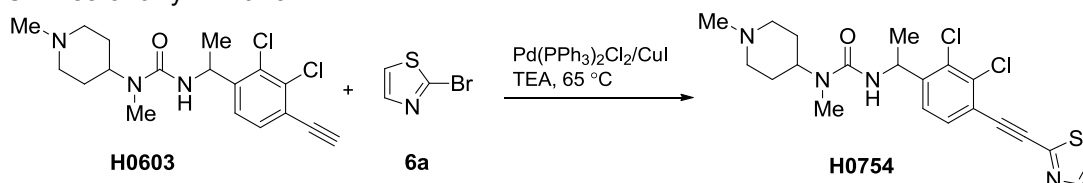
До розчину зі сполуки 5b (4.1 г, 22.5 ммоль) в TBME (100 мл) при кімнатній температурі додавали Bu<sub>4</sub>NF (1 М в ТГФ) (22.5 мл, 22.5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., після цього гасили водою (100 мл). Органічну фазу розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували з одержанням сирової сполуки 7c в TBME (80 мл), яку застосовували безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3:

Розчин сирової сполуки 5c в TBME додавали до суміші з 3a (3 г, 6.3 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (660 мг, 0.95 ммоль), CuI (180 мг, 0.95 ммоль) в ДМФА (50 мл) і TEA (10 мл). Суміш нагрівали при 110 °C під N<sub>2</sub> протягом ночі в герметичній пробірці, після цього охолоджували, розводили з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали за допомогою розсолу (100 мл) органічну фазу розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, метанол: дихлорметан 1:30, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням H0751 (1.18 г, 40% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22-5.26 (m, 1H), 4.73-4.74 (d, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 2.81 (br, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.41 (d, 3H). ЖХ-МС: 451 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 7

Синтез сполуки H0754

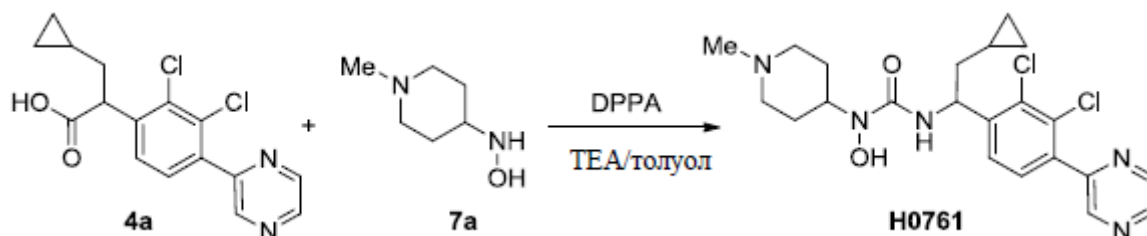


Суміш з H0603 (2.2 г, 6 ммоль), 6a (2.97 г, 18 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.66 г, 0.9 ммоль) і CuI (264 мг, 1.38 ммоль) в TEA (50 мл) нагрівали при 65 °C під N<sub>2</sub> протягом ночі, після цього охолоджували, розводили з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, і залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу розділяли, сушили за допомогою безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і

концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, метанол: дихлорметан 1:30, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) з одержанням H0754 (990 мг, 37% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  = 7.91 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 5.32-5.26 (m, 1 H), 4.99 (d, 1 H), 4.47-4.60 (m, 1 H), 3.40-3.62 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.76-2.91 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 1.70-1.90 (m, 4 H), 1.51 (d, 3 H). ЖХ-МС: 451  $[\text{M}+1]^+$ .

Приклад 8

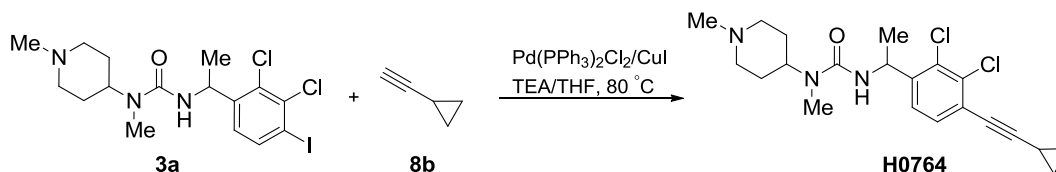
Синтез сполуки H0761



Суміш з сполуки 4a (2.3 г, 6.78 ммоль), DPPA (1.86 г, 6.78 ммоль) і TEA (10.2 мл) в сухому толуоле (200 мл) перемішували при 110 °C протягом 2 год., після цього охолоджували до кімнатної температури і додавали сполука 7a (1.75 г, 13.56 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і потім концентрували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) і насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 мл). Органічну фазу розділяли, промивали за допомогою розсолу (100 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, метанол: дихлорметан 1:30, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) з одержанням H0761 (1.4 г, 48.3% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 10.11 (s, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 8.66 (m, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 5.35 (m, 1 H), 3.97-4.04 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.93-2.13 (m, 4 H), 1.79-1.86 (m, 1 H), 1.64-1.72 (m, 2 H), 1.55-1.58 (d, 1 H), 0.65-0.70 (m, 1 H), 0.46-0.50 (m, 2 H), 0.11-0.14 (m, 2 H). ЖХ-МС: 464  $[\text{M}+1]^+$ .

Приклад 9

Синтез сполуки H0764

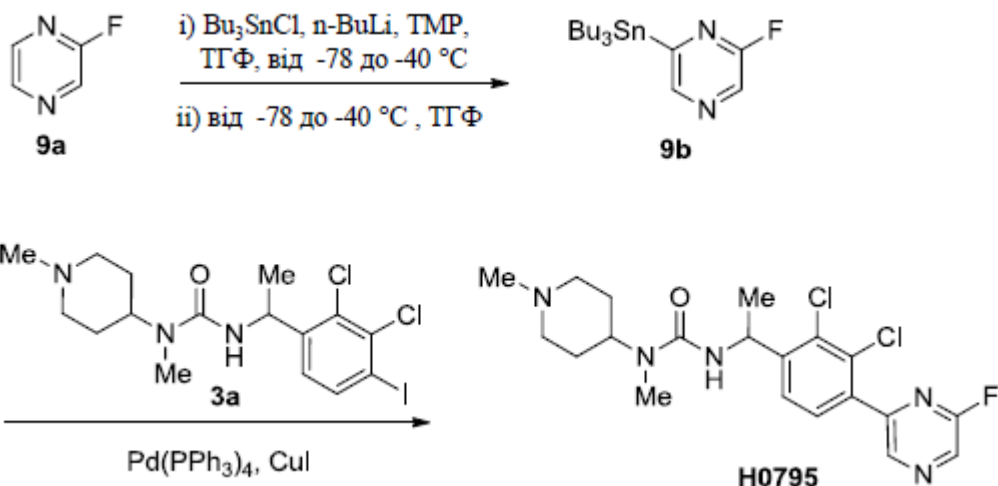


До розчину з 3a (2.0 г, 4.26 ммоль) і 8b (1.4 г, 21.2 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) і TEA (1.8 г, 17 ммоль) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (597 мг, 0.85 ммоль) і  $\text{CuI}$  (220 мг, 1.16 ммоль) при кімнатній температурі під  $\text{N}_2$ . Суміш нагрівали при 80 °C протягом ночі в герметичній пробірці, після цього охолоджували, розводили з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали за допомогою розсолу (50 мл) і органічну фазу розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, метанол: дихлорметан 1:30, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) з одержанням H0764 (990 мг, 37% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 7.27 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 5.24-5.29 (m, 1 H), 4.78 (d, 1 H), 4.07-4.14 (m, 1 H), 2.74-2.88 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.96-2.04 (m, 2 H), 1.40-1.73 (m, 5 H), 1.38 (d, 3 H), 0.70-0.90 (m, 4 H). ЖХ-МС: 408  $[\text{M}+1]^+$ .

Приклад 10

Синтез сполуки H0795





## Стадія 1:

До 2.5 М розчину з *n*-бутиллітію (40 мл, 0.1 моль) в безводному ТГФ (250 мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  під захистом  $\text{N}_2$  по краплям додавали TMP (2,2,6,6-тетраметилпіперидин, 15 г, 0.106 моль) протягом періоду часу в 20 хвилин. Суміш нагрівали до  $0^\circ\text{C}$  шляхом заміни бані сухої лід/ацетон на крижану баню, і перемішували протягом 1.5 год. Суміш охолоджували знову до  $-78^\circ\text{C}$  і розчин з 9a (3 г, 0.03 моль) і хлориду трибутилолова (10 г, 0.03 моль) в 50 мл сухого ТГФ додавали протягом 10 хв. Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 6 год., після цього нагрівали до  $-40^\circ\text{C}$  шляхом заміни бані сухий лід/ацетон на баню з сухий лід/ацетонітрил. Додавали розчин з 35 %  $\text{HCl}$ , етанолу й ТГФ (1:4:5). Суміш нагрівали до кімнатної температури промивали за допомогою насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3  $\times$  100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель,  $\text{EtOAc}$ : петролейний ефір=1:15) з одержанням 9b (3.4 г, 29% вихід) у вигляді олії світло-жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  = 8.41 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 1.8-0.53 (m, 27 H).

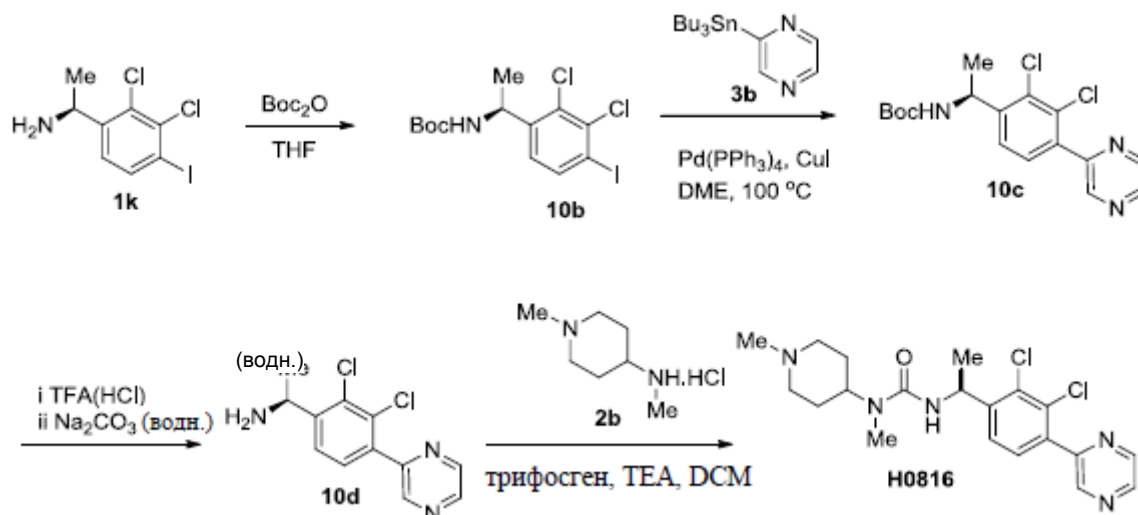
## Стадія 2:

До розчину з 3a (2.0 г, 4.4 ммоль) і 9b (3.4 г, 9.35 ммоль) і 1,2-диметоксиетану (200 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (800 мг, 0.69 ммоль) і CuI (40 мг, 0.21 ммоль) при кімнатній температурі під  $\text{N}_2$ . Суміш після цього нагрівали при  $90^\circ\text{C}$  протягом ночі, після цього охолоджували, розводили з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали за допомогою розсолу (100 мл) і органічну фазу розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель,  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:30, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) з одержанням сполуки H0795 (1.0 г, 51% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.83 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 5.26-5.30 (m, 1 H), 4.99 (d, 1 H), 4.47-4.60 (m, 1 H), 2.90-2.95 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.10-2.17 (m, 2 H), 1.78-1.83 (m, 2 H), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.51 (d, 3 H). ЖХ-МС: 440  $[\text{M}+1]^+$ .

## Приклад 11

## Синтез H0816





## Стадія 1:

До розчину з 1k (12.0 г, 38.1 ммоль), нас. розчин  $\text{NaHCO}_3$  (120 мл) в ТГФ (480 мл),  
 5 додавали  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (16.6g, 76.2 ммоль) при к.т. Після цього суміш перемішували при к.т.  
 протягом ночі. До суміші додавали етилацетат (500 мл) і воду (500 мл). Органічний шар  
 розділяли, промивали за допомогою розсолу (500 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і  
 концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією  
 (силікагель, ЕА: РЕ=1:5) з одержанням 10b (15.4 г, 97.5% вихід) у вигляді твердої  
 10 речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$ = 7.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.05 (s,  
 1H), 4.97 (s, 1H), 1.27 (s, 12H).

## Стадія 2:

До розчину з 10b (5.0 г, 12.0 ммоль) і 3b (5.3 г, 14.4 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (150  
 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.39 г, 2.4 ммоль),  $\text{CuI}$  (228 мг, 2.4 ммоль) і  $\text{LiCl}$  (50.4 мг, 2.1  
 15 ммоль) при к.т. під  $\text{N}_2$ . Суміш після цього нагрівали при 105°C протягом ночі, після цього  
 охолоджували і концентрували під зниженим тиском. Етилацетат (200 мл) і воду (200 мл)  
 додавали до зазначеної вище суміші, яку після цього фільтрували. Органічну фазу  
 розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском.  
 20 Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, ЕА: РЕ=1:10) з  
 одержанням сполуки 10c (3.47 г, 78.5% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого  
 кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$ = 8.93 (d, 1H), 8.69-8.70 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.48-  
 7.51 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 1.45 (s, 12H).

## Стадія 3:

До розчину з 10c (3.47g, 9.5 ммоль) в ДХМ (100 мл), охолодженого до 0 °C, по  
 25 краплям додавали TFA (35 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. і потім  
 концентрували під зниженим тиском. До зазначеному вище остатку додавали ДХМ (100  
 мл) і охолоджували до 0 °C. До зазначеної вище суміші додавали по краплям нас.  
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  розчин при 0 °C до досягнення pH=8. Органічний шар розділяли, промивали за  
 30 допомогою розсолу (200 мл), після цього сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували  
 під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель,  
 MeOH : ДХМ =1:100) з одержанням 10d (1.7 г, 68.0% вихід) у вигляді твердої речовини  
 жовтого кольору. ЖХ-МС: 268  $[\text{M}+1]^+$ .

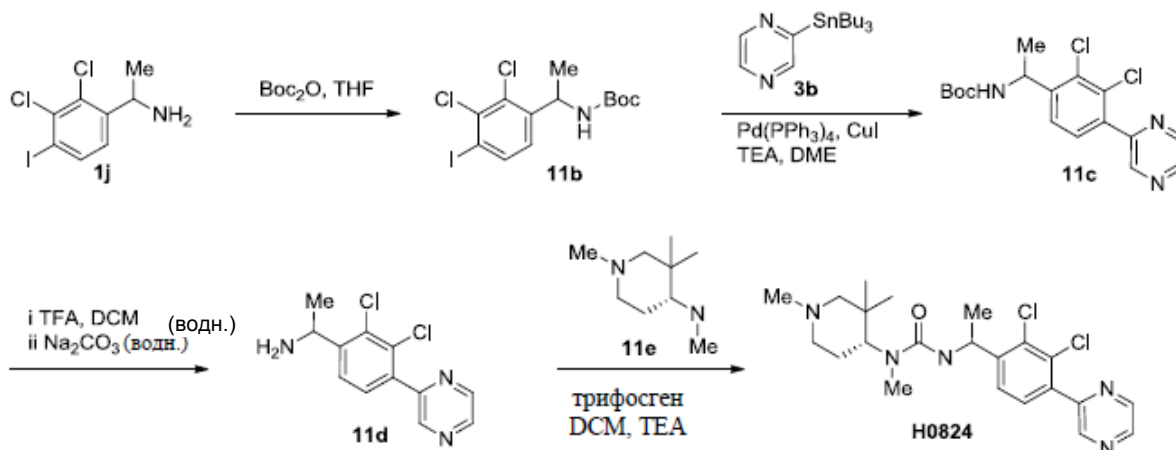
## Стадія 4:

До розчину з 10d (1.7 г, 6.4 ммоль) і TEA (17 мл) в ДХМ (340 мл), додавали  
 35 трифосген (1.42 г, 4.8 ммоль) порціями при 0 °C. Після цього розчин нагрівали до к.т. і  
 перемішували протягом 0.5 год. 2b (1.57 г, 9.6 ммоль) додавали до зазначеної вище  
 суміші при к.т. Суміш після цього перемішували протягом ще 0.5 год, і в кінці  
 випарювали під зниженим тиском. EtOAc (150 мл) додавали до залишку і промивали  
 40 водою (100 мл) і розсолем (100 мл). Відокремлену органічну фазу сушили над  
 безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували колонковою хроматографією  
 (силікагель, MeOH: ДХМ =1:10) з одержанням H0816 (2.04 г, 75.8% вихід) у вигляді  
 твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$ = 8.82 (s, 1H), 8.60 (s,  
 1H), 8.51 (d, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.04-  
 4.10 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.61-1.70 (m,

2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.44 (d, 3H). ЖХ-МС: 422 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 12

Синтез H0824



5

Стадія 1:

До розчину з 1j (2 г, 6.36 ммоль) і ди-*трет*-бутил-бікарбонату (2.75 г, 12.72 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали насичений водний розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мл) при 0 °С. Суміш після цього перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., і насамкінець розводили з етилацетатом (40 мл). Одержану суміш промивали за допомогою розсолу (10 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок розтирали з петролейним ефіром (40 мл) з одержанням 11b (1.86 г, 70% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ=7.76 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 4.96-5.06 (m, 2 H), 1.41-1.43 (m, 12 H). ЖХ-МС: 416 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

До розчину з 1b (1.8 г, 4.5 ммоль) і 3b (2.4 г, 6.5 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (160 мл) додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (780 мг, 0.67 ммоль) і CuI (90 мг, 0.45 ммоль) при кімнатній температурі під захистом N<sub>2</sub>. Суміш після цього нагрівали до 90 °С і перемішували протягом ночі при цій температурі. Після чого її охолоджували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, етилацетат: петролейний ефір 1:10) з одержанням 11c (1.2 г, 73% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ЖХ-МС: 368 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

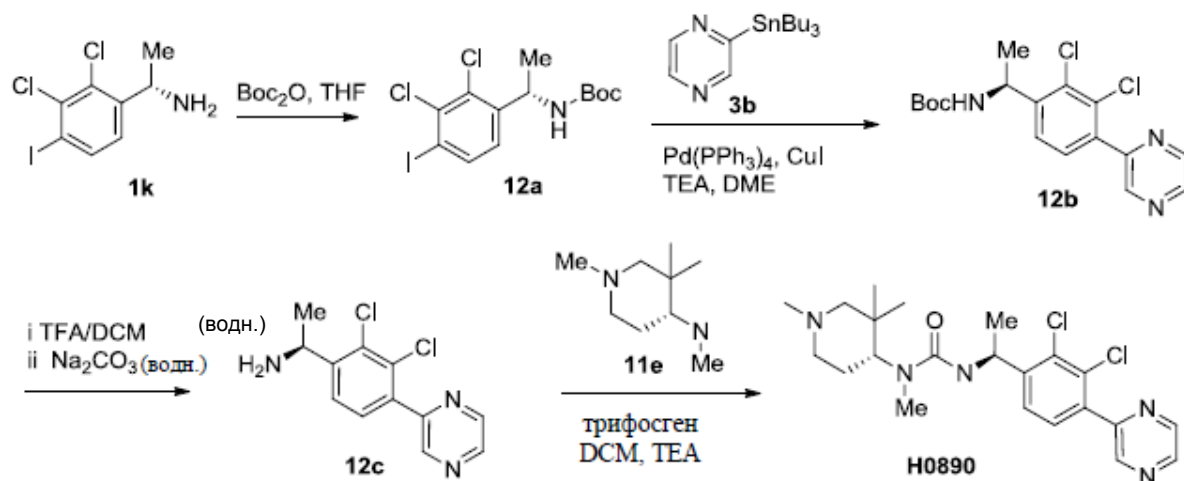
До розчину з 11c (600 мг, 1.63 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5 мл) при 0 °С. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім концентрували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) і дихлорметаном (20 мл). Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском з одержанням 11d (350 мг, 80 % вихід) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.92 (d, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 4.67-4.69 (m, 1 H), 1.43 (d, 3 H). ЖХ-МС: 268 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 4:

До розчину з сполуки 11d (60 мг, 0.225 ммоль) і ТЕА (0.5 мл) в дихлорметані (10 мл) додавали трифосген (46 мг, 0.158 ммоль) при 0 °С. Суміш після цього перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. до додавання 11e (53 мг, 0.337 ммоль). Після цього перемішували протягом ще 30 хв., розводили з дихлорметаном (10 мл), промивали за допомогою розсолу (10 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, метанол: дихлорметан 1:40, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням H0824 (60 мг, 57% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.84 (dd, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 5.23-5.27 (m, 1 H), 4.82 (dd, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 2.86 (d, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.23 (d, 3 H), 1.90-2.01 (m, 2 H), 1.76 (d, 1 H), 1.45 (d, 3 H), 1.40 (d, 1 H), 1.05 (s, 3 H), 0.70 (s, 3 H). ЖХ-МС: 450 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 13

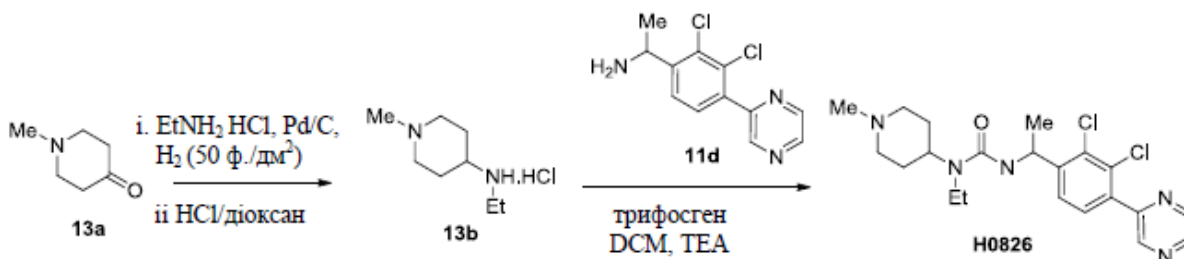
Синтез H0890 (енантіомер H0824)



Стадія 1-4: Сполуку H0890 синтезували подібним чином, як і H0824 (загальний вихід 31% від 1k). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.91 (dd, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 5.30-5.34 (m, 1 H), 4.86 (d, 1 H), 4.09 (d, 1 H), 2.95 (d, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 2.40 (d, 3 H), 2.46-2.51 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.01-2.09 (m, 2 H), 1.84 (d, 1 H), 1.51 (d, 3 H), 1.47 (d, 1 H), 1.08 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H). ЖХ-МС: 450 [M+1]

Приклад 14

Синтез H0826



Стадія 1:

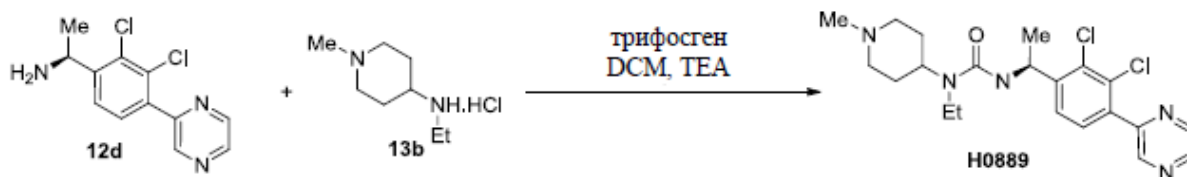
Суміш з 13a (3 г, 26.5 ммоль), EtNH<sub>2</sub>·HCl (11.2 г, 132.7 ммоль), TEA (5 мл) і Pd/C (300 мг) в MeOH (50 мл) нагрівали при 60 °C під H<sub>2</sub> (50 фунтів на кв. дюйм) протягом ночі, після цього охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, і залишок розчиняли в HCl/діоксан (4 N, 100 мл) і перемішували протягом 30 хв. Осад фільтрували і промивали за допомогою етилацетату (50 мл) з одержанням 13b (4.1 г, 87% вихід) у вигляді порошку білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ= 9.12 (br, 2 H), 3.72 (d, 2 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 3.04 (q, 2 H), 2.84-2.90 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.22-2.28 (m, 2 H), 1.94-2.02 (m, 2 H), 1.26 (t, 3 H), ЖХ-МС: 129 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 2:

До розчину з 11d (60 мг, 0.225 ммоль) і TEA (0.5 мл) в дихлорметані (5 мл) додавали трифосген (46 мг, 0.158 ммоль) при 0 °C. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. до додавання 13b (60 мг, 0.337 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ще 30 хв. при кімнатній температурі, після цього розводили з дихлорметаном (10 мл), промивали за допомогою розсолу (10 мл). Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, метанол: дихлорметан 1:40, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням H0826 (44 мг, 45% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ=8.89 (d, 1 H), 8.66 (dd, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 5.36-5.39 (m, 1 H), 4.85 (d, 1 H), 4.13-4.18 (m, 1 H), 3.22 (q, 2 H), 2.84-2.88 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.95-2.03 (m, 2 H), 1.55-1.73 (m, 4 H), 1.53 (d, 3 H), 1.24 (t, 3 H). ЖХ-МС: 436 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 15

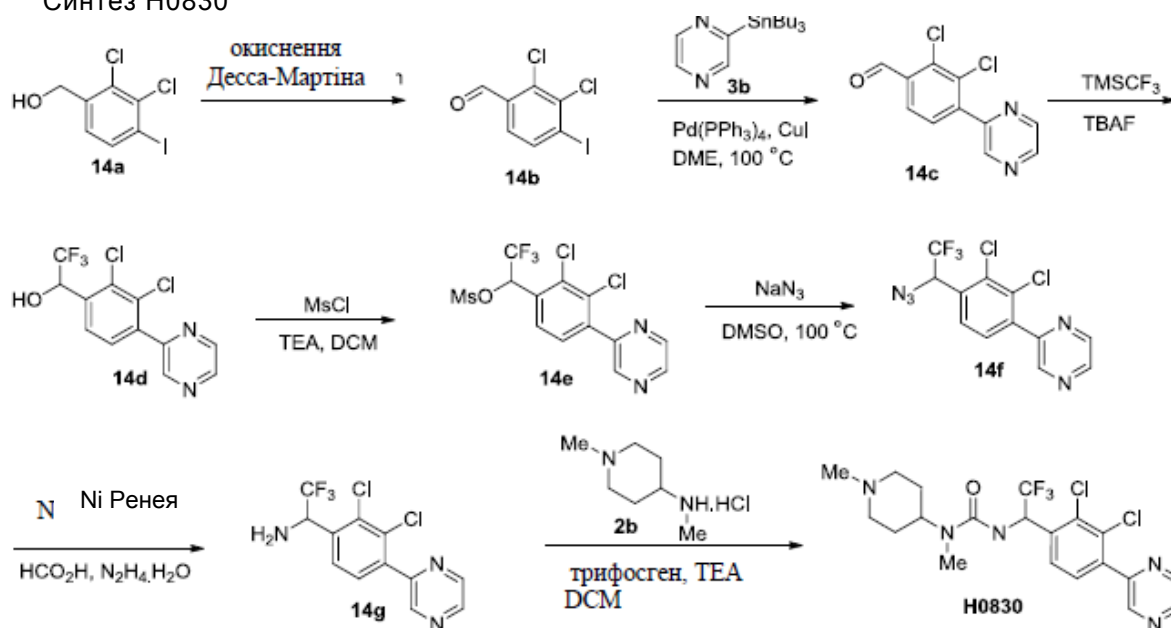
Синтез H0889 (енантіомер H0826)



Синтез H0889 (49 мг. 30% вихід) подібний до синтезу H0826.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.90 (d, 1 H), 8.67 (dd, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 5.35-5.39 (m, 1 H), 4.85 (d, 1 H), 4.11-4.17 (m, 1 H), 3.22 (q, 2 H), 2.85-2.88 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.97-2.04 (m, 2 H), 1.54-1.73 (m, 4 H), 1.52 (d, 3 H), 1.23 (t, 3 H). ЖХ-МС: 436  $[\text{M}+1]^+$ .

Приклад 16

Синтез H0830



10

Стадія 1:

До розчину з 14a (3.1 г, 7.88 моль) в дихлорметані (60 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (5.0 г, 11.83 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., після цього концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат: петролейний ефір=1:15) з одержанням 14b (3.05 г, 99% вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 10.40 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H).

Стадія 2:

До розчину з 14b (1.5 г, 3.8 ммоль) і 3b (2.12 г, 5.7 ммоль) у 1,2-диметоксиетані (40 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (887 мг, 0.76 ммоль) і  $\text{CuI}$  (147 мг, 0.76 ммоль) при кімнатній температурі під захистом  $\text{N}_2$ . Суміш нагрівали при 90 °C протягом ночі, і потім концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, етилацетат: петролейний ефір=1:10) з одержанням 14c (826 мг, 86% вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 10.55 (s, 1 H), 8.97 (d, 1 H), 8.74 (dd, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H). ЖХ-МС: 253  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 3:

До розчину з 14c (980 мг, 3.5 ммоль) і (трифторметил)триметилсилану (1.1 г, 7.8 ммоль) в ТГФ (20 мл) повільно додавали ТБАФ (1 М розчин в ТГФ, 5.8 мл, 5.8 ммоль,) при 0 °C. Після цього суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали воду (30 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою етилацетат (30 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат: петролейний ефір=1:5) з одержанням 14d (640 мг, 52 % вихід) у вигляді

30

твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.92 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 5.70 (q, 1 H), 3.68 (br, 1 H). ЖХ-МС: 323  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 4:

До розчину з 14d (750 мг, 2.33 ммоль) і TEA (709 мг, 7.02 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали метансульфонілхлорид (320 мг, 2.8 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв., після цього розводили з дихлорметаном (50 мл). Суміш промивали за допомогою насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі з одержанням сирого 14e (910 мг, 97% вихід) у вигляді безбарвної олії, яку застосовували в наступній стадії без подальшого очищення.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.96 (d, 1 H), 8.73 (dd, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 6.54 (q, 1 H), 3.15 (s, 3 H).

Стадія 5:

До розчину з сполуки 14e (910 мг, 2.27 ммоль) в ДМСО (20 мл) додавали  $\text{NaN}_3$  (296 мг, 4.55 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі, після цього охолоджували і додавали воду (100 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою етилацетат (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат: петролейний ефір=1:5, v:v) з одержанням 14f (340 мг, 44% вихід) у вигляді олії жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.89 (d, 1 H), 8.78 (dd, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 6.02 (q, 1 H). ЖХ-МС: 348  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 6:

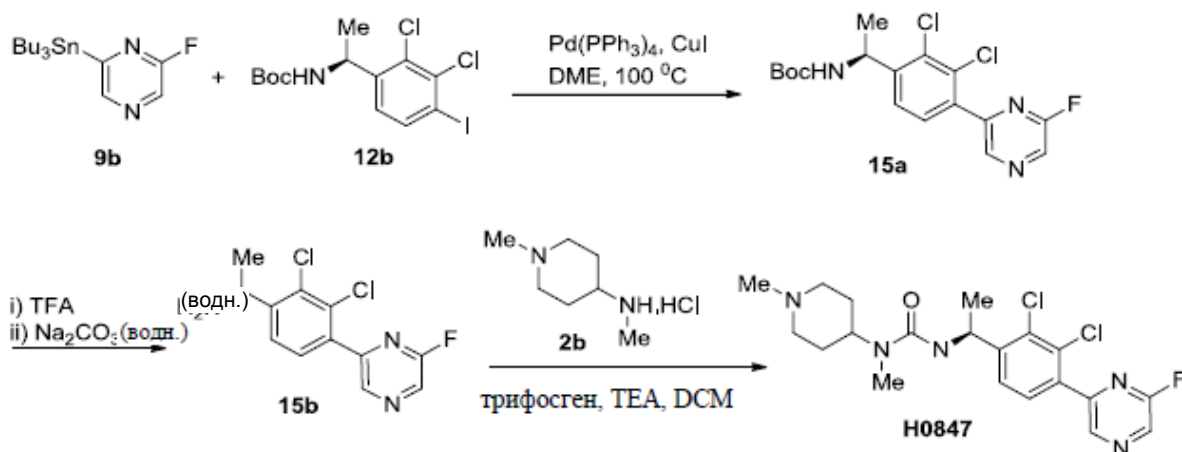
До розчину з 14f (34.7 мг, 0.1 ммоль),  $\text{HCOOH}$  (46 мг, 1.0 ммоль) і  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$  (50 мг, 1.0 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали Ni Ренея (50 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після цього фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розводили з дихлорметаном (20 мл), промивали за допомогою води (15 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі з одержанням 14g (30 мг, 93% вихід) у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.92 (d, 1 H), 8.67 (dd, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 5.17 (q, 1 H), 1.86 (br, 2 H). ЖХ-МС: 322  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 7:

До розчину з 14g (24 мг, 0.07 ммоль), 2b (14.7 мг, 0.09 ммоль) і TEA (0.5 мл) в дихлорметані (10 мл) додавали трифосген (46 мг, 0.158 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували при 35 °С під захистом  $\text{N}_2$  протягом 2 год, після цього розводили з дихлорметаном (10 мл). Суміш промивали за допомогою насиченого водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 мл) і розсолу (10 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (метанол: дихлорметан 1:40, 1 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) з одержанням H0830 (10 мг, 28 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  = 8.85 (d, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.22-6.26 (m, 1 H), 5.21 (d, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 3.30-3.12 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.59-2.71 (m, 5 H), 1.61-1.66 (m, 2 H), 1.01-1.05 (m, 2 H). ЖХ-МС: 476  $[\text{M}+1]^+$ .

Приклад 17

Синтез H0847



Стадія 1:



До розчину з 12b (10.4 г, 25 ммоль) і 9b (19.4 г, 50 ммоль) в 1,2-диметоксиетан (1.2 L) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4.54 г, 3.92 ммоль) і  $\text{CuI}$  (227 мг, 1.19 ммоль) при к.т. під  $\text{N}_2$ . Суміш нагрівали при 90 °C протягом ночі, після цього охолоджували, розводили з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали за допомогою розсолу (600 мл), і органічну фазу розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель,  $\text{EtOAc}$ : петролейний ефір, 1:3) з одержанням сирової сполуки 15a (10.3 г, прибіл. 100 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ЖХ-МС: 386  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 2:

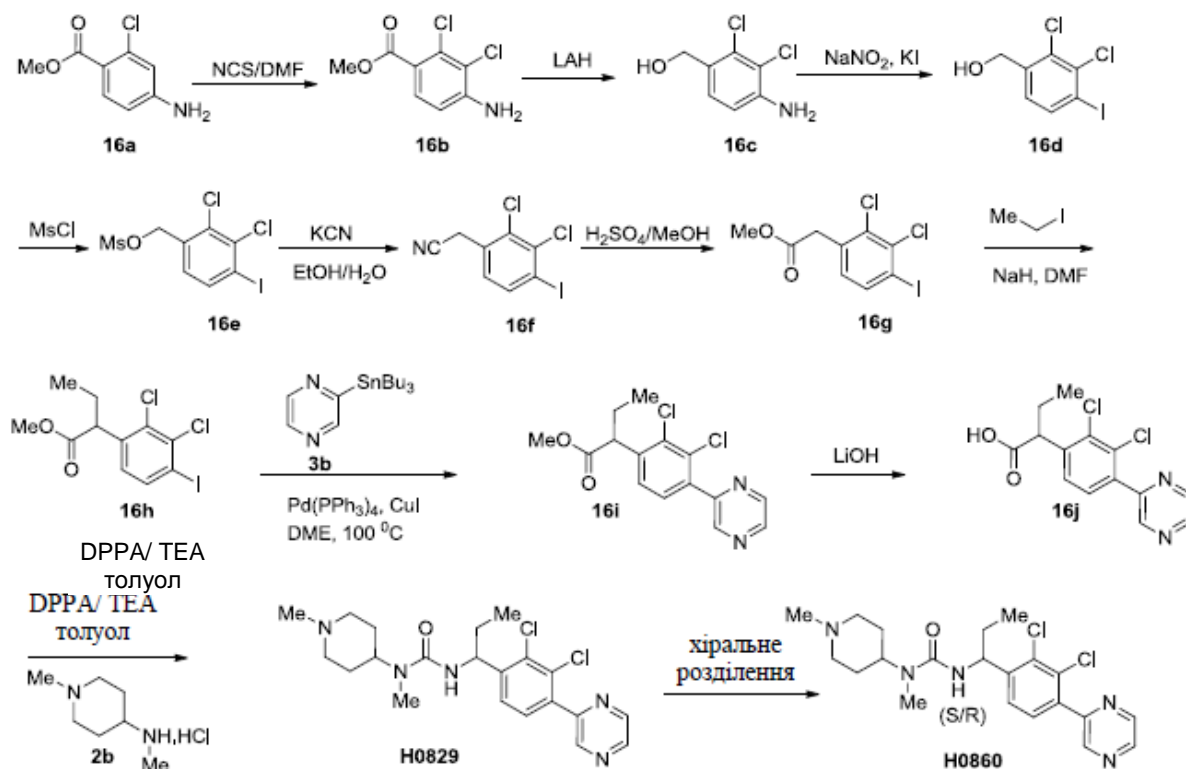
До розчину з 15a (10.3 г, 26 ммоль) в ДХМ (500 мл) охолоджували до 0 °C додавали  $\text{TFA}$  (100 мл) по краплям. Після повного додавання суміш перемішували протягом 3 год., після цього підлговували насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (400 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель,  $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{NH}_4\text{OH}$ , 1:20:0.01) з одержанням 15b (4.1 г, 57 % вихід) у вигляді твердої речовини красного кольору. ЖХ-МС: 440  $[\text{M}+1]^+$

Стадія 3:

До розчину з 15b (2.0 г, 7.1 ммоль) і  $\text{TEA}$  (80 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (220 мл) додавали трифосген (1.52 г, 5.1 ммоль) порціями при 0 °C. Після повного додавання, розчин перемішували протягом 45 хв. Після цього 2b (2.7 г, 7.1 ммоль) додавали до зазначеному вище розчину. Одержаний розчин перемішували протягом 2 год., після цього розводили з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) м промивали за допомогою водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 мл) і розсолу (100 мл). Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}=10/1$ ) з одержанням H0847 (2.0 г, 65% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta = 8.77$  (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.41 (d, 3H). ЖХ-МС: 440  $[\text{M}+1]^+$ . ен % = 98.5%. (Chiralpak, 5 мкм, 4.6\*250 мм, фаза:  $\text{Hex} : \text{EtOH} : \text{DEA} = 90 : 10 : 0.2$ ), час утримання = 12.829 хв).

Приклад 18

Синтез H0829 і H0860



## Стадія 1:

До розчину з 16a (100 г, 0.54 моль) в ДМФА (1400 мл) додавали N-хлорсукцинімід (73 г, 0.54 моль) повільно при 0 °С. Одержану суміш нагрівали при 40 °С протягом 12 год., після цього виливали в воду (1600 мл). Осад збирали фільтрацією, розчиняли в етилацетаті (1000 мл) і промивали за допомогою розсолу (1000 мл). Випарювання розчинника дало залишок, який перекристалізовували в етанолі з одержанням сирового 16b (80 г) і його застосовували безпосередньо в наступній стадії.

## Стадія 2:

До ретельно перемішаного розчину 16b (80 г, 0.365 моль) в сухому ТГФ (4 л) повільно при 0 °С додавали  $\text{LiAlH}_4$  (27.6 г, 0.73 моль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Після цього повільно додавали при 0 °С льодяну воду (600 мл) і суміш фільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок очищували перекристалізацією в етилацетат/петролейний ефір (1:2) з одержанням 16c (39 г, 56% загальний вихід в дві стадії) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$ = 7.15 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.12 (br, 2H), 2.03 (br, 1H) ЖХ-МС: 192  $[\text{M}+1]^+$ .

## Стадія 3:

До суміші з 16c (39 г, 0.2 моль) і льоду (450 г) в конц.  $\text{HCl}$  (200 мл) додавали розчин з  $\text{NaNO}_2$  (21.2 г, 0.3 моль) у воді (30 мл) по краплям при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., після цього при 0 °С додавали по краплям розчин  $\text{KI}$  (169.4 г, 1.02 моль) у воді (400 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 40 хв., після цього додавали етилацетат (1000 мл) і органічну фазу промивали послідовно водою (500 мл), розчином  $\text{NaHSO}_3$  (500 мл) і розсолем (500 мл). Органічну фазу розділяли, сушили за допомогою безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, ЕА: РЕ=1:15) з одержанням 16d (50 г, вихід: 81%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$ = 7.81 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.75 (d, 2H), 2.02 (br, 1H).

## Стадія 4:

До суміші з 16d (50 г, 166 ммоль) і TEA (50 г, 497.0 ммоль) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (900 мл) по краплям при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (22.8 г, 199.0 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом ще 90 хв, після цього розводили з етилацетатом (800 мл) і промивали за допомогою розсолу (600 мл). Органічну фазу розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням сирового 16e (59 г), яку застосовували безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 5:

До розчину з сирового 16e (59 г, 160 ммоль) в EtOH (1200 мл) додавали розчин з  $\text{NaCN}$  (11.4 г, 230.0 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (250 мл). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після цього охолоджували і концентрували. Залишок розподіляли між етилацетатом (500 мл) і водою (500 мл). Органічну фазу розділяли, промивали за допомогою розсолу, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням сирового 16f (40 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору яку застосовували безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 6:

До розчину з 16f (40 г, 129 ммоль) в MeOH (360 мл) додавали конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (114 мл) по краплям при 0 °С. Суміш після цього нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після цього охолоджували і концентрували. Водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл) додавали до остатку при 0 °С і суміш встановлювали до pH=9-10 з додаванням порошку  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Суміш екстрагували за допомогою етилацетату (3 x 300 мл), і об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, ЕА: РЕ =1:20) до одержання 16g (22 г, вихід: 70.5%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$ = 7.75 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

## Стадія 7:

До розчину з 16g (22 г, 32 ммоль) в ДМФА (150 мл) повільно додавали  $\text{NaN}$  (60%, 2.8 г, 2.2 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при к.т. протягом 30 хв. і після цього додавали EtI (10 г, 64 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом ще 1.5 год, після цього виливали в льодяну воду (600 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою етилацетату (3 x 400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат: петролейний ефір=1:50) з одержанням 16h (20 г, 84% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$ =7.76 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).

## Стадія 8:

До розчину з 16h (22 г, 53.7 ммоль) і 3b (25.9 г, 69.9 ммоль) в 1,2-диметоксietане (660 мл) додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15.5 г, 13.4 ммоль), LiCl (0.46 г, 13.4 ммоль) і CuI (2.06 г, 10.8 ммоль) при к.т. під захистом N<sub>2</sub>. Суміш після цього нагрівали при 105 °C протягом  
 5 ночі, охолоджували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, етилацетат: петролейний ефір=1:8) з одержанням 16i (12 мг, 69 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

## Стадія 9:

Суміш з 16i (12 г, 37.0 ммоль) і LiOH·H<sub>2</sub>O (9.3 г, 22.2 ммоль) в MeOH (480 мл) і H<sub>2</sub>O (120 мл) перемішували при к.т. протягом ночі, після цього концентрували у вакуумі. Залишок підкисляли за допомогою 1N HCl до pH=2, який екстрагували за допомогою  
 10 дихлорметану (3 x 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням 16j (10.8 г, 94% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ЖХ-МС: 310 [M-1]<sup>+</sup>.

## Стадія 10:

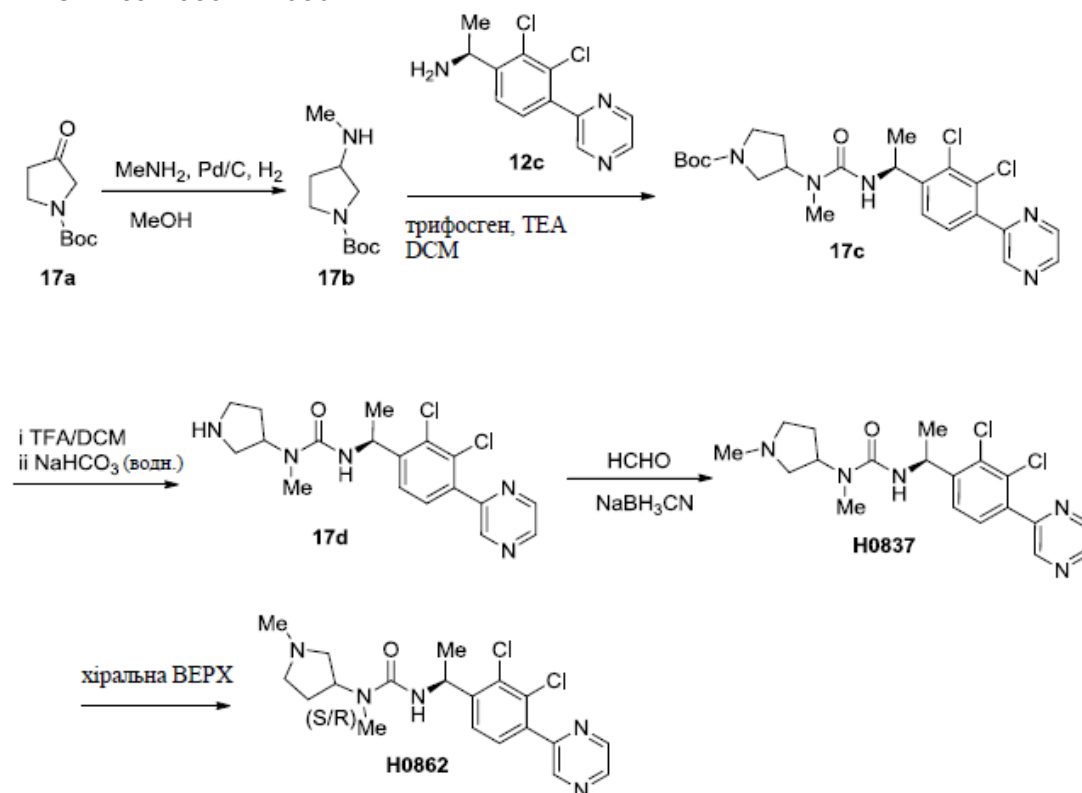
Суміш з 16j (10.8 г, 34.8 ммоль), 2b (8.6 г, 52 ммоль), DPPA (11.5 мг, 41.8 ммоль) і TEA (48 мл) в толуоле (400 мл) перемішували при 125 °C протягом ночі, після цього охолоджували і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між насиченим водним  
 20 розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 мл) і дихлорметаном (300 мл). Органічну фазу розділяли, промивали за допомогою розсолу (200 мл), сушили за допомогою безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, MeOH: дихлорметан 1:50, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням H0829 (6 г, 41% вихід) у вигляді  
 25 твердої речовини білого кольору. 1H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.91 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.58-2.05 (m, 8 H), 1.00 (t, 3H). ЖХ-МС: 436 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 11:

H0860 (2.0, 66.7%) одержували внаслідок хірального розділення H0829 (Chiralpak, 5 мкм, 4.6\* 250 мм, Hex:EtOH:DEA=80:20:0.2, час утримання: 10.76 хв). 1H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>,  
 30 400 МГц): δ= 8.89 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.16-5.21 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.48-2.01 (m, 8 H), 0.97 (t, 3H). ЖХ-МС: 436 [M+1]<sup>+</sup>.

## Приклад 19

## Синтез H0837 і H0862





Стадія 1

Суміш з 17a (5 г, 27.0 ммоль), 30% метиламіну в метанолі (50 мл) і 5% Pd/C (500 мг) в метанолі (50 мл) нагрівали при 60 °C під H<sub>2</sub> (50 фунтів на кв. дюйм) протягом ночі, після цього охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (метанол:дихлорметан =1:40) з одержанням 17b (2.8 г, 52 % вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 9.99 (s, 1 H), 3.79 -3.83 (m, 1 H), 3.61-3.72 (m, 3 H), 3.40 (d, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.33-2.36 (m, 2 H), 1.75 (s, 9 H), ЖХ-МС: 201 [M+1]<sup>+</sup>

Стадія 2:

До розчину з 12c (300 мг, 1.12 ммоль) і TEA (3.6 г, 40.3 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали трифосген (283 мг, 0.95 ммоль) при 0 °C. Після повного додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. до додавання 17b (270 мг, 1.35 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, після цього концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між дихлорметаном (50 мл) і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органічну фазу розділяли, промивали за допомогою розсолу, сушили за допомогою безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, метанол: дихлорметан 1:40, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням 17c (330 мг, 60% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.82 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 5.23-5.26 (m, 1 H), 4.99 (d, 1 H), 4.80-4.83 (m, 1 H), 3.31-3.32 (m, 2 H), 3.03-3.23 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 1.97-2.03 (m, 1 H), 1.76 -1.84 (m, 1 H), 1.64 (s, 9 H), 1.45 (d, 3 H). ЖХ-МС: 494 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 3:

До розчину з 17c (330 мг, 0.67 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5 мл) по краплям при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після цього концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і дихлорметаном. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням 17d (252 мг, 96% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ЖХ-МС: 394 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 4:

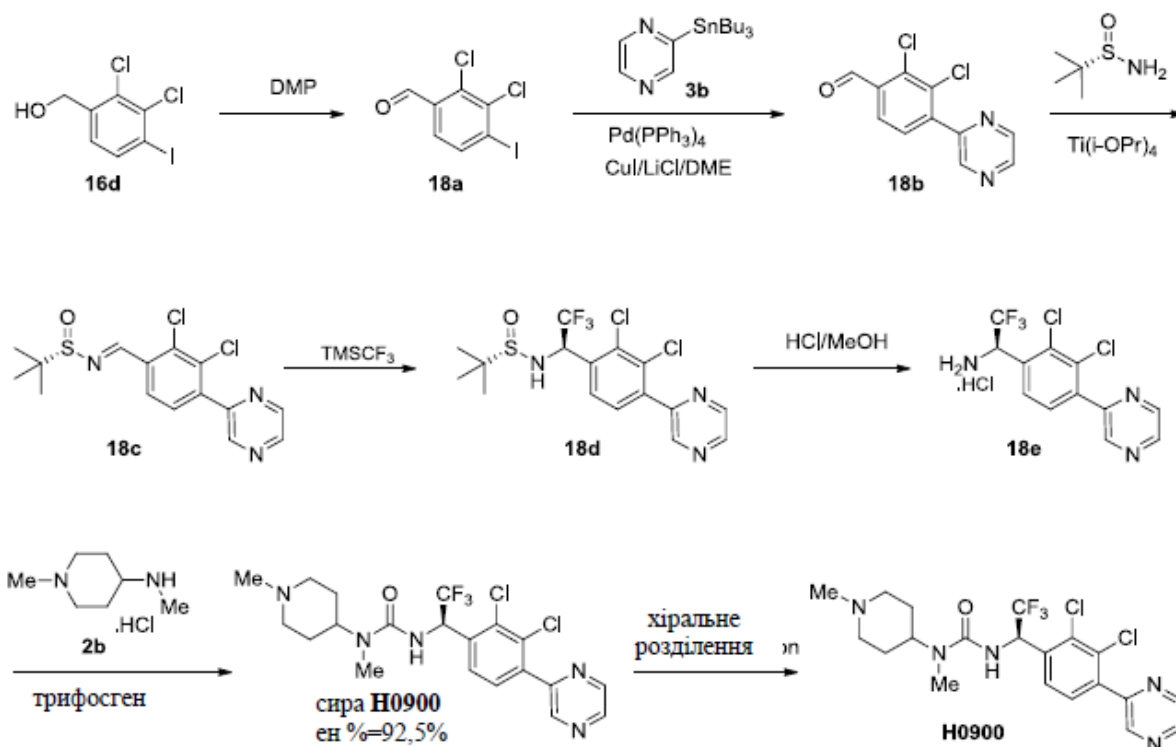
До суміші з 17d (252 мг, 0.64 ммоль) і 37% водного розчину HCHO (250 мг, 3.1 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали NaOAc (600 мг, 7.3 ммоль), AcOH (1 мл, 50 ммоль) і NaBH<sub>3</sub>CN (121 мг, 1.9 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і потім концентрували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між дихлорметаном (50 мл) і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органічну фазу розділяли, промивали за допомогою розсолу, сушили за допомогою безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, метанол: дихлорметан 1:50, 1% NH<sub>4</sub>OH) з одержанням H0837 (200 мг, 77% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.82 (d, 1 H), 8.60 (dd, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 7.97 (br, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.28-7.31 (m, 1 H), 5.26-5.31 (m, 1 H), 4.08-4.10 (m, 1 H), 3.03-3.06 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 2 H), 2.90 (s, 3H), 2.19-2.35 (m, 5 H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 3 H). ЖХ-МС: 408 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 5:

H0862 одержували внаслідок хірального розділення H0837 (Chiralcel OJ-H, 5 мкм, 4.6 x 250 мм, Hex:EtOH:DEA=90:10:0.3, час утримання: 11.34 хв). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.82 (d, 1 H), 8.60 (dd, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.98 (br, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 5.28-5.31 (m, 1 H), 4.07-4.10 (m, 1 H), 3.06-3.10 (m, 1 H), 2.99-3.06 (m, 1 H), 2.90 (s, 3H), 2.20-2.35 (m, 5 H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.38 (d, 3 H). ЖХ-МС: 408 [M+1]<sup>+</sup>.

Приклад 20

Синтез H0900



#### Стадія 1:

До суміші з 16d (32 г, 120 ммоль) в сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 мл) порціями при 0 °С додавали реагент пероксид Десса-Мартіна (76 г, 180 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після цього розводили з ДХМ (800 мл), промивали за допомогою водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (300 мл) і розсолу (300 мл). Органічну фазу розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском з одержанням сирого 18a (31.4 г), який застосовували безпосередньо в наступній стадії без подальшого очищення.

#### Стадія 2:

До розчину з 18a (12 г, 40 ммоль) і 3b (22.2 г, 60 ммоль) в DME (560 мл) додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.25 г, 8 ммоль) і CuI (1.52 г, 8 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 90 °С протягом ночі, після цього концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, ЕА : РЕ = 1:5) з одержанням 18b (8.0 г, 79.3%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ЖХ-МС: 253 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Стадія 3:

До розчину з 18b (7 г, 27.7 ммоль) і (S)-*трет*-бутилсульфінамід (7.27 г, 30.56 ммоль) в сухому ТГФ (200 мл) по краплям при кімнатній температурі додавали Ti(i-OPr)<sub>4</sub> (15.7 г, 55.4 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом ночі, і після цього охолоджували. Додавали етилацетат (40 мл), одержану суміш фільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, ЕА:РЕ =1:5) з одержанням 18c (6.8 г, 69%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 9.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 1.30 (s, 9H). ЖХ-МС: 356 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Стадія 4:

До перемішаного розчину 18c (6.8 г, 19 ммоль) і дифтортрифенілсилікату тетрабутиламонію (15.8 г, 29 ммоль) в сухому ТГФ (250 мл) додавали розчин з TMSCF<sub>3</sub> (11 г, 77 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл) при -65 °С. Суміш після цього перемішували при -65 °С протягом 2 год., і при той точці додавали водний NH<sub>4</sub>Cl розчин (250 мл). Суміш розводили з етилацетатом (250 мл), промивали за допомогою розсолу (250 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, ЕА : РЕ=1:2) з одержанням 18d (4.3 г, 52%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ЖХ-МС: 426 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 5:

До перемішаного розчину 18d (4.3 г, 10.1 ммоль) в MeOH (40 мл) додавали розчин з HCl/MeOH (4N, 40 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 1 год., після цього концентрували під зниженим тиском. Залишок розтирали з етилацетатом (40  
5 мл) з одержанням сирого 18e (4.3 г), який застосовували безпосередньо в наступній стадії без подальшого очищення. ЖХ-МС: 322 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадія 6:

До розчину з 18e (2.7 г, 7.1 ммоль), 2b (3.4 г, 21.3 ммоль) і TEA (80 мл) в ДХМ (220 мл) додавали трифосген (3.15 г, 10.6 ммоль) в ДХМ (40 мл) по краплям при 0 °С. Розчин нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 1 год., після цього розводили з ДХМ (100 мл) і промивали за допомогою водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл) і розсолу (100 мл). Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (силікагель, ДХМ : CH<sub>3</sub>OH=10 : 1) з одержанням сирого H0900 (2.13 г, ен %=92.5 %), який додатково очищували за допомогою хірального розділення з одержанням H0900 (1.6 г, 49% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. (ен %=98.5%, Chiralpak IC 5 мкм, 4.6\*250 мм, Фаза: Hex: EtOH: DEA=90:10:0.2), час утримання =12.829 хв. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ= 8.86 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 4H). ЖХ-МС: 476 [M+1]<sup>+</sup>.  
20

## Приклад А

## FLIPR аналіз на кальцій

Аналіз на внутрішньоклітинний кальцій проводили в 384-лунковому форматі FLIPR™ (Molecular Device) із застосуванням клітинної лінії HEK293/GHSR1a. Клітини висівали за 24 год. до початку експериментів з оптимальною густиною на лунку. Попередня інкубація з вибраним кальцієвими барвником тривала 30-60 хв. при кімнатній температурі або 37 °С. Досліджувані сполуки, розчинені в ДМСО, додавали у відповідний час й інкубували протягом 15 хв. З наступним додаванням греліну за допомогою FlexStation або FLIPR. Відносну флуоресценцію контролювали за допомогою пристрою FLIPR™ Molecular Device. Значення EC<sub>50</sub> і IC<sub>50</sub> оцінювали з даних про залежність між дозою й ефектом із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism. Для перевірки GHSR-1a агонізму, сполуку додавали при t=20 сек. і кальцієву відповідь відслідковували протягом 2 хвилин. Для перевірки антагонізму GHSR-1a, сполуку і грелін (10 нМ) додавали до клітин при t=20 сек. і кальцієву відповідь виміряли протягом 2 хвилин. Силу антагоніста розраховували з його здатності знижувати грелінову відповідь. Для значимих антагоністів конструювали криву залежності "доза-ефект".  
35

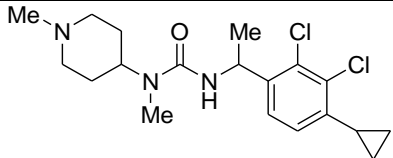
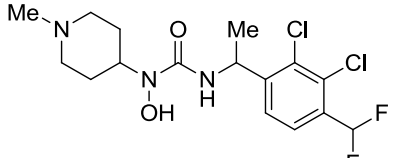
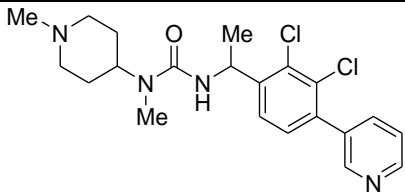
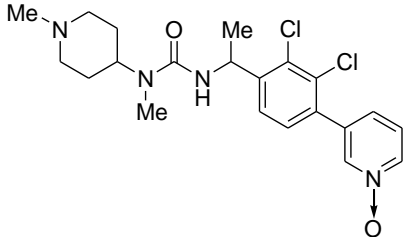
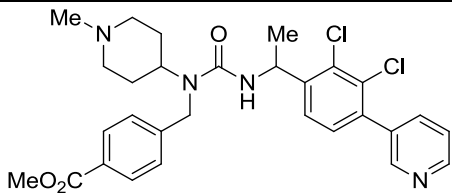
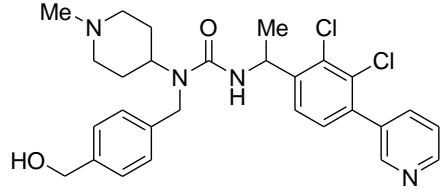
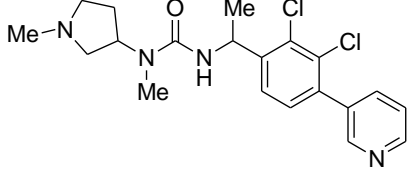
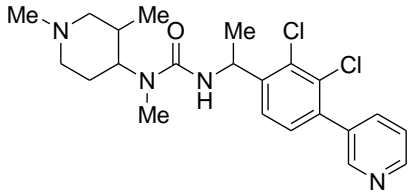
## Приклад В

## Оцінка антагоністів GHSR1a в тесті на споживання їжі на мишах

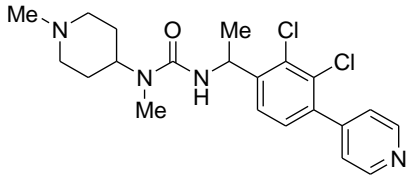
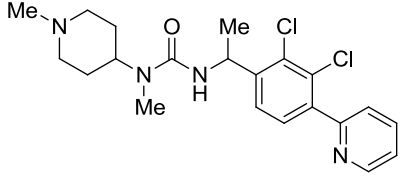
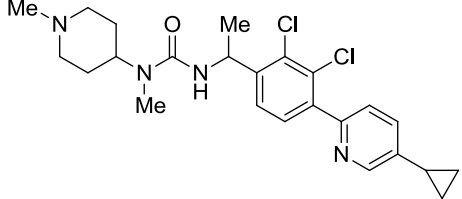
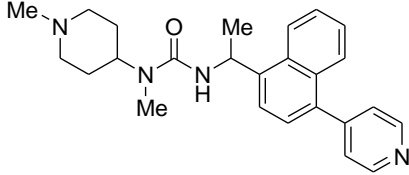
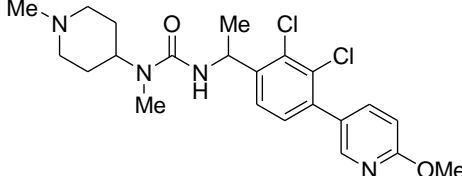
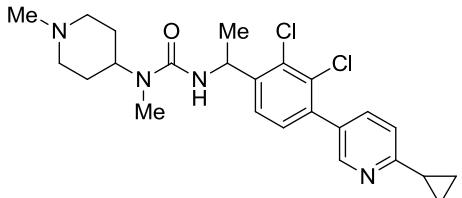
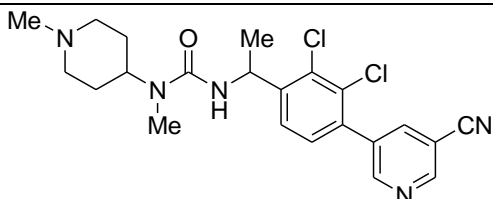
Самців миші C57BL/6J, масою тіла 18-22 г, не годували протягом ночі (за 16 год. до введення сполуки) і розміщували в приміщенні з регулярним циклом світла-темноти (6:00-18:00 світло/18:00-6:00 темнота). Після акліматизації протягом 1 тижня, тварин розділяли на дві групи (n=6 кожна, 2 на клітину) виходячи з маси тіла. Тварин в 1-й групі обробляли лікарською основою, а тварин во 2-й групі обробляли досліджуваним засобом (n=6 для кожної групи). Сукупне споживання їжі оцінювали через 1, 2, 4, 8 і 24 год. після введення лікарського засобу або лікарської основи. Споживання їжі вимірювали шляхом віднімання нез'їденого корму від початкового, попередньо відміряного її кількості.  
45

В наведеній нижче таблиці представлені репрезентативні сполуки формули I з біологічними даними, включаючи антагоністичну/агоністичну активність греліну *in vitro* (Приклад А) і результати споживання їжі мишами (Приклад В). Ці дані чітко показують, що сполуки формули I є модуляторами рецептора греліну і придатні для запобігання і/або лікування захворювань, пов'язаних з рецептором греліну, наприклад, ожиріння.  
50

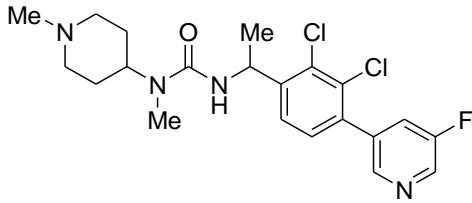
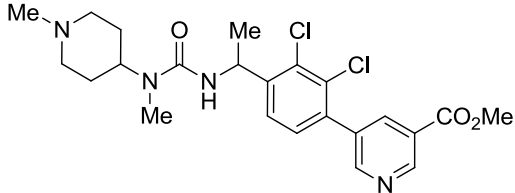
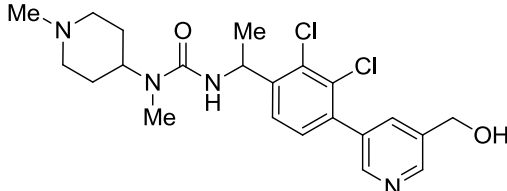
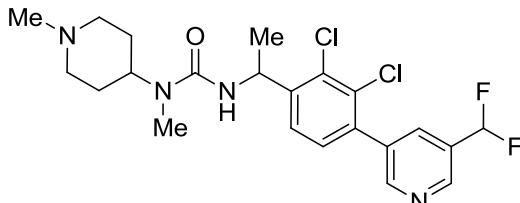
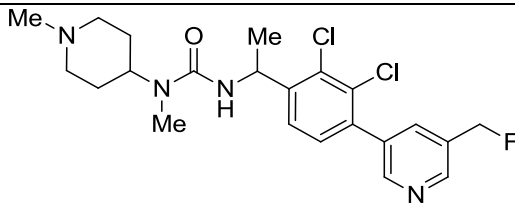
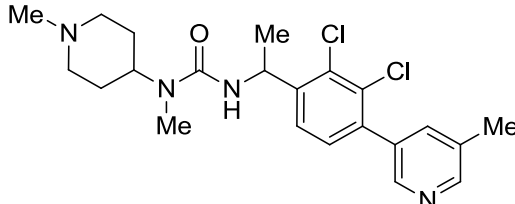
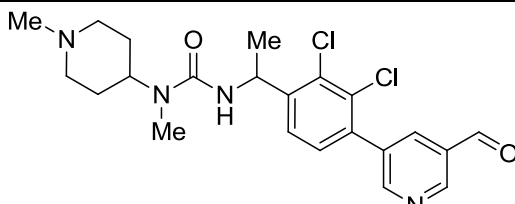
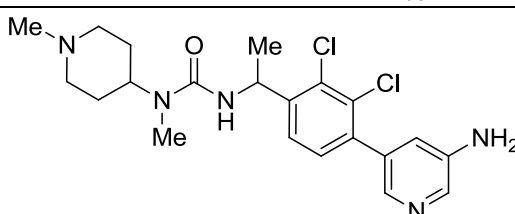
Таблиця 1

№ сполуки	Хімічна структура	Активність	Метаболічна стабільність (Н = людина; М = миша)	Споживання їжі мишами (% інгібуван- ня; дози як мг/кг і.п.)*
H0494		IC <sub>50</sub> = 52 нМ EC <sub>50</sub> = 66 нМ E <sub>макс</sub> = 2996	середня Н висока М	ефект відсутній
H0621		IC <sub>50</sub> > 30 мкМ EC <sub>50</sub> = 2 нМ E <sub>макс</sub> = 3896	висока Н висока М	ефект відсутній
H0496		IC <sub>50</sub> = 10 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	середня Н висока М	ЗЕВ (10 мг/кг)
H0617		IC <sub>50</sub> = 3.4 мкМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0539		IC <sub>50</sub> = 9 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0546		IC <sub>50</sub> = 8 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	середня Н середня М	не виконано
H0526		IC <sub>50</sub> = 57 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0527		IC <sub>50</sub> = 19 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	середня Н середня М	не виконано

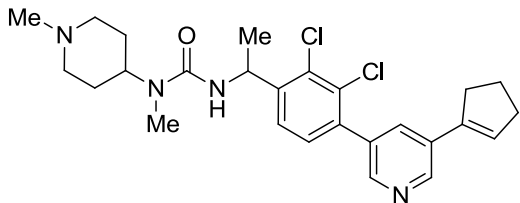
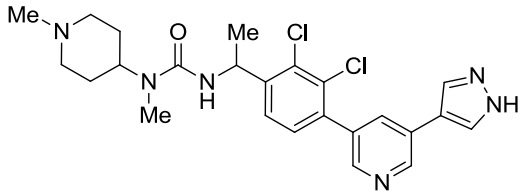
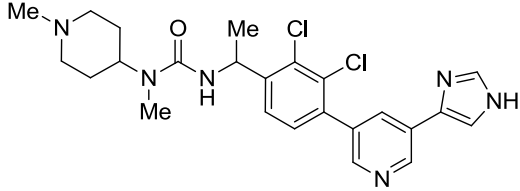
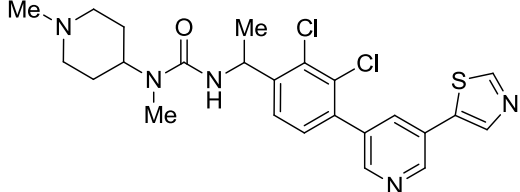
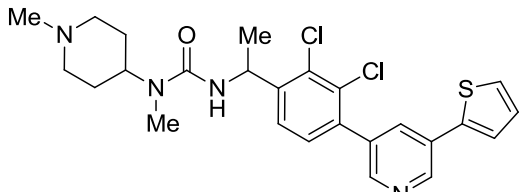
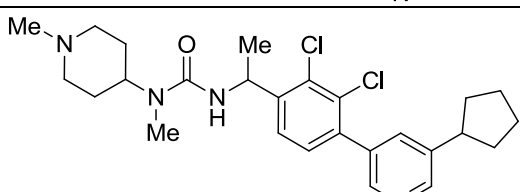
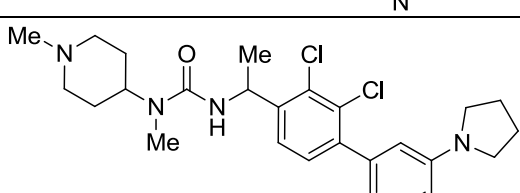
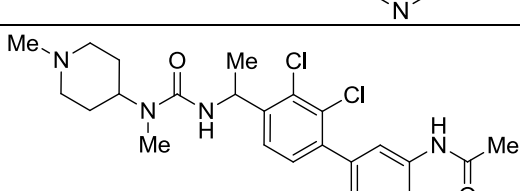
Продовження таблиці 1

H0497		$IC_{50} = 24 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н середня М	ЗЕВ (30 мг/кг)
H0650		$IC_{50} = 4 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 9 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2150$	не виконано	не виконано
H0849		$IC_{50} = 37 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 51 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1383$	не виконано	не виконано
H0578		$IC_{50} = 490 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0511		$IC_{50} = 98 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н середня М	94% за 1 год. Інгібування до 24 год. (30 мг/кг))
H0820		$IC_{50} = 5.7 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 9 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 3955$	не виконано	не виконано
H0613		$IC_{50} = 20 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	ЗЕВ (10 мг/кг) ПО: інгібування за 1 год., до 2 год ІР+АНАМ 30 мпк ПО: інгібування за 1 год. до 24 год.

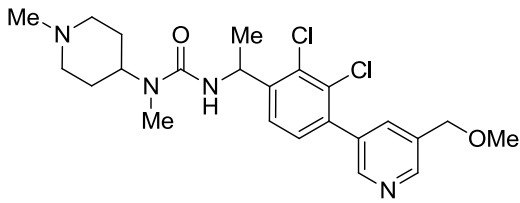
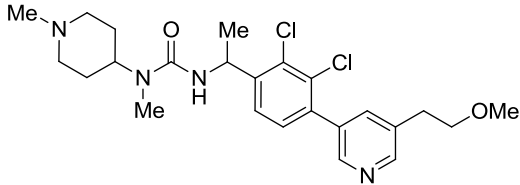
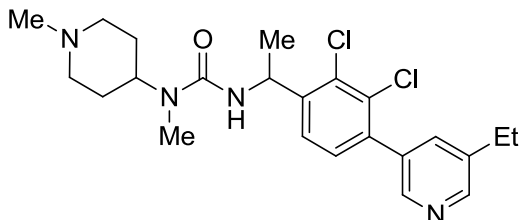
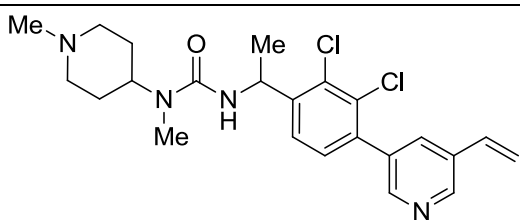
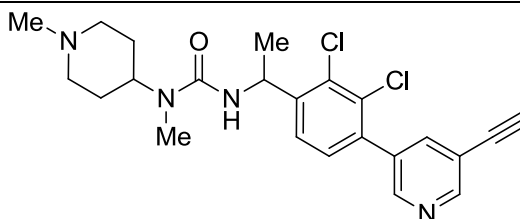
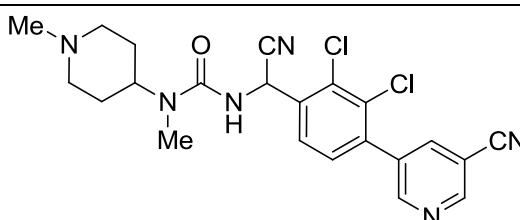
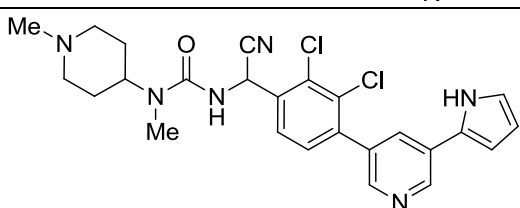
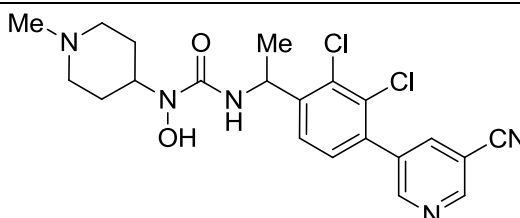
Продовження таблиці 1

H0614		IC <sub>50</sub> = 12 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н висока М	ІП не виконано, ПО: ЗЕВ
H0635		IC <sub>50</sub> = 1090 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0636		IC <sub>50</sub> = 90 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н середня М	не виконано
H0637		IC <sub>50</sub> = 85 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н середня М	не виконано
H0638		IC <sub>50</sub> = 57 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0639		IC <sub>50</sub> = 48 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н середня М	ЗЕВ (10 мг/кг)
H0642		IC <sub>50</sub> = 78 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	дуже низька Н дуже низька М	не виконано
H0704		IC <sub>50</sub> = 19 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н середня М	32 % інгібування за 2 год. (10 мг/кг)

Продовження таблиці 1

H0705		IC <sub>50</sub> = 53 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н висока М	не виконано
H0707		IC <sub>50</sub> = 185 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0711		IC <sub>50</sub> = 1.85 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0716		IC <sub>50</sub> = 15 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	низька Н середня М	не виконано
H0717		IC <sub>50</sub> = 396 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0718		IC <sub>50</sub> = 499 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0719		IC <sub>50</sub> = 780 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0712		IC <sub>50</sub> = 420 нМ EC <sub>50</sub> = 220 нМ E <sub>макс</sub> = 1962	не виконано	не виконано

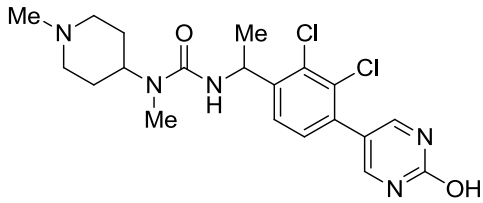
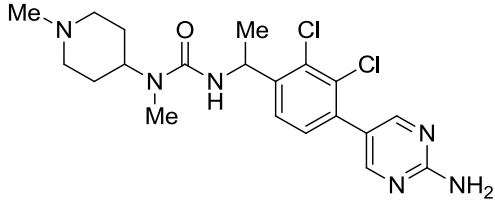
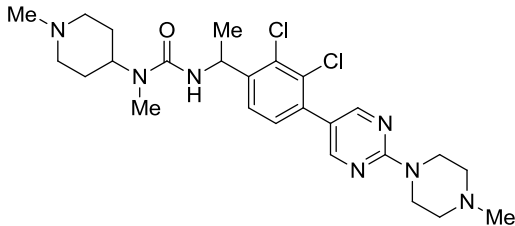
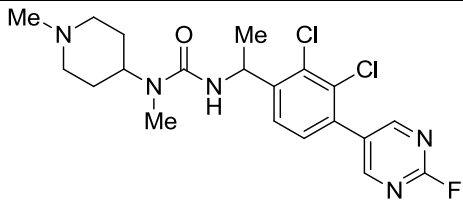
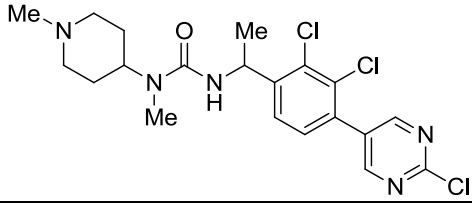
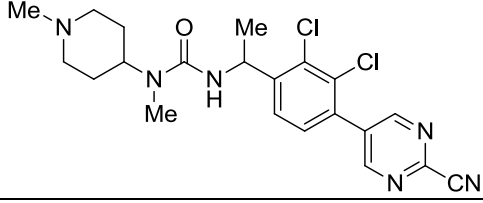
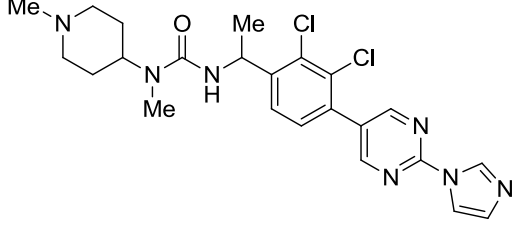
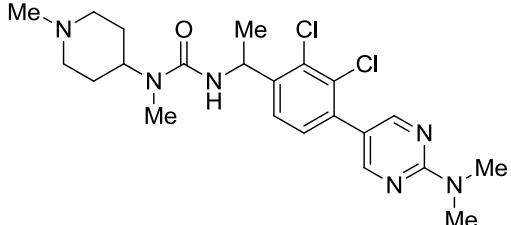
Продовження таблиці 1

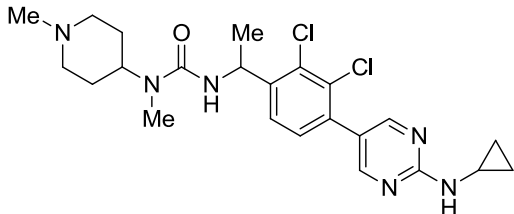
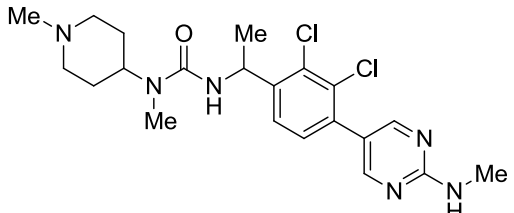
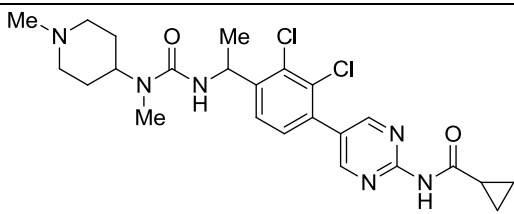
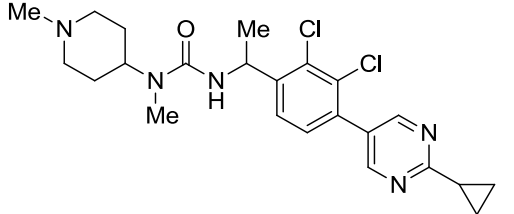
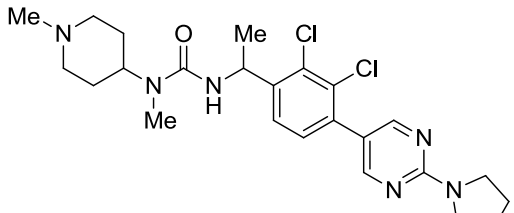
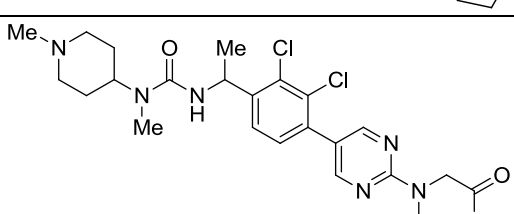
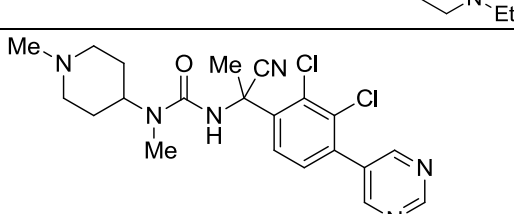
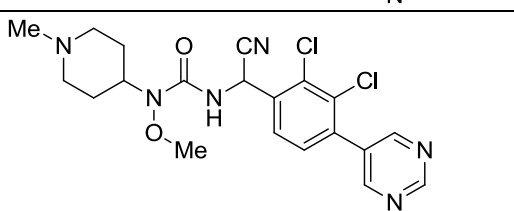
H0708		IC <sub>50</sub> = 1.37 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0714		IC <sub>50</sub> = 453 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0715		IC <sub>50</sub> = 57 нМ EC <sub>50</sub> = 42 нМ E <sub>макс</sub> = 2479	не виконано	не виконано
H0706		IC <sub>50</sub> = 116 нМ EC <sub>50</sub> = 91 нМ E <sub>макс</sub> = 2111	не виконано	не виконано
H0710		IC <sub>50</sub> = 275 нМ EC <sub>50</sub> = 395 нМ E <sub>макс</sub> = 1621	не виконано	не виконано
H0666		IC <sub>50</sub> = 8 нМ EC <sub>50</sub> = 21 нМ E <sub>макс</sub> = 4927	не виконано	не виконано
H0739		IC <sub>50</sub> = 39 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0667		IC <sub>50</sub> <1 нМ EC <sub>50</sub> = 3 нМ E <sub>макс</sub> = 4887	висока Н висока М	76 % інгібування за 1 год.; активність до 4 год (10 мг/кг)



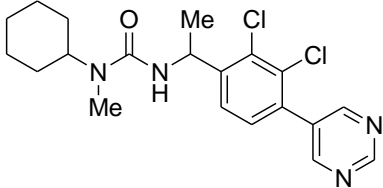
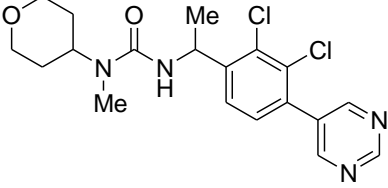
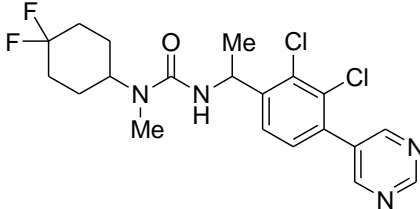
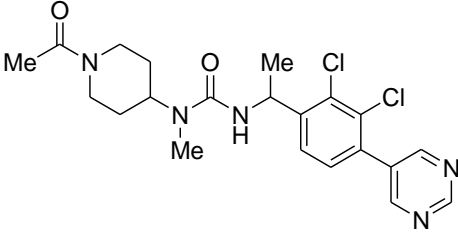
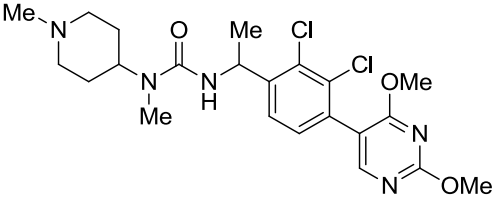
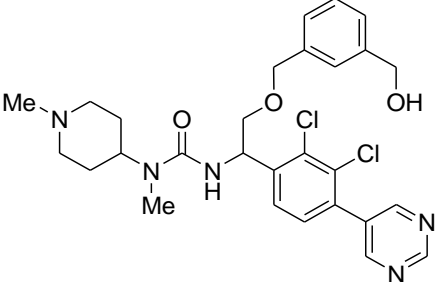
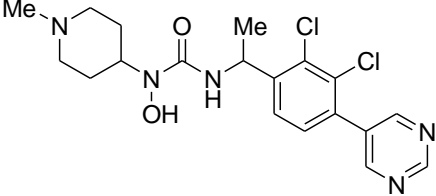
H0821		IC <sub>50</sub> = 2.3 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0646		IC <sub>50</sub> = 541 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0720		IC <sub>50</sub> = 8 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н висока М	не виконано
H0721		IC <sub>50</sub> = 20 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н висока М	не виконано
H0516		IC <sub>50</sub> = 41 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н висока М	88 % інгібування за 1 час. Активність до 24 год (30 мг/кг) ПО: ефект відсутній
H0579		IC <sub>50</sub> = 1 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0649		IC <sub>50</sub> = 18 нМ EC <sub>50</sub> = 64 нМ E <sub>макс</sub> = 1400	висока Н висока М	48 % інгібування за 1 і 2 год. (10 мг/кг)

Продовження таблиці 1

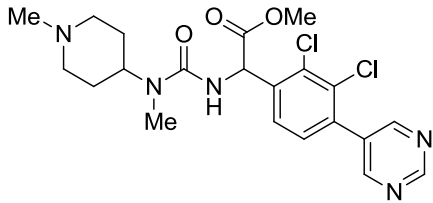
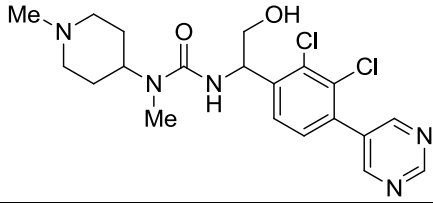
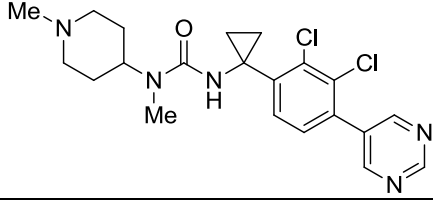
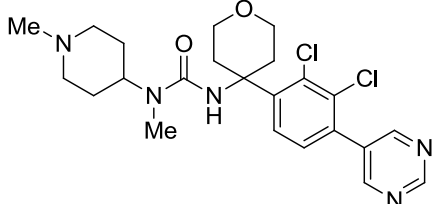
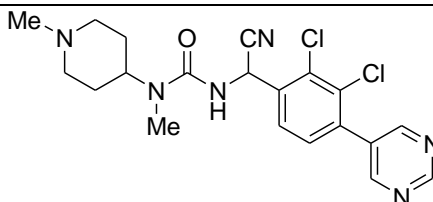
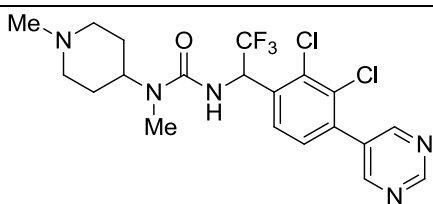
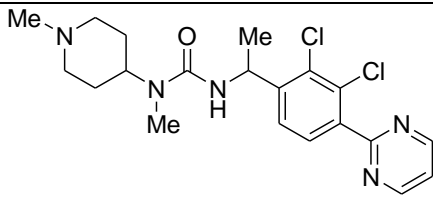
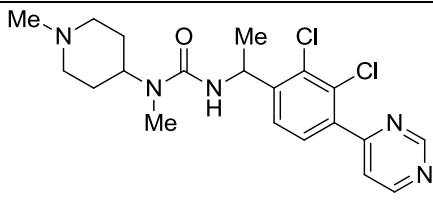
H0797		IC <sub>50</sub> = 594 нМ EC <sub>50</sub> = 1.8 мкМ E <sub>макс</sub> = 2879	не виконано	не виконано
H0798		IC <sub>50</sub> = 162 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0799		IC <sub>50</sub> = 5.4 нМ EC <sub>50</sub> = 14 нМ E <sub>макс</sub> = 5031	не виконано	не виконано
H0800		IC <sub>50</sub> = 1.3 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0801		IC <sub>50</sub> = 20 нМ EC <sub>50</sub> = 45 нМ E <sub>макс</sub> = 3915	не виконано	не виконано
H0802		IC <sub>50</sub> = 99 нМ EC <sub>50</sub> = 153 нМ E <sub>макс</sub> = 4149	не виконано	не виконано
H0803		IC <sub>50</sub> = 171 нМ EC <sub>50</sub> = 149 нМ E <sub>макс</sub> = 2364	не виконано	не виконано
H0804		IC <sub>50</sub> = 375 нМ EC <sub>50</sub> = 263 нМ E <sub>макс</sub> = 2740	не виконано	не виконано

H0805		IC <sub>50</sub> = 4 нМ EC <sub>50</sub> = 9 нМ E <sub>макс</sub> = 5433	не виконано	не виконано
H0806		IC <sub>50</sub> = 1.2 нМ EC <sub>50</sub> = 6.8 нМ E <sub>макс</sub> = 5751	не виконано	не виконано
H0807		IC <sub>50</sub> = 14 нМ EC <sub>50</sub> = 24 нМ E <sub>макс</sub> = 3669	не виконано	не виконано
H0854		IC <sub>50</sub> = 65 нМ EC <sub>50</sub> = 24 нМ E <sub>макс</sub> = 3246	не виконано	не виконано
H0813		IC <sub>50</sub> = 644 нМ EC <sub>50</sub> = 528 нМ E <sub>макс</sub> = 1605	не виконано	не виконано
H0814		IC <sub>50</sub> = 926 нМ EC <sub>50</sub> = 15 нМ E <sub>макс</sub> = 1097	не виконано	не виконано
H0703		IC <sub>50</sub> = 695 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0709		IC <sub>50</sub> = 676 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано

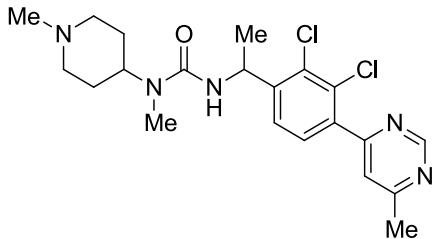
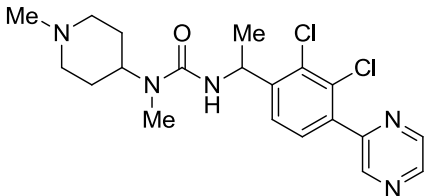
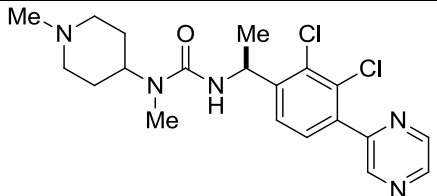
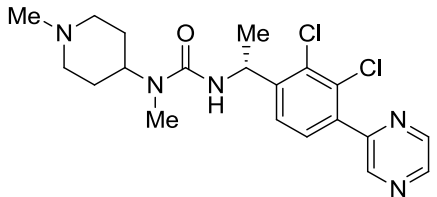
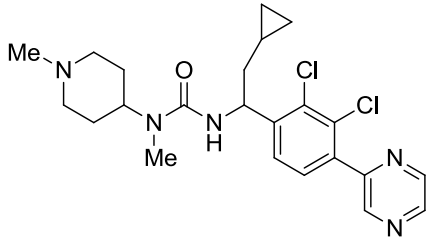
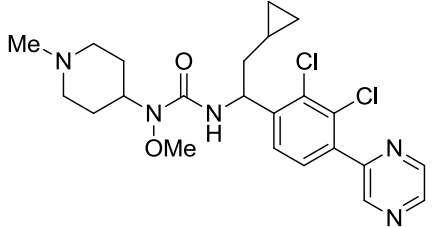
Продовження таблиці 1

H0584		IC <sub>50</sub> = 1.1 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0586		IC <sub>50</sub> = 4.2 мкМ EC <sub>50</sub> = 63 мкМ	не виконано	не виконано
H0587		IC <sub>50</sub> >30 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0588		IC <sub>50</sub> >30 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0663		IC <sub>50</sub> = 274 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0620		IC <sub>50</sub> =32 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	низька Н низька М	не виконано
H0624		IC <sub>50</sub> = 253 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано

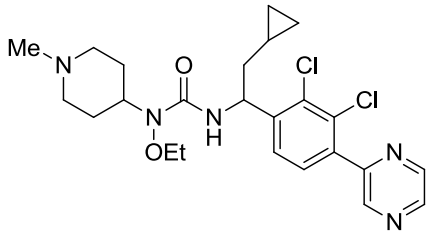
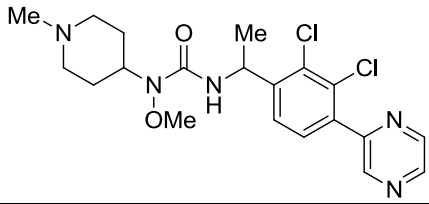
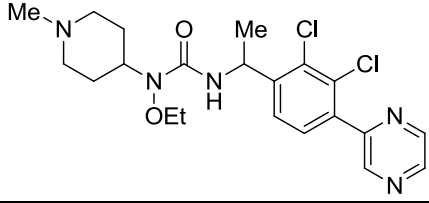
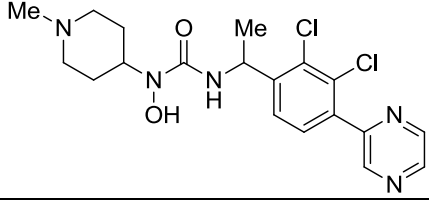
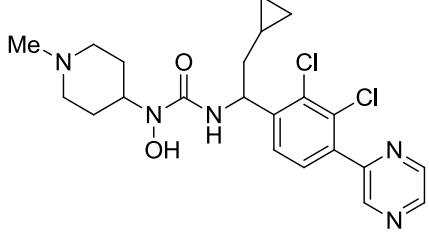
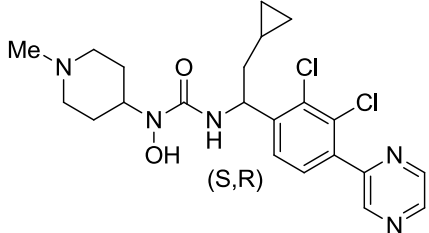
Продовження таблиці 1

H0662		IC <sub>50</sub> = >1 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0670		IC <sub>50</sub> = 523 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0673		IC <sub>50</sub> > 1 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0727		IC <sub>50</sub> = 3.6 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0631		IC <sub>50</sub> = 719 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0686		IC <sub>50</sub> = 14 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н висока М	61 % інгібування за 2 год. і 4 год. (10 мг/кг) ПО: ЗЕВ
H0619		IC <sub>50</sub> = 13 нМ EC <sub>50</sub> = 39 нМ	висока Н висока М	34 % інгібування за 1 і 2 год (10 мг/кг)
H0768		IC <sub>50</sub> = 279 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано

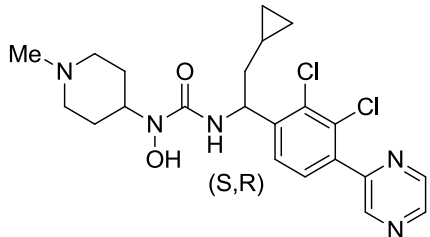
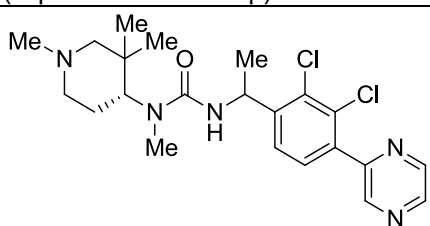
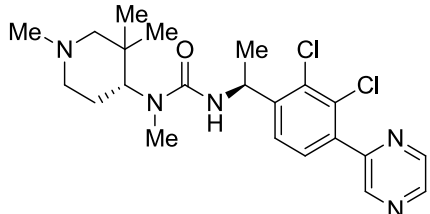
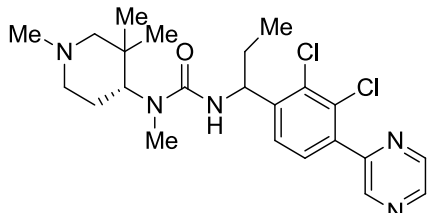
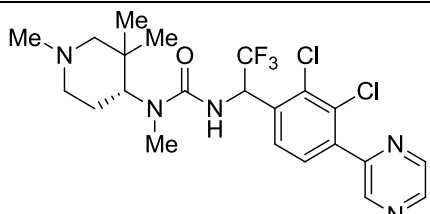
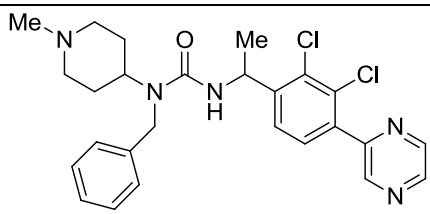
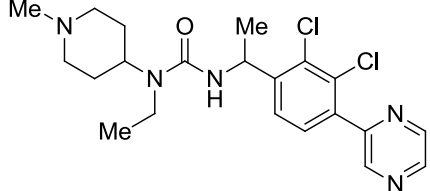
Продовження таблиці 1

H0808		IC <sub>50</sub> = 674 нМ EC <sub>50</sub> = 90 нМ E <sub>макс</sub> = 1494	не виконано	не виконано
H0700		IC <sub>50</sub> = 7 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н висока М	41 % інгібування за 2 год; активність до 4 год. (10 мг/кг) 71% інгібування за 1 год, активність до 2 год (нагодована, 10 мг/кг) ПО ПК: інгібування за 1, 2 год.
H0816		IC <sub>50</sub> = 5.1 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	12% інгібування 30 мг/кг ПО голодної миші
H0817		IC <sub>50</sub> = 94 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	30 мг/кг ПО голодної миші ЗЕВ
H0722		IC <sub>50</sub> = 13 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н висока М	90 % інгібування за 1 год; активність до 24 год (10 мг/кг) ПО: ЗЕВ (30 мг/кг)
H0741		IC <sub>50</sub> = 15 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано

Продовження таблиці 1

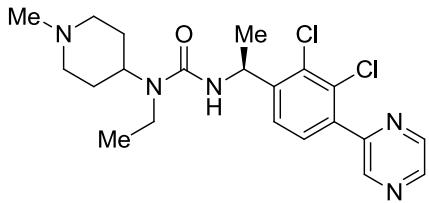
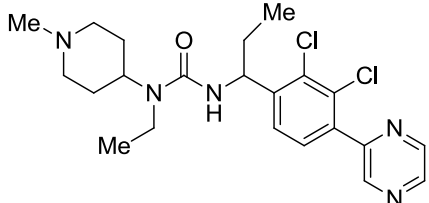
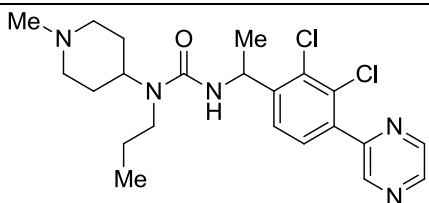
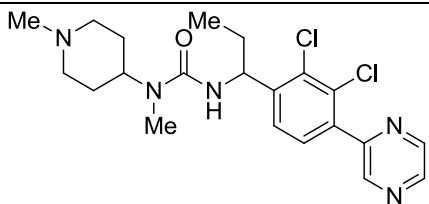
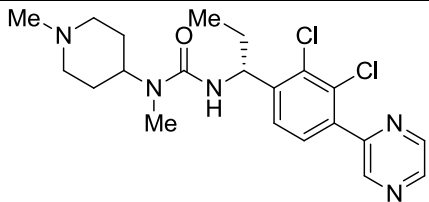
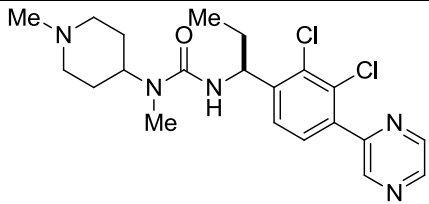
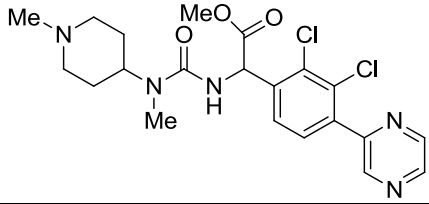
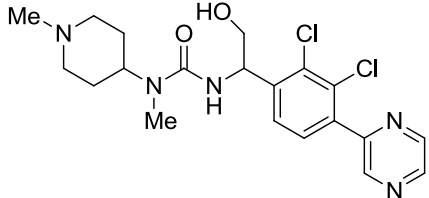
H0752		IC <sub>50</sub> = 100 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0743		IC <sub>50</sub> = 94 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0750		IC <sub>50</sub> = 177 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0756		IC <sub>50</sub> = 13 нМ EC <sub>50</sub> = 13 нМ E <sub>макс</sub> = 1729	не виконано	не виконано
H0761		IC <sub>50</sub> = 0.2 нМ EC <sub>50</sub> = 3 нМ E <sub>макс</sub> = 2907	висока Н висока М	63% інгібування за 1 год; активність до 8 год. (10 мг/кг) ПО: ЗЕВ Відсутність активності у ситої миші ПО: 215% FI підвищення у ситої миші. Відсутність активності у голодної миші
H0781	 (окремий енантіомер)	IC <sub>50</sub> = 95 нМ EC <sub>50</sub> = 420 нМ E <sub>макс</sub> = 4210	не виконано	не виконано

Продовження таблиці 1

H0782	 <p>(окремі енантіомери)</p>	$IC_{50} = 5 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 6 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1923$	не виконано	93% інгібування за 1 год, активність до 24 год (10 мг/кг)
H0824		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н середня М	ПО 30 мг/кг + АНА миші: 3ЕВ
H0890		$IC_{50} = 1.6 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	не виконано
H0858		$IC_{50} = 8 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н середня М	не виконано
H0865		$IC_{50} = 6 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н низька М середня R	не виконано
H0825		$IC_{50} = 10 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н середня М середня R	не виконано
H0826		$IC_{50} = 5 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М висока R середня D	не виконано



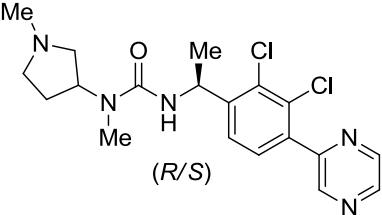
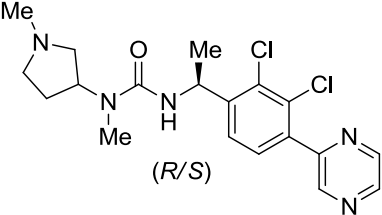
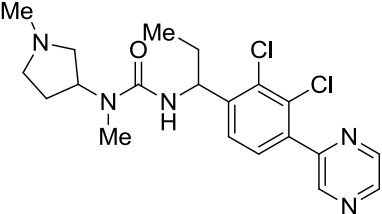
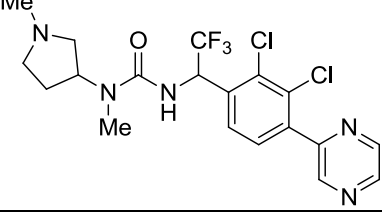
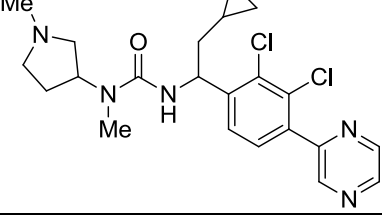
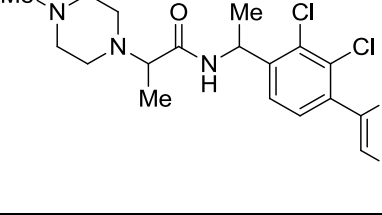
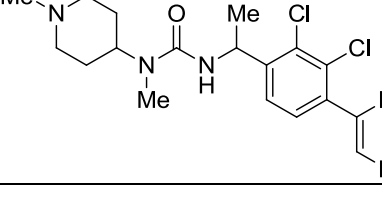
Продовження таблиці 1

H0889		$IC_{50} = 6 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	не виконано
H0896		$IC_{50} = 7 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0827		$IC_{50} = 35 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0829		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	ПО 10 мг/кг + ANA 30 мг/кг миші: ЗЕВ
H0859		$IC_{50} = 2.2 \text{ мкМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0860		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	68% інгібування 1 год ПО 10 мг/кг + ANA 30 мг/кг миші
H0922		$IC_{50} = 2.8 \text{ мкМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0924		$IC_{50} = 300 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано

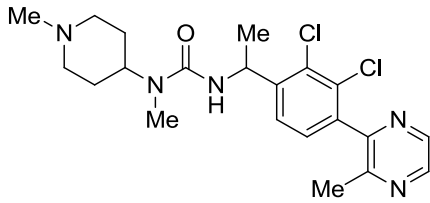
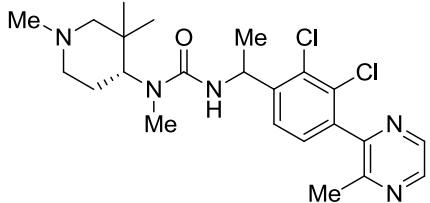
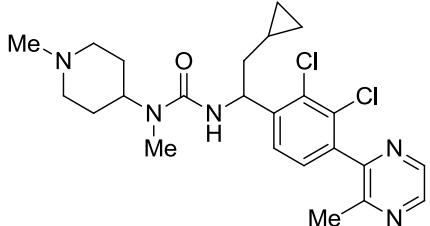
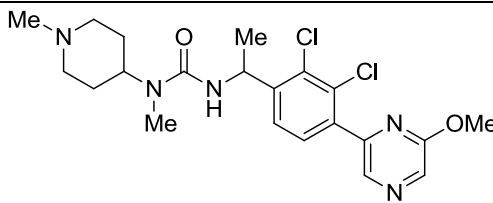
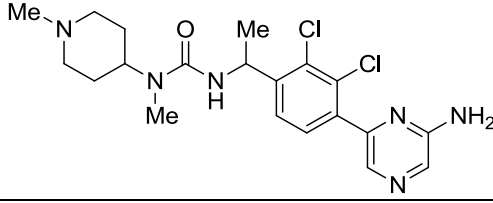
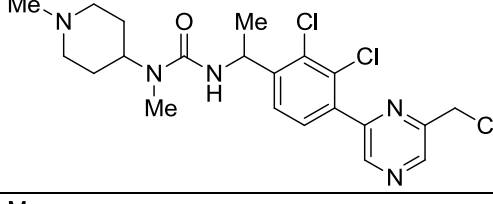
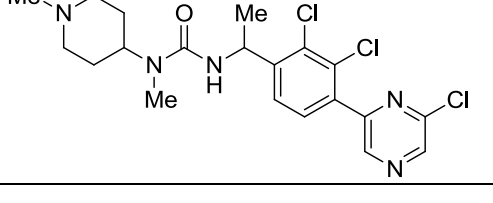
H0830		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М висока R середня D	не виконано TBD
H0899		$IC_{50} = 1.6 \text{ мкМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н висока М	не виконано
H0900		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н висока М	60% інгібування 1 год ПО 10 мг/кг + ANA 30 мг/кг ситой миші 91% інгібування 1 год ПО 30 мг/кг + ANA 30 мг/кг ситой миші 26% інгібування 1 год. ПО 30 мг/кг голодної миші 90% інгібування 1 год. ПО 30 мг/кг ситой миші
H0909		$IC_{50} = 12 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н висока М	не виконано
H0856		$IC_{50} = 339 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0837		$IC_{50} = 2 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М висока R висока D	180% збільшення 2 год. миші 30 мг/кг ПО ПО 10 мг/кг + ANA 30 мг/кг миші: ЗЕВ

(діастереомерна суміш)

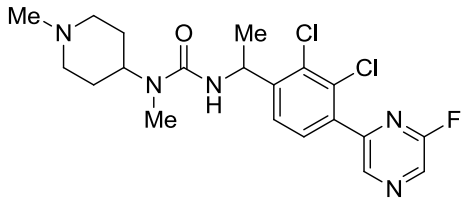
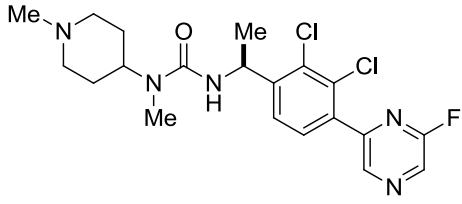
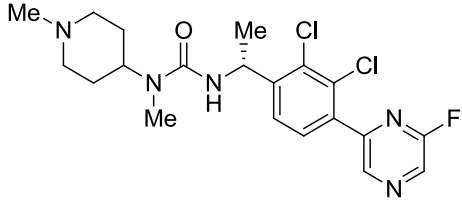
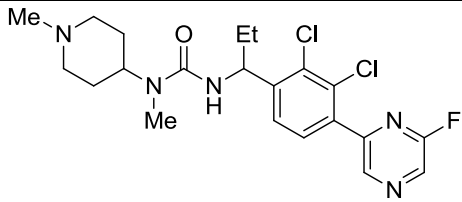
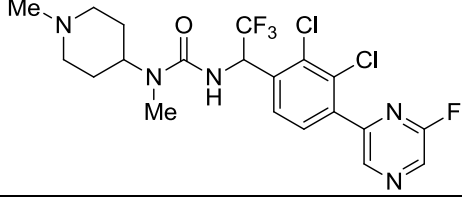
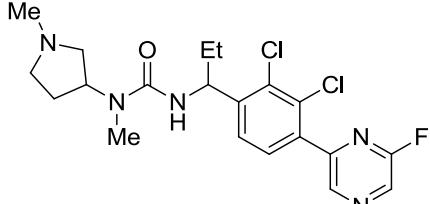
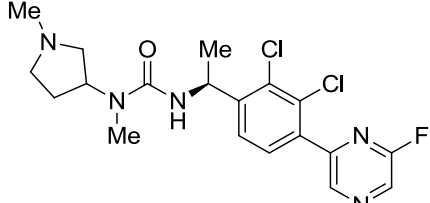
Продовження таблиці 1

H0861	 <p>(окремий діастереоізомер)</p>	$IC_{50} = 189$ нМ $EC_{50} > 30$ мкМ	не виконано	не виконано
H0862	 <p>(окремий діастереоізомер)</p>	$IC_{50} = 3$ нМ $EC_{50} > 30$ мкМ	висока Н середня М	ПО (10 мг/кг) + ANA: активність у миші відсутній
H0857		$IC_{50} = 10$ нМ $EC_{50} > 30$ мкМ	середня Н Low М	не виконано
H0871		$IC_{50} = 9$ нМ $EC_{50} > 30$ мкМ	не виконано	не виконано
H0874		$IC_{50} = 115$ нМ $EC_{50} > 30$ мкМ	не виконано	не виконано
H0853		$IC_{50} = 1.5$ мкМ $EC_{50} > 30$ мкМ	не виконано	не виконано
H0815		$IC_{50} = 176$ нМ $EC_{50} > 30$ мкМ	не виконано	не виконано

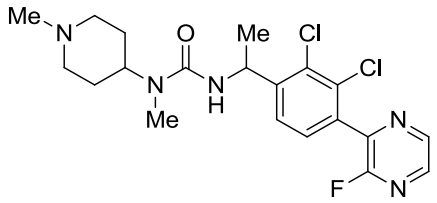
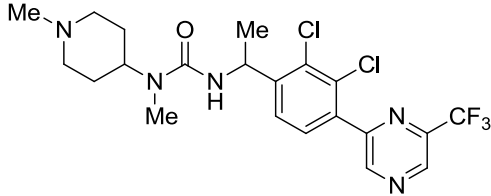
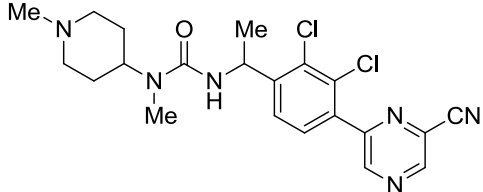
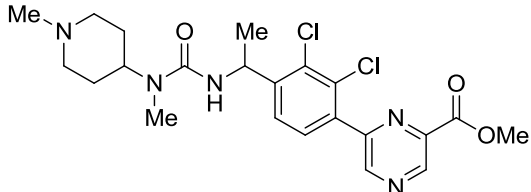
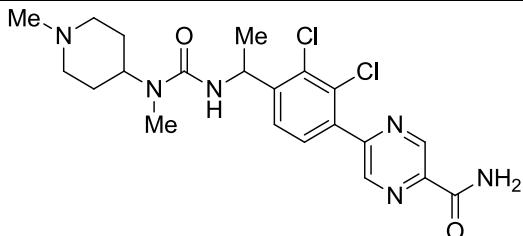
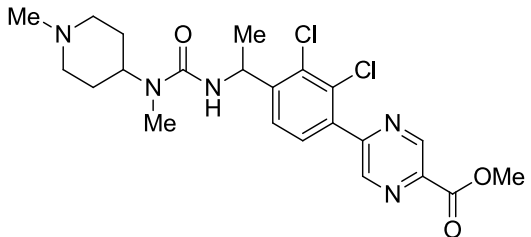
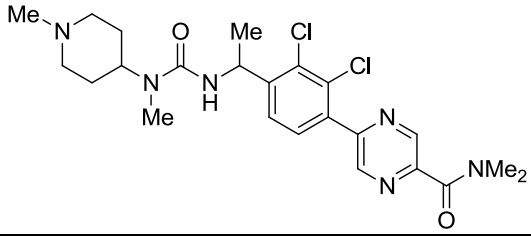
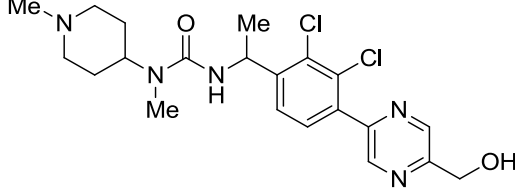
Продовження таблиці 1

H0831		IC <sub>50</sub> = 1.2 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ		
H0843		IC <sub>50</sub> = 35 нМ EC <sub>50</sub> = 51 нМ E <sub>макс</sub> = 1910	не виконано	не виконано
H0844		IC <sub>50</sub> = 705 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ		
H0738		IC <sub>50</sub> = 696 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0780		IC <sub>50</sub> = 63 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0786		IC <sub>50</sub> = 855 нМ EC <sub>50</sub> = 242 нМ E <sub>макс</sub> = 980	не виконано	не виконано
H0791		IC <sub>50</sub> = 75 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано

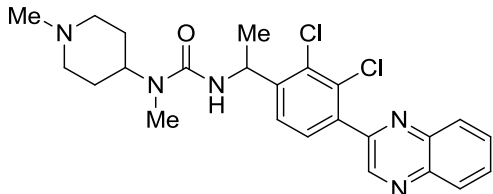
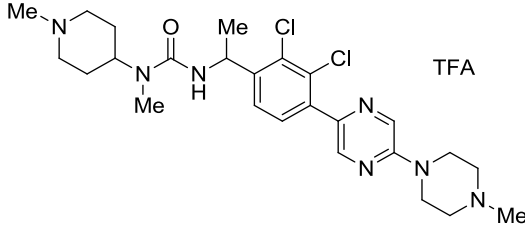
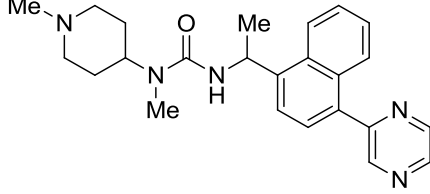
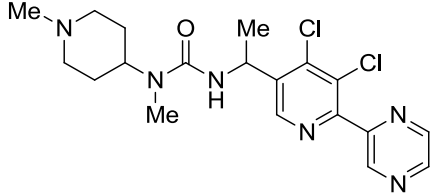
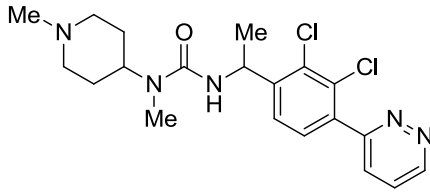
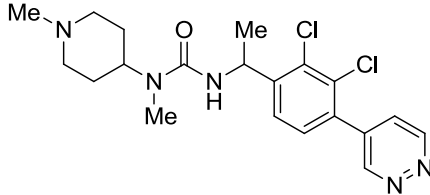
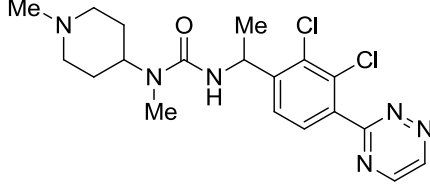
Продовження таблиці 1

H0795		$IC_{50} = 4 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	ПО: ЗЕВ ПО + АНА: інгібування у миші, активність у щура відсутній
H0847	 (S енантіомер)	$IC_{50} = 2 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	ПО 10 мг/кг + АНА 30 мг/кг миші: ЗЕВ
H0848	 (R енантіомер)	$IC_{50} = 432 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н висока М	ПО 10 мг/кг + АНА 30 мг/кг миші: ЗЕВ
H0863		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н висока М	не виконано
H0908		$IC_{50} = 8 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н висока М	не виконано
H0864		$IC_{50} = 718 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0872		$IC_{50} = 6 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н середня М	не виконано

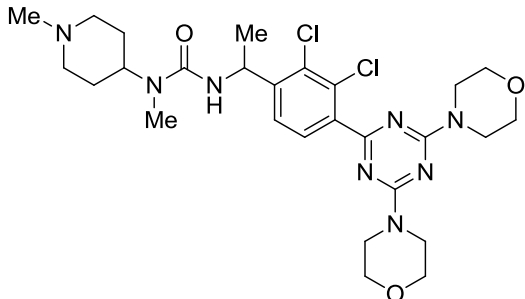
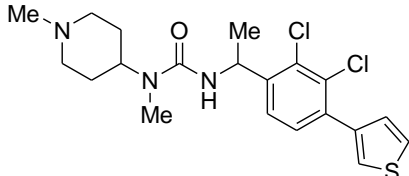
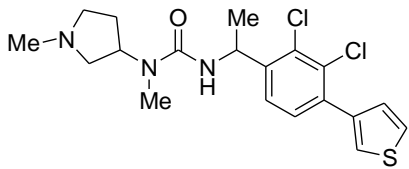
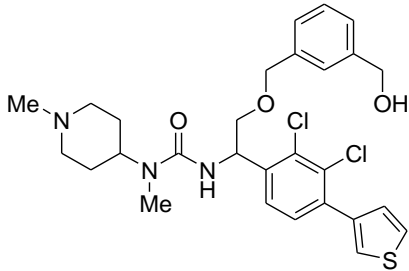
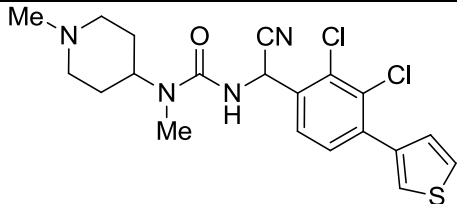
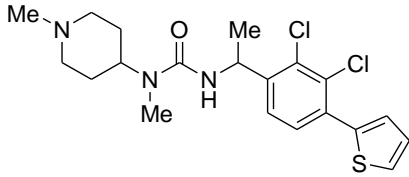
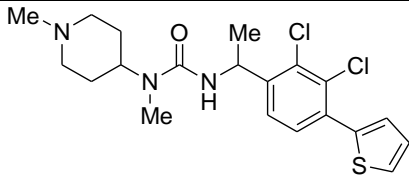
Продовження таблиці 1

H0840		IC <sub>50</sub> = 47 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	ПО 10 мг/кг + ANA 30 мг/кг миші: ЗЕВ
H0910		IC <sub>50</sub> = 125 нМ EC <sub>50</sub> = 19 нМ E <sub>макс</sub> = 1359	не виконано	не виконано
H0788		IC <sub>50</sub> = 88 нМ EC <sub>50</sub> = 20 нМ E <sub>макс</sub> = 1230	не виконано	не виконано
H0789		IC <sub>50</sub> = 284 нМ EC <sub>50</sub> = 26 нМ E <sub>макс</sub> = 1137	не виконано	не виконано
H0760		IC <sub>50</sub> = 6.2 мкМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0769		IC <sub>50</sub> = 318 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0771		IC <sub>50</sub> = 9 нМ EC <sub>50</sub> = 9 нМ E <sub>макс</sub> = 4662	не виконано	не виконано
H0770		IC <sub>50</sub> = 700 нМ EC <sub>50</sub> = 294 нМ E <sub>макс</sub> = 1783	не виконано	не виконано

Продовження таблиці 1

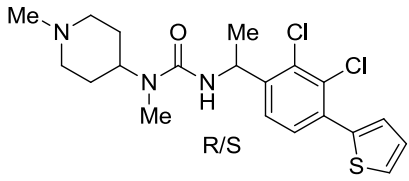
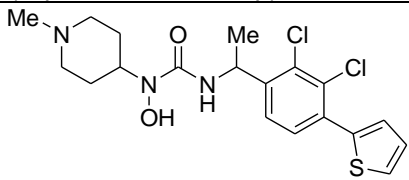
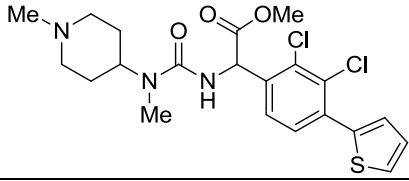
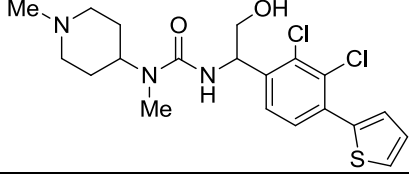
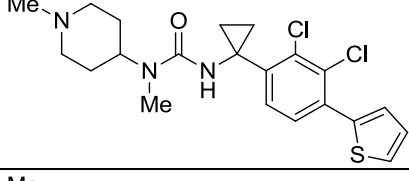
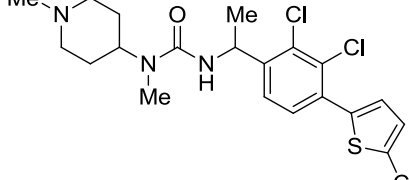
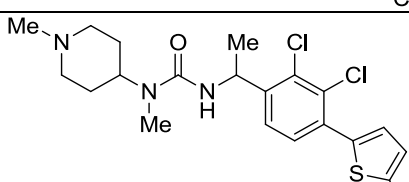
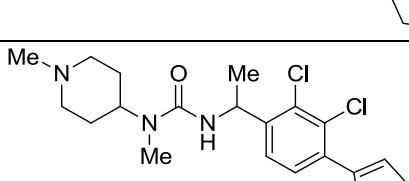
H0828		IC <sub>50</sub> = 376 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0822	 TFA	IC <sub>50</sub> = 1.2 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0850		IC <sub>50</sub> = 1.2 мкМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0881		IC <sub>50</sub> = 810 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0729		IC <sub>50</sub> = 100 нМ EC <sub>50</sub> = 95 нМ E <sub>макс</sub> = 2818	не виконано	не виконано
H0783		IC <sub>50</sub> = 681 нМ EC <sub>50</sub> = 30 нМ	не виконано	не виконано
H0793		IC <sub>50</sub> = 21 нМ EC <sub>50</sub> = 22 нМ E <sub>макс</sub> = 3501	не виконано	не виконано

Продовження таблиці 1

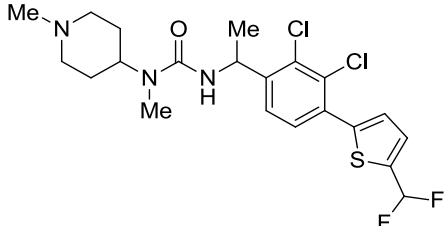
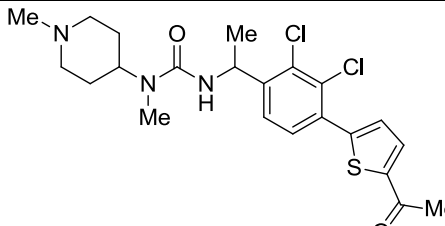
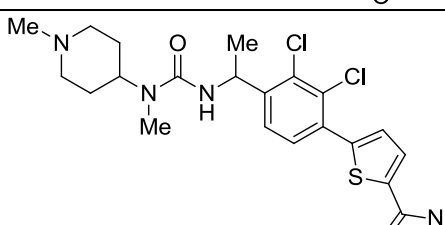
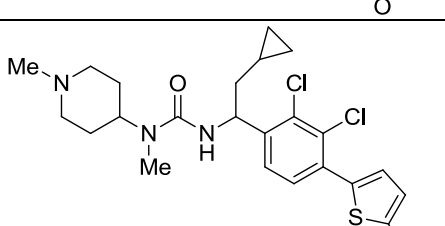
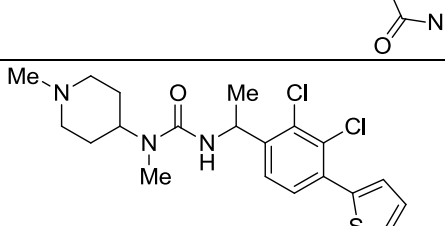
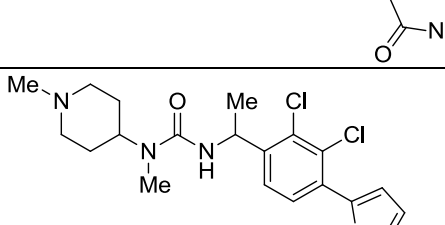
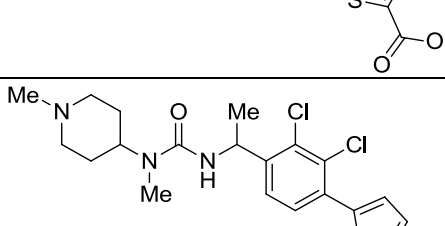
H0796		IC <sub>50</sub> = 826 нМ EC <sub>50</sub> = 3 мкМ E <sub>макс</sub> = 1671	не виконано	не виконано
H0498		IC <sub>50</sub> = 29 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	середня Н висока М	76% інгібування за 1 год., активність до 24 год. (30 мг/кг)
H0531		IC <sub>50</sub> = 4 нМ EC <sub>50</sub> = 5 нМ	середня Н низька М	не виконано
H0594		IC <sub>50</sub> = 54 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	низька Н середня М	не виконано
H0644		IC <sub>50</sub> = 6 нМ EC <sub>50</sub> = 28 нМ E <sub>макс</sub> = 2822	середня Н середня М	не виконано
H0536	 (racemic mixture)	IC <sub>50</sub> = 3 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	середня Н середня М	76% інгібування за 1 год., активність до 24 год. (30 мг/кг)
H0563	 (окремий енантіомер)	IC <sub>50</sub> = 1 нМ EC <sub>50</sub> = 3 нМ E <sub>макс</sub> = 2100	середня Н середня М	65% інгібування за 1 год. (10 мг/кг)

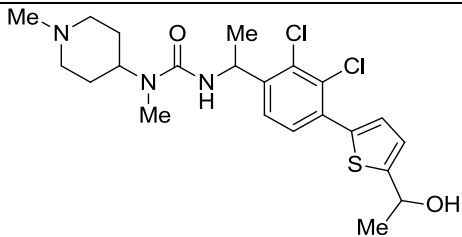
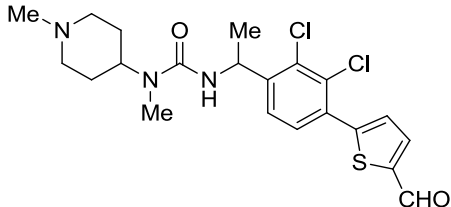
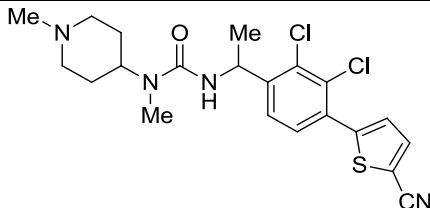
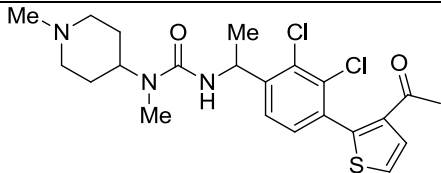
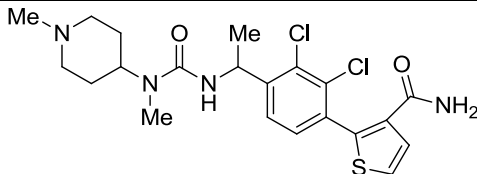
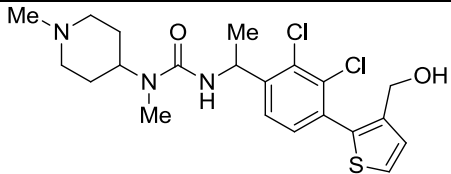
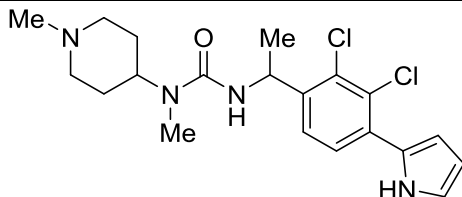
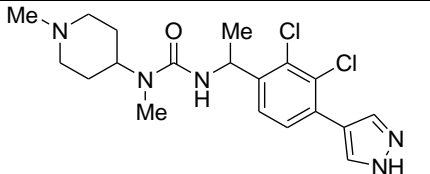


Продовження таблиці 1

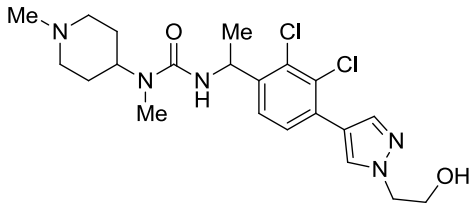
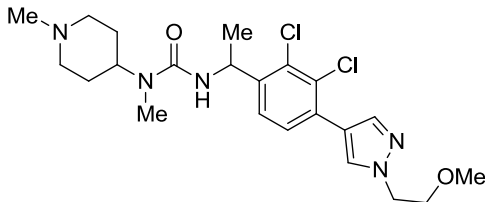
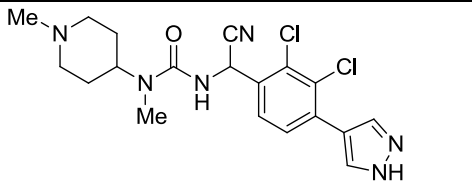
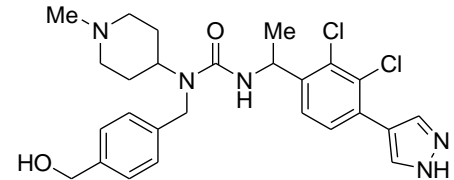
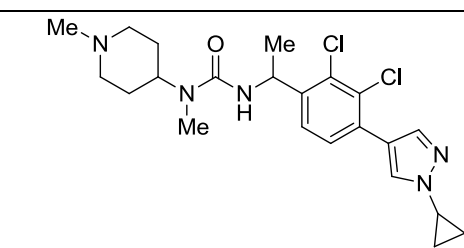
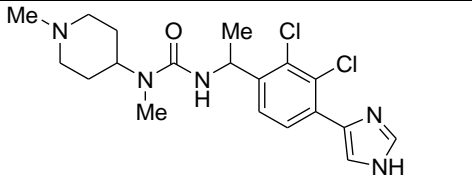
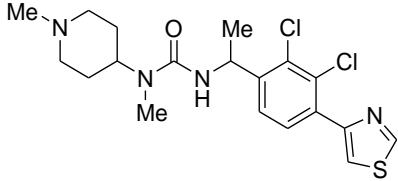
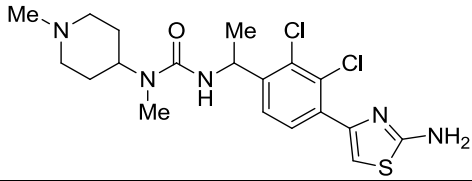
H0564	 <p>(окремий енантіомер)</p>	$IC_{50} = 75 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 124 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1987$	не виконано	не виконано
H0627		$IC_{50} = 4 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 1 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 5289$	висока Н висока М	не виконано
H0660		$IC_{50} = 69 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 180 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2100$	не виконано	не виконано
H0661		$IC_{50} = 2 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 6 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2280$	не виконано	не виконано
H0672		$IC_{50} > 1 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0651		$IC_{50} = 4 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 11 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2300$	не виконано	не виконано
H0653		$IC_{50} = 4 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 9 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1815$	середня Н середня М	не виконано
H0668		$IC_{50} = 8 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 10 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2168$	не виконано	не виконано

Продовження таблиці 1

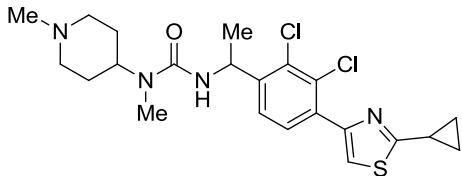
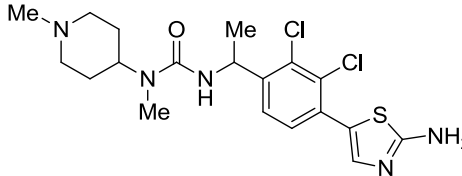
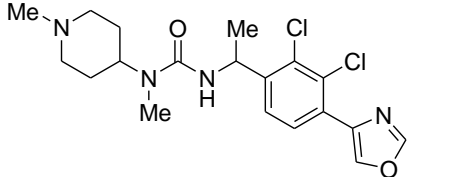
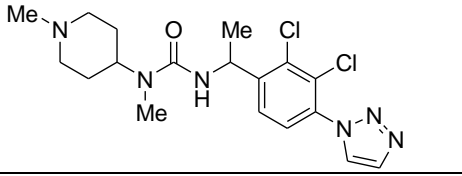
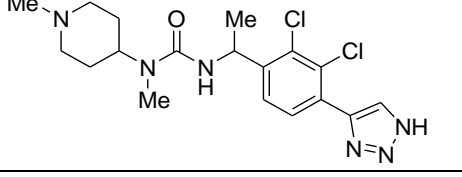
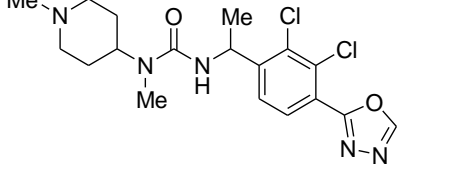
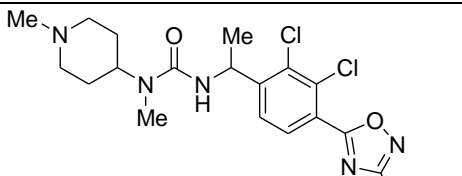
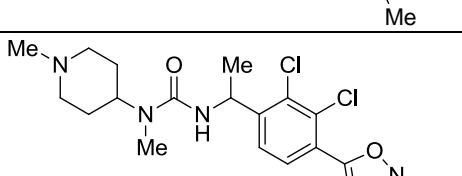
H0654		IC <sub>50</sub> = 6 нМ EC <sub>50</sub> = 10 нМ E <sub>макс</sub> = 2200	висока Н середня М	не виконано
H0655		IC <sub>50</sub> = 12 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	середня Н середня М	70% Інгібування за 1 год.; активність до 4 год. (10 мг/кг)
H0691		IC <sub>50</sub> = 5 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	висока Н висока М	62% Інгібування за 2 год.; активність до 24 год. (10 мг/кг) ПО: не активно
H0728		IC <sub>50</sub> = 5 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	середня Н середня М	не виконано
H0726		IC <sub>50</sub> = 456 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0689		IC <sub>50</sub> > 1 мкМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0692		IC <sub>50</sub> = 550 нМ EC <sub>50</sub> > 1 мкМ	не виконано	не виконано

H0656		$IC_{50} = 7 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 15 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1350$	середня Н середня М	не виконано
H0652		$IC_{50} = 7 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 5 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1500$	не виконано	не виконано
H0713		$IC_{50} = 187 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 29 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 3424$	не виконано	не виконано
H0688		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 12 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 3100$	не виконано	не виконано
H0774		$IC_{50} = 3.4 \text{ мкМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0664		$IC_{50} = 261 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0535		$IC_{50} = 34 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 4 \text{ нМ}$	не виконано	не виконано
H0499		$IC_{50} = 12 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н середня М	ЗЕВ (30 мг/кг)

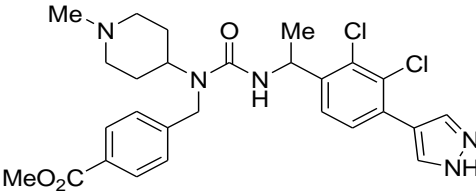
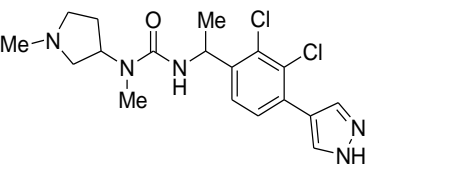
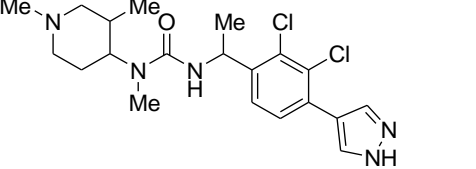
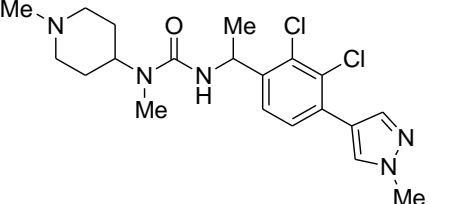
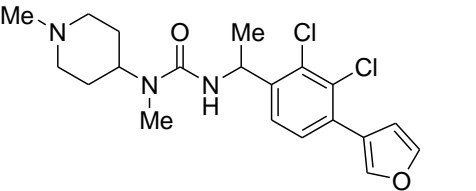
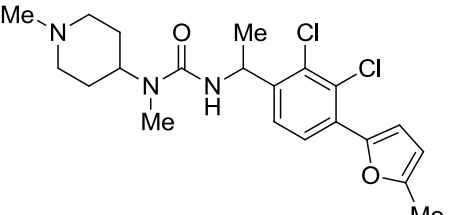
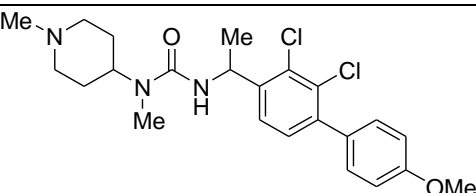
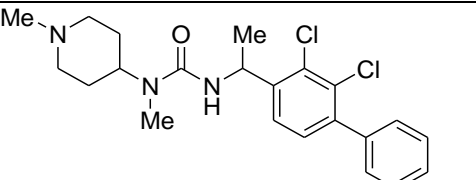
Продовження таблиці 1

H0693		IC <sub>50</sub> = 197 нМ EC <sub>50</sub> =100 нМ	не виконано	не виконано
H0694		IC <sub>50</sub> = 309 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0657		IC <sub>50</sub> = 48 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н низька М	57% інгібування за 1 год., активність до 8 год. (10 мг/кг)
H0553		IC <sub>50</sub> = 7 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н низька М	57% інгібування за 1 год., активність до 4 год. (10 мг/кг)
H0842		IC <sub>50</sub> = 64 нМ EC <sub>50</sub> = 67 нМ E <sub>макс</sub> = 1411	не виконано	не виконано
H0542		IC <sub>50</sub> = 18 нМ EC <sub>50</sub> =15 нМ	висока Н висока М	не виконано
H0568		IC <sub>50</sub> = 9 нМ EC <sub>50</sub> =4 нМ	висока Н висока М	не виконано
H0794		IC <sub>50</sub> = 3 нМ EC <sub>50</sub> =10 нМ E <sub>макс</sub> = 4435	не виконано	не виконано

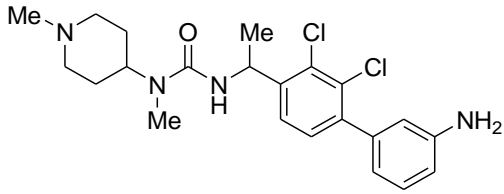
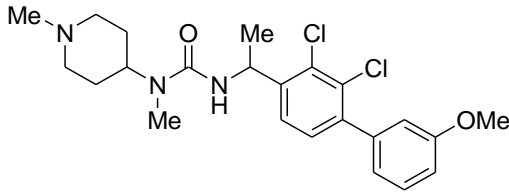
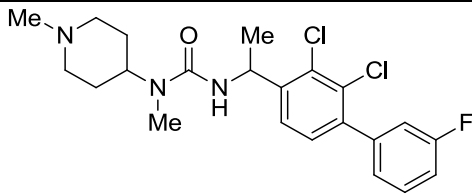
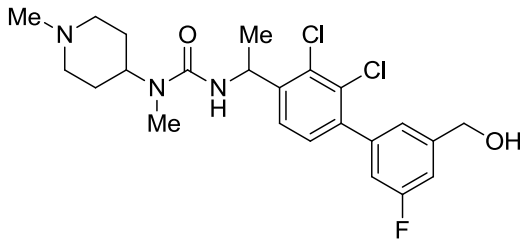
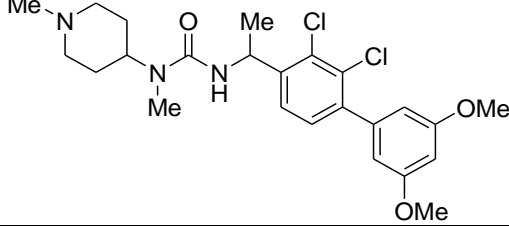
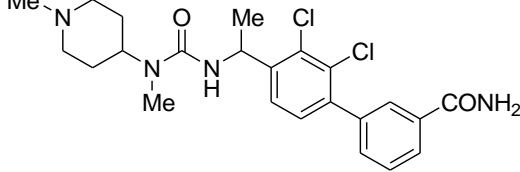
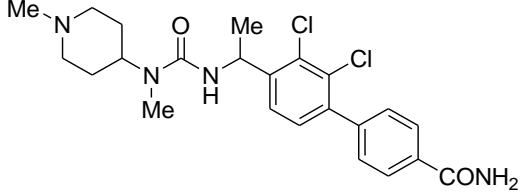
Продовження таблиці 1

H0841		IC <sub>50</sub> = 118 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	ПО 10 мг/кг + ANAM 30 мг/кг миші: ЗЕВ
H0792		IC <sub>50</sub> = 16 нМ EC <sub>50</sub> =7 нМ E <sub>макс</sub> = 1096	не виконано	не виконано
H0569		IC <sub>50</sub> = 87 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н середня М	не виконано
H0565		IC <sub>50</sub> =28 нМ EC <sub>50</sub> =30 нМ	висока Н висока М	не виконано
H0604		IC <sub>50</sub> =12 нМ EC <sub>50</sub> =25 нМ	висока Н висока М	не виконано
H0595		IC <sub>50</sub> =28 нМ EC <sub>50</sub> =43 нМ	не виконано	не виконано
H0596		IC <sub>50</sub> =9 нМ EC <sub>50</sub> =3 нМ	висока Н висока М	ЗЕВ (10 мг/кг)
H0851		IC <sub>50</sub> =11 нМ EC <sub>50</sub> =6 нМ E <sub>макс</sub> = 3320	не виконано	не виконано

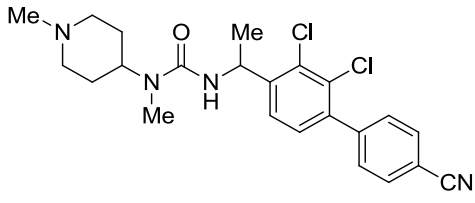
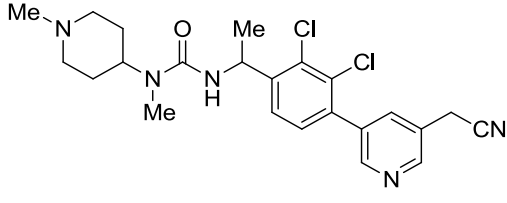
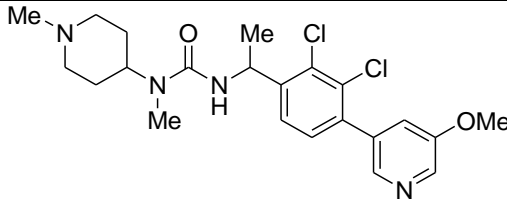
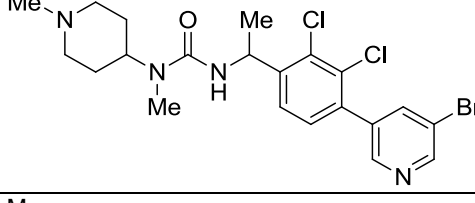
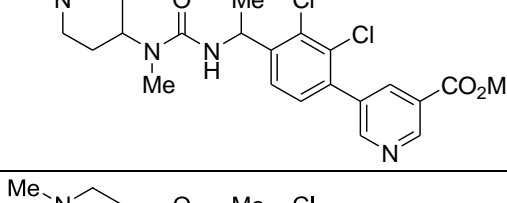
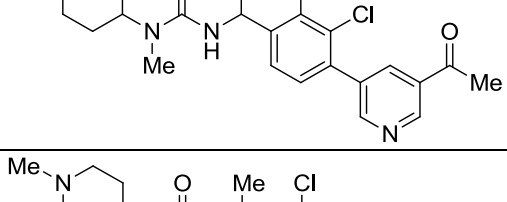
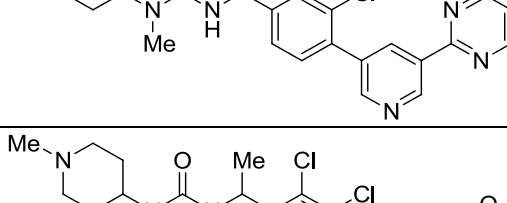
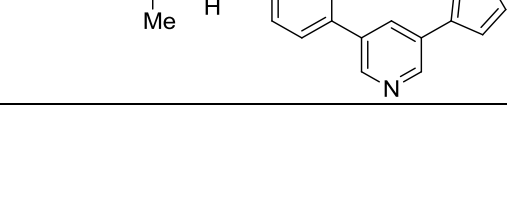
Продовження таблиці 1

H0537		$IC_{50} = 13 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	низька Н низька М	не виконано
H0529		$IC_{50} = 12 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н низька М	не виконано
H0528		$IC_{50} = 34 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н середня М	не виконано
H0501		$IC_{50} = 13 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 22 \text{ нМ}$	висока Н висока М	не виконано
H0507		$IC_{50} = 8 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 12 \text{ нМ}$	висока Н висока М	не виконано
H0665		$IC_{50} = 4 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 8 \text{ нМ}$	висока Н середня М	не виконано
H0508		$IC_{50} = 76 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н висока М	не виконано
H0509		$IC_{50} = 29 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 2 \text{ мкМ}$ $E_{\text{макс}} = 1790$	висока Н висока М	66% інгібування за 1 год.; активність до 2 год. (10 мг/кг)

Продовження таблиці 1

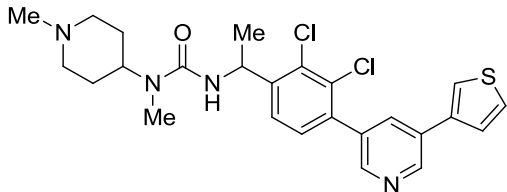
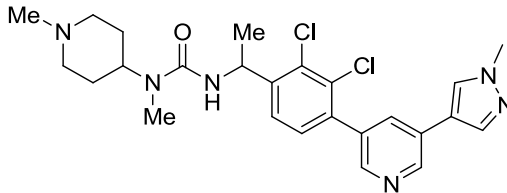
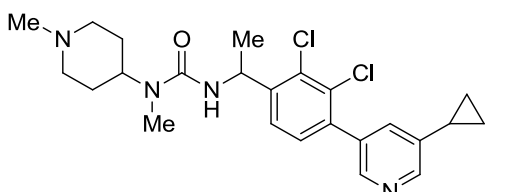
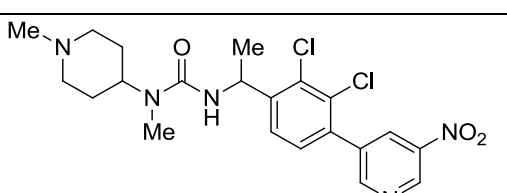
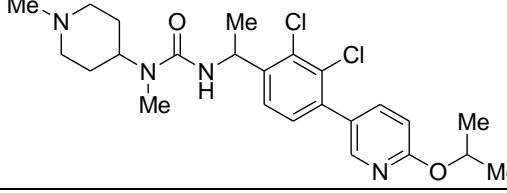
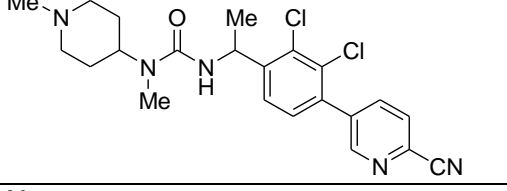
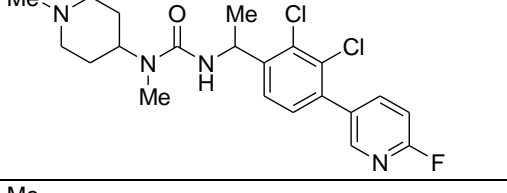
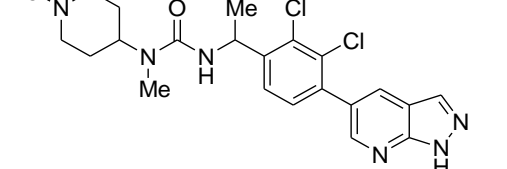
H0510		IC <sub>50</sub> = 14 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	висока Н висока М	35% інгібування за 4 год, активність до 24 год. (30 мг/кг)
H0606		IC <sub>50</sub> = 24 нМ EC <sub>50</sub> =31 нМ E <sub>макс</sub> = 2336	не виконано	не виконано
H0810		IC <sub>50</sub> = 20 нМ EC <sub>50</sub> =22 нМ E <sub>макс</sub> = 2339	не виконано	не виконано
H0696		IC <sub>50</sub> = 120 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0611		IC <sub>50</sub> = 2.3 мкМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0612		IC <sub>50</sub> = 1.6 мкМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0615		IC <sub>50</sub> = 107 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	висока Н середня М	не виконано

Продовження таблиці 1

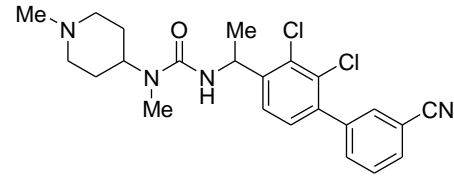
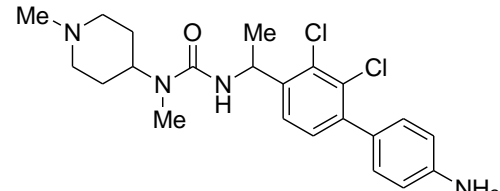
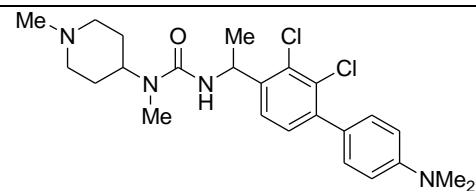
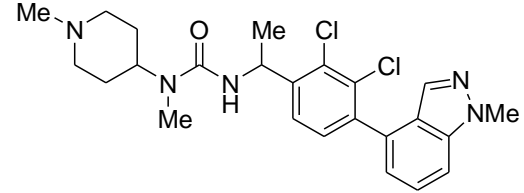
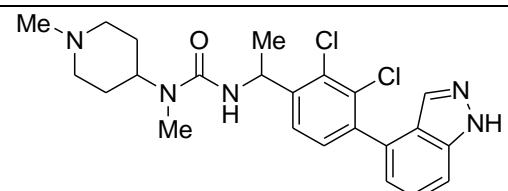
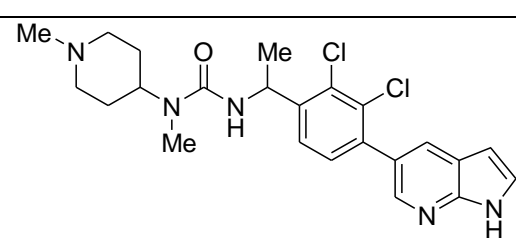
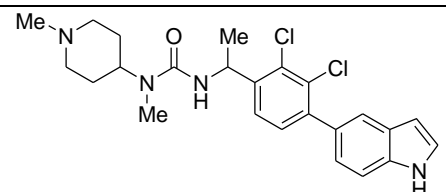
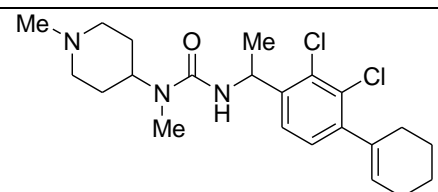
H0809		IC <sub>50</sub> = 149 нМ EC <sub>50</sub> = 217 нМ E <sub>макс</sub> = 2339	не виконано	не виконано
H0699		IC <sub>50</sub> = 171 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0607		IC <sub>50</sub> = 6 нМ EC <sub>50</sub> = 31 нМ E <sub>макс</sub> = 3000	середня Н середня М	ЗЕВ (10 мг/кг)
H0695		IC <sub>50</sub> = 78 нМ EC <sub>50</sub> = 5 нМ	не виконано	не виконано
H0635		IC <sub>50</sub> = 1 мкМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0690		IC <sub>50</sub> = 980 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0735		IC <sub>50</sub> = 209 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0746		IC <sub>50</sub> = 216 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано



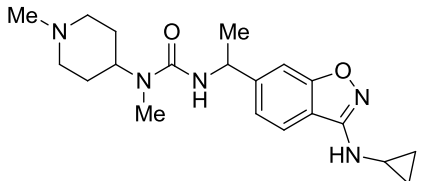
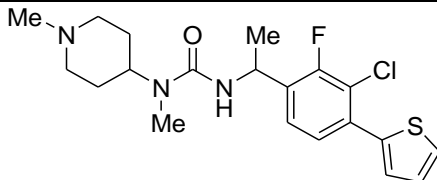
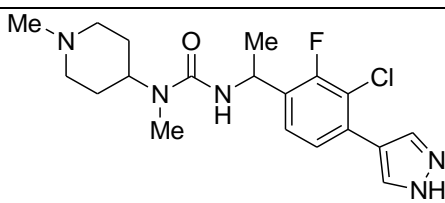
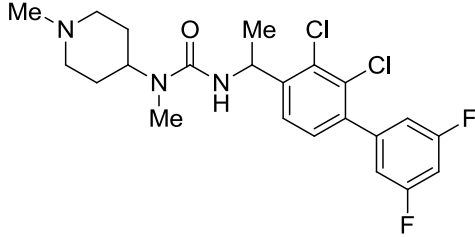
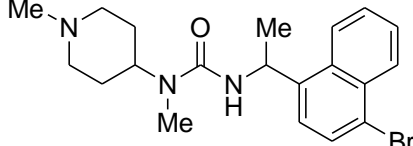
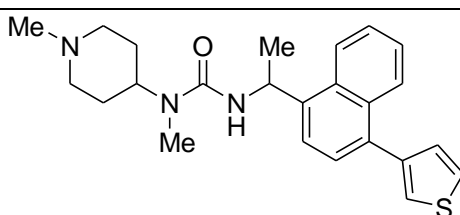
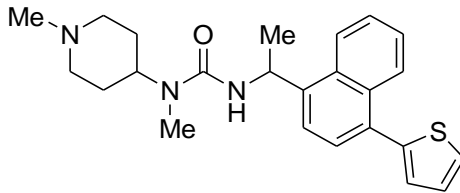
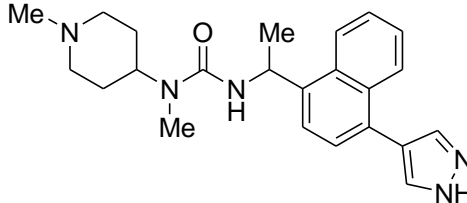
Продовження таблиці 1

H0747		$IC_{50} = 84 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0748		$IC_{50} = 554 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0765		$IC_{50} = 61 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 137 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2810$	не виконано	не виконано
H0766		$IC_{50} = 171 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0608		$IC_{50} = 69 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 422 \text{ нМ}$	не виконано	не виконано
H0616		$IC_{50} = 132 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 580 \text{ нМ}$	не виконано	не виконано
H0618		$IC_{50} = 40 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 130 \text{ нМ}$	не виконано	не виконано
H0623		$IC_{50} = 71 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н низька М	не виконано

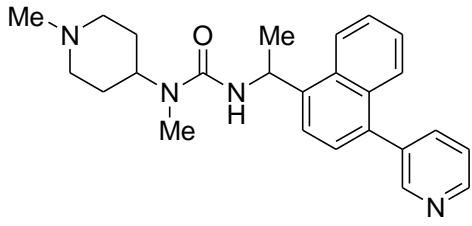
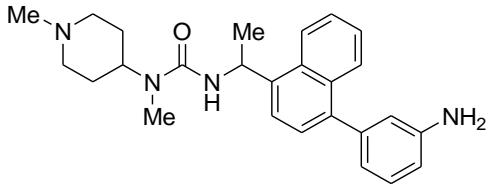
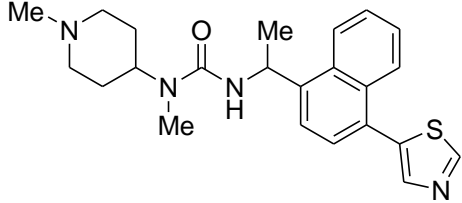
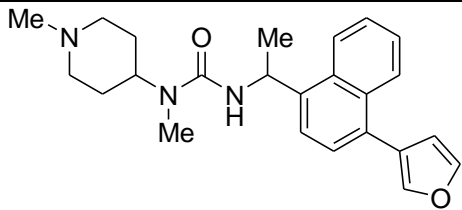
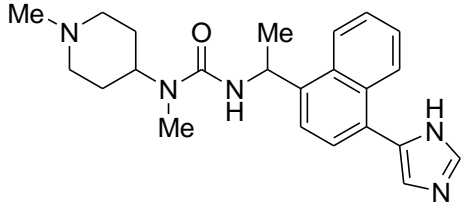
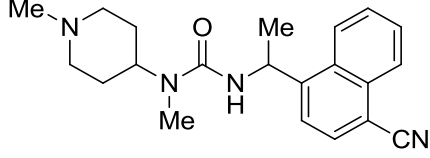
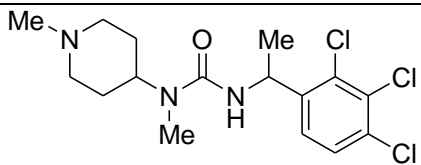
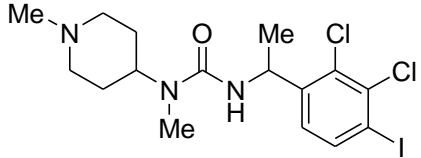
Продовження таблиці 1

H0610		IC <sub>50</sub> = 101 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н середня М	не виконано
H0517		IC <sub>50</sub> = 19 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0518		IC <sub>50</sub> = 841 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0512		IC <sub>50</sub> = 495 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0513		IC <sub>50</sub> = 544 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0514		IC <sub>50</sub> = 16 нМ EC <sub>50</sub> = 38 нМ	середня Н середня М	не виконано
H0515		IC <sub>50</sub> = 40 нМ EC <sub>50</sub> = 885 нМ	не виконано	
H0520		IC <sub>50</sub> = 202 нМ EC <sub>50</sub> = 394 нМ	не виконано	не виконано

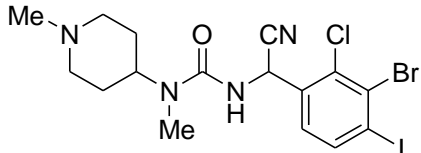
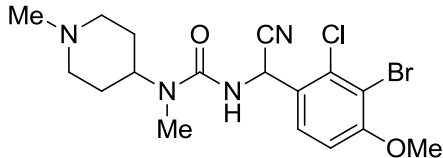
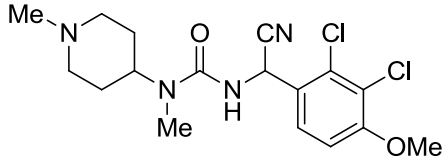
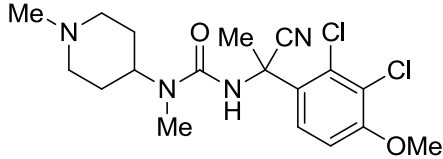
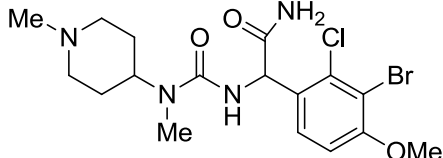
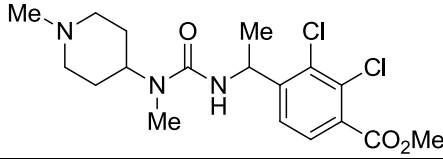
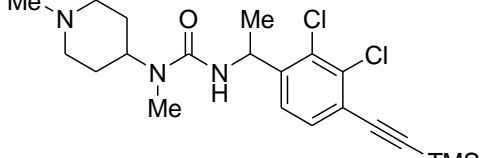
Продовження таблиці 1

H0787		IC <sub>50</sub> = 12 мкМ EC <sub>50</sub> = 3 мкМ	не виконано	не виконано
H0582		IC <sub>50</sub> = 15 нМ EC <sub>50</sub> = 20 нМ E <sub>макс</sub> = 2069	середня Н середня М	
H0571		IC <sub>50</sub> = 154 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	
H0605		IC <sub>50</sub> = 31 нМ EC <sub>50</sub> = 96 нМ E <sub>макс</sub> = 1833	не виконано	не виконано
H0573		IC <sub>50</sub> = 36 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	висока Н середня М	ПО: ЗЕВ (30 мг/кг)
H0574		IC <sub>50</sub> = 67 нМ EC <sub>50</sub> = 81 нМ E <sub>макс</sub> = 2489	середня Н середня М	не виконано
H0575		IC <sub>50</sub> = 32 нМ EC <sub>50</sub> = 28 нМ E <sub>макс</sub> = 3533	середня Н середня М	не виконано
H0576		IC <sub>50</sub> = 180 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано

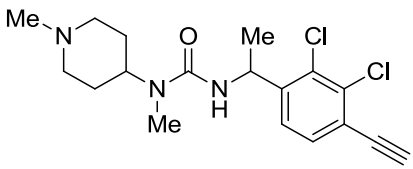
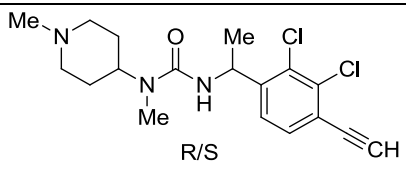
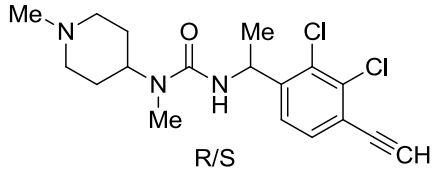
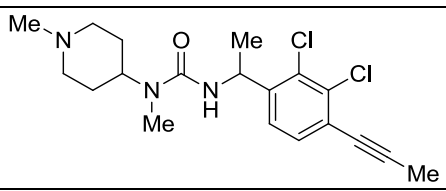
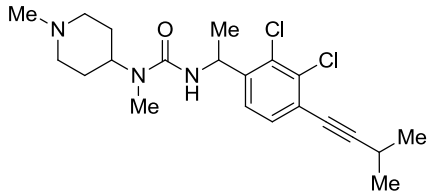
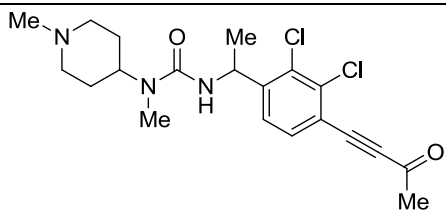
Продовження таблиці 1

H0577		IC <sub>50</sub> = 233 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	не виконано	не виконано
H0591		IC <sub>50</sub> = 11 нМ EC <sub>50</sub> =126 нМ	середня Н середня М	не виконано
H0597		IC <sub>50</sub> = 24 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	низька Н низька М	не виконано
H0598		IC <sub>50</sub> = 63 нМ EC <sub>50</sub> =271 нМ	не виконано	не виконано
H0599		IC <sub>50</sub> = 212 нМ EC <sub>50</sub> =478 нМ	не виконано	не виконано
H0790		IC <sub>50</sub> = 35 нМ EC <sub>50</sub> =32 нМ E <sub>макс</sub> = 2810	не виконано	не виконано
H0381		IC <sub>50</sub> = 12 нМ EC <sub>50</sub> >30 мкМ	середня Н середня М	ІР: Ефект відсутній
H0519		IC <sub>50</sub> = 3 нМ EC <sub>50</sub> = 6 нМ	середня Н середня М	

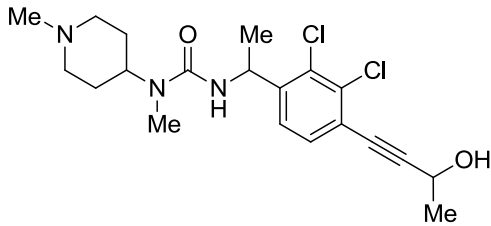
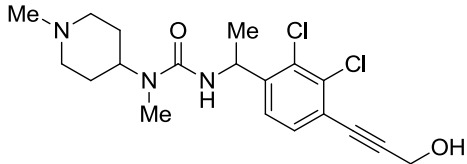
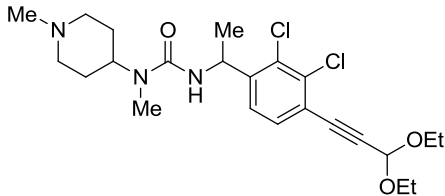
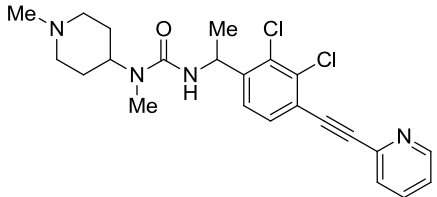
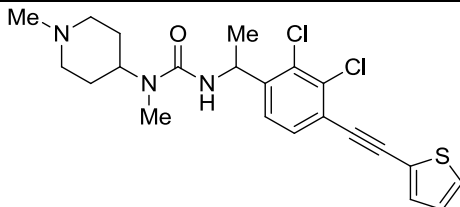
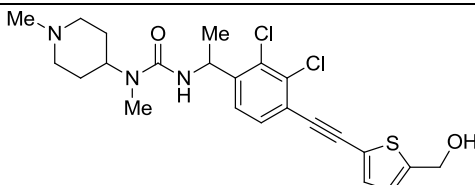
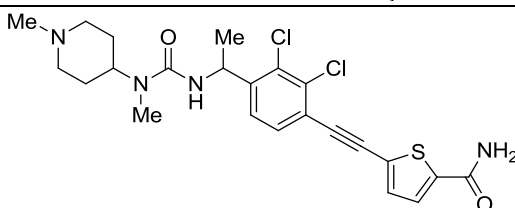
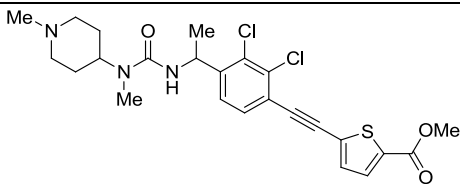
Продовження таблиці 1

H0629		IC <sub>50</sub> = 3 нМ EC <sub>50</sub> = 1 нМ E <sub>макс</sub> = 5075	не виконано	не виконано
H0658		IC <sub>50</sub> = 6 нМ EC <sub>50</sub> = 9 нМ E <sub>макс</sub> = 2400	не виконано	не виконано
H0669		IC <sub>50</sub> = 1 нМ EC <sub>50</sub> = 5 нМ E <sub>макс</sub> = 4961	не виконано	не виконано
H0671		IC <sub>50</sub> = 34 нМ EC <sub>50</sub> = 60 нМ E <sub>макс</sub> = 3748	не виконано	не виконано
H0659		IC <sub>50</sub> = 390 нМ EC <sub>50</sub> = 353 нМ E <sub>макс</sub> = 200	не виконано	не виконано
H0521		IC <sub>50</sub> = 20 нМ EC <sub>50</sub> = 19 нМ	не виконано	не виконано
H0602		IC <sub>50</sub> = 8 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано

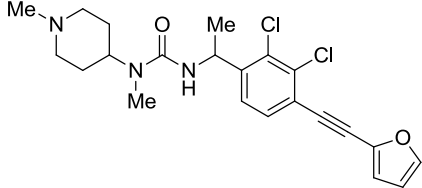
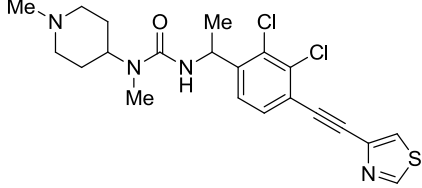
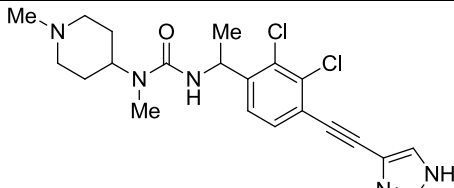
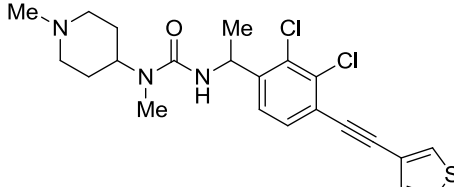
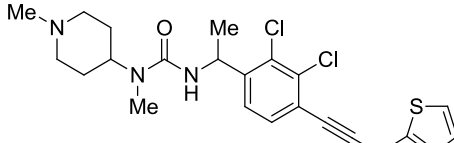
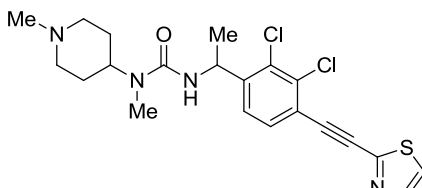
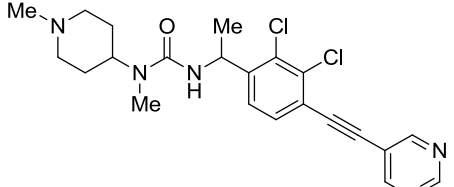
Продовження таблиці 1

H0603		$IC_{50} = 2 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	71% інгібування за 1 год, активність до 24 год (0.1 мпк), 65% інгібування за 1 год; активність до 24 год. (1 мпк), 34% інгібування за 1 год, активність до 4 год. (10 мпк); інгібування у ситої миші після ANAM ПО-ПК ЗЕВ
H0677	 <p>R/S (окремий енантіомер)</p>	$IC_{50} = 5 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н середня М	Інгібування до 2 год. (10 мг/кг) ПО: ЗЕВ
H0678	 <p>R/S (окремий енантіомер)</p>	$IC_{50} = 55 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	середня Н середня М	78% інгібування за 1 год, активність до 24 год. (10 мг/кг). ПО: ефект відсутній
H0832		$IC_{50} = 11 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$		
H0852		$IC_{50} = 22 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 18 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1683$	не виконано	не виконано
H0701		$IC_{50} = 20 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	низька Н низька М	не виконано

Продовження таблиці 1

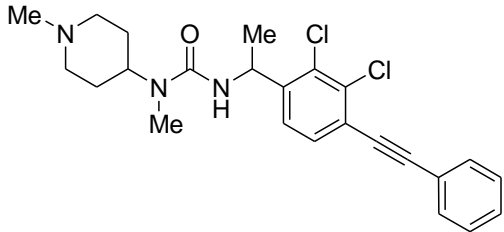
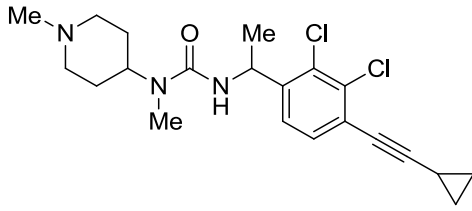
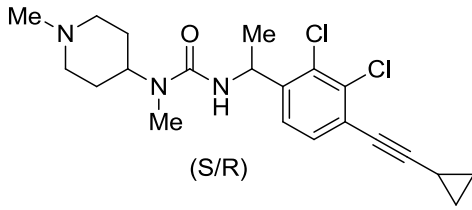
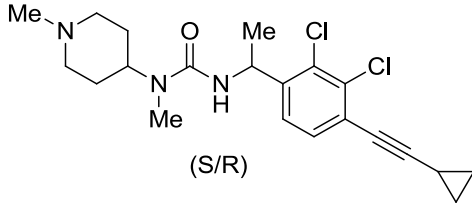
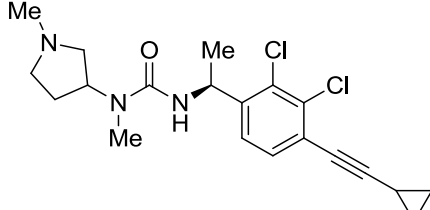
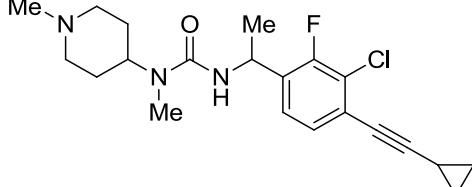
H0733		IC <sub>50</sub> = 95 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0755		IC <sub>50</sub> = 12 нМ EC <sub>50</sub> = 10 нМ E <sub>макс</sub> = 2196	не виконано	не виконано
H0757		IC <sub>50</sub> = 159 нМ EC <sub>50</sub> = 654 нМ E <sub>макс</sub> = 2704	не виконано	не виконано
H0734		IC <sub>50</sub> = 202 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0737		IC <sub>50</sub> = 13 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	висока Н висока М	75% інгібування за 1 год, активність до 4 год (10 мг/кг) ПО: ЗЕВ
H0775		IC <sub>50</sub> = 74 нМ EC <sub>50</sub> > 5 мкМ	не виконано	не виконано
H0776		IC <sub>50</sub> = 120 нМ EC <sub>50</sub> > 4 мкМ	не виконано	не виконано
H0779		IC <sub>50</sub> = 429 нМ EC <sub>50</sub> = 4 мкМ	не виконано	не виконано

Продовження таблиці 1

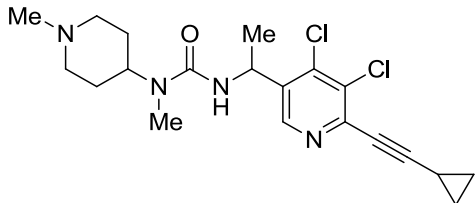
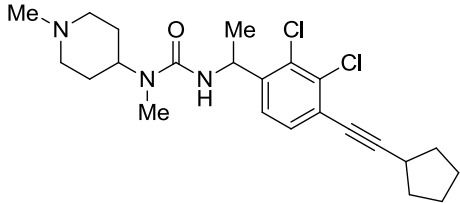
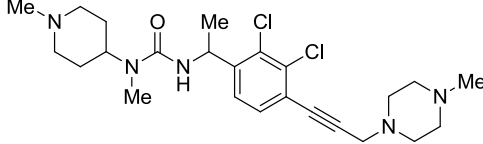
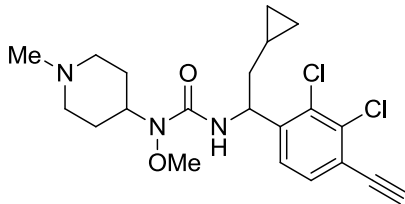
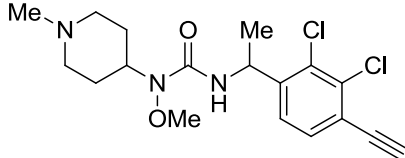
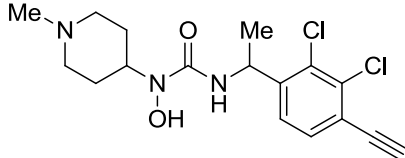
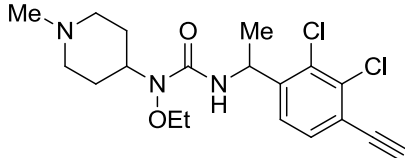
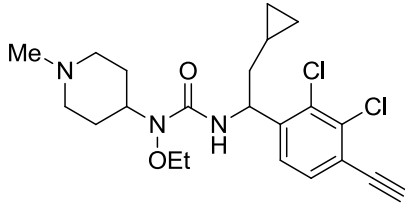
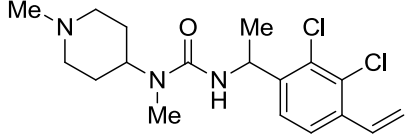
H0762		$IC_{50} = 5 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	93% інгібування за 1 год, активність до 4 год (10 мг/кг) ПО миша і щур: NSEt
H0751		$IC_{50} = 6 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 62 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1267$	висока Н висока М	91% інгібування за 1 год, активність до 24 год (10 мг/кг) ПО миша і щур (+ANA): ефект відсутній
H0763		$IC_{50} = 835 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0759		$IC_{50} = 7 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	85% інгібування за 1 год., активність до 8 год. (10 мг/кг) ПО: ефект відсутній
H0785		$IC_{50} = 33 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 90 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2869$	не виконано	не виконано
H0754		$IC_{50} = 11 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	74% інгібування за 1 год.; активність до 24 год. (10 мг/кг) ПО і ПО+ ANAM: ефект відсутній
H0753		$IC_{50} = 60 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано



Продовження таблиці 1

H0609		$IC_{50}=517 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0764		$IC_{50}=10 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 14 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1352$	висока Н висока М	91% інгібування за 1 год, активність до 24 год (10 мг/кг) ПО: 70% інгібування за 2 год. (30 мг/кг), активність до 24 год ПО+ ANAM: інгібування до 24 год. ПК: 53% інгібування за 1 год; (30 мг/кг)
H0818	 <p>(S/R)</p> <p>(окремий енантіомер)</p>	$IC_{50}=1.7 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 3.5 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1915$	не виконано	22% інгібування за 4 год, 30 мг/кг ПО голодної миші
H0819	 <p>(S/R)</p> <p>(окремий енантіомер)</p>	$IC_{50}=65 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 140 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1419$	не виконано	30 мг/кг ПО голодної миші ЗЕВ
H0838	 <p>(суміш діастереоізомерів)</p>	$IC_{50}=4 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 21 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 1340$	не виконано	205 % збільшення за 2 год., активність до 8 год, 30 мг/кг ПО миша
H0855		$IC_{50}=256 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано

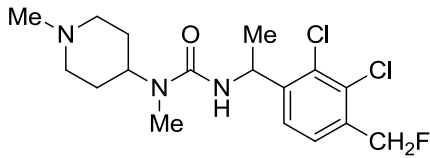
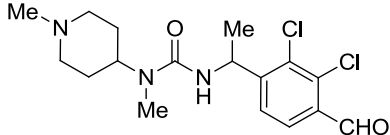
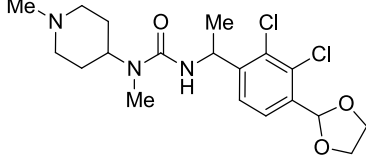
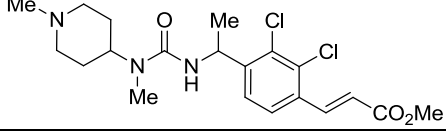
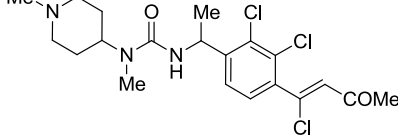
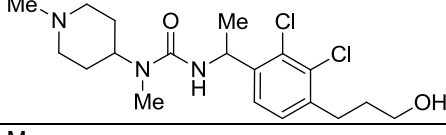
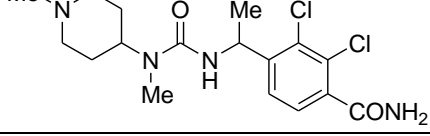
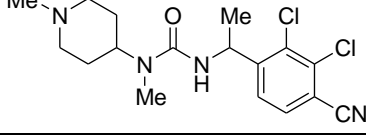
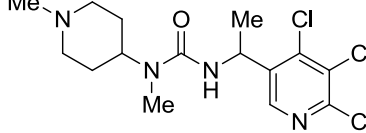
Продовження таблиці 1

H0884		IC <sub>50</sub> = 197 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0811		IC <sub>50</sub> = 36 нМ EC <sub>50</sub> = 95 нМ E <sub>макс</sub> = 1320	не виконано	не виконано
H0812		IC <sub>50</sub> = 1.2 мкМ EC <sub>50</sub> = 1.5 мкМ E <sub>макс</sub> = 871	не виконано	не виконано
H0740		IC <sub>50</sub> = 7 нМ EC <sub>50</sub> = 1.5 нМ E <sub>макс</sub> = 3620	не виконано	не виконано
H0742		IC <sub>50</sub> = 54 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0745		IC <sub>50</sub> = 57 нМ EC <sub>50</sub> = 97 нМ E <sub>макс</sub> = 2391	не виконано	не виконано
H0749		IC <sub>50</sub> = 111 нМ EC <sub>50</sub> = 397 нМ E <sub>макс</sub> = 1554	не виконано	не виконано
H0744		IC <sub>50</sub> = 33 нМ EC <sub>50</sub> = 45 нМ E <sub>макс</sub> = 3536	не виконано	не виконано
H0626		IC <sub>50</sub> = 4 нМ EC <sub>50</sub> = 15 нМ E <sub>макс</sub> = 3835	не виконано	не виконано

Продовження таблиці 1

H0767		$IC_{50} = 37 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	висока Н висока М	88% інгібування за 1 год, активність до 4 год (10 мг/кг) ПО: 3ЕВ
H0772		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 7 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 3569$	не виконано	не виконано
H0773		$IC_{50} = 608 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0784		$IC_{50} = 529 \text{ нМ}$ $EC_{50} > 30 \text{ мкМ}$	не виконано	не виконано
H0777		$IC_{50} = 715 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 600 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 2288$	не виконано	не виконано
H0846		$IC_{50} = 170 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 130 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 3815$	не виконано	не виконано
H0875		$IC_{50} = 91 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 50 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 3751$	не виконано	не виконано
H0628		$IC_{50} = 59 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 101 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 4433$	не виконано	не виконано
H0630		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 9 \text{ нМ}$ $E_{\text{макс}} = 4714$	висока Н висока М	не виконано
H0633		$IC_{50} = 3 \text{ нМ}$ $EC_{50} = 15 \text{ нМ}$	висока Н висока М	не виконано

Продовження таблиці 1

H0634		IC <sub>50</sub> = 13 нМ EC <sub>50</sub> = 37 нМ	не виконано	не виконано
H0640		IC <sub>50</sub> = 103 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0645		IC <sub>50</sub> = 133 нМ EC <sub>50</sub> = 287 нМ E <sub>макс</sub> = 2761	не виконано	не виконано
H0641		IC <sub>50</sub> = 18 нМ EC <sub>50</sub> = 35 нМ E <sub>макс</sub> = 1690	не виконано	не виконано
H0702		IC <sub>50</sub> = 96 нМ EC <sub>50</sub> = 1.1 мкМ E <sub>макс</sub> = 1940	не виконано	не виконано
H0643		IC <sub>50</sub> = 22 нМ EC <sub>50</sub> = 83 нМ E <sub>макс</sub> = 2660	не виконано	не виконано
H0522		IC <sub>50</sub> = 201 нМ EC <sub>50</sub> = 200 нМ	не виконано	не виконано
H0523		IC <sub>50</sub> = 668 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано
H0876		IC <sub>50</sub> = 130 нМ EC <sub>50</sub> > 30 мкМ	не виконано	не виконано

\*ЗЕВ: Значущий ефект відсутній.

Приклад С

5 Дія антагоністів греліну формули I на переїдання у самок щурів без естрального циклу

В цьому прикладі досліджували терапевтичний потенціал сполук відносно їх здатності інгібувати переїдання. Застосовна модель на тваринах була розроблена, щоб дослідити сполучення обмеження їжі й стресу. Описані нижче результати показують, що у самок щурів, яких піддавали циклам обмеження їжі й надання, в день тесту, високоапетитної їжі (ВАП) протягом 15 хвилин, не отримуючи доступ до неї, виявляли виражене і статистично значуще збільшення споживання ВАП. Враховуючи достовірність і надійність цієї моделі, вона була прийнята для тестування сполук згідно з винаходом. Топірамат, застосований як еталонна сполука, підтверджував його інгибувальну дію в цій

10

процедурі. Крім того, результати підтверджують, що після гострого введення, H0900, H0816, і H0847, знижували епізоди переїдання, підтверджені в групі R + S. H0860, у відповідних дозах, не знижувала значно споживання ВАП у тварин, яких піддавали той самій процедурі.

5 Тварини і їх утримання:

Сума N = 117, застосовували самок щурів Sprague-Dawley віком 52 дні (175-200 г).

Щури акліматизувались в окремих клітках з металевими стінками; підлога і передня стінка виконані з металевої сітки. Розміри підлоги клітки складають 30 см × 30 см; висота клітки складає 30 см. Вхідні двері (30 см × 20 см), виготовлені з металевої сітки, були розташовані в передній стінці клітки, щоб отримувати доступ до внутрішньої частини клітки; решта частини передньої стінки була оснащена питною бюреткою.

Щурів витримували в приміщенні при постійній температурі (20-22°C) і вологості (45-55%) з 12-годинним циклом світло/темнота (включення світла в 08:00) з вільним доступом до корму і воді.

15 Всі процедури були проведені при строгому дотриманні Директиви Європейського товариства за доглядом і використанням лабораторних тварин.

Корм:

Щурам пропонували гранули корму, 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Італія (2.6 ккал/г).

20 Високоапетитну їжу (ВАП) готували шляхом змішування:

а) шоколадного крему Nutella Ferrero (5.33 ккал/г; 56%, 31% і 7%, відповідно, з вуглеводів, жиру і білка): 52 %

б) подрібнених гранул корму 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Італія: 33 %

в) вода: 15 %

25 Експериментальне планування:

Щурів підбирали за вагою в одну з двох груп, так щоб не було суттєвої різниці в середній масі тіла між групами:

Група 1: необмежена і не піддавали стресу (NR + NS): N = 9

Група 2: обмежена і піддавали стресу (R + S): N = 108

30 Після віднесення до однієї з цих груп, щури залишались в цій групі протягом всього дослідження. Щури, яких піддавали стресу, акліматизувались в різних кімнатах, ніж група, яку не піддавали стресу.

Щурів піддавали впливу 3-х послідовних 8-добових циклів з наступним кінцевим тестуванням на 25 добу:

35 а) контрольна група (NR + NS) споживала корм вільно протягом 4 днів, на 5-6 день вона отримувала корм + ВАП протягом 2 год.; на 7-8 день вона споживала корм вільно; на 25 добу її не піддавали впливу стресу;

б) друга група (R + S) споживала обмежено до 66 % від нормального споживання протягом 4 днів, їй пропонували корм і ВАП (2 год.) на 5-6 день і тільки корм на 7-8 день; на 25 добу її не піддавали впливу стресу.

8-добовий цикл повторювали три рази, але в третьому циклі тварини не мали доступу до ВАП.

До останнього дня повторного годування, вага тіла і споживання їжі обмежених щурів статистично не відрізнялись від таких необмежених щурів, таким чином запобігаючи потенційно ускладнюючому інтерпретацію ефекту від голоду або дефіциту енергії.

45 Масу тіла і споживання їжі реєстрували щоденно. Вживання їжі виражають як середня кількість кілокалорій на кілограм спожитого ± стандартна помилка середнього значення.

В день тестування (25 доба) тварин розділяли на наступні групи, як представлено в таблиці 2:

Таблиця 2

№ тварини	Процедура	Обробка
8	NR NS	Лікарська основа
9	R S	Лікарська основа
9	R S	H0816 3 мг/кг
9	R S	H0816 30 мг/кг

Продовження таблиці 2

9	R S	H0860 3 мг/кг
9	R S	H0860 30 мг/кг
9	R S	H0847 3 мг/кг
9	R S	H0847 30 мг/кг
9	R S	H0900 3 мг/кг
9	R S	H0900 30 мг/кг
9	R S	топірамат 60 мг/кг

Заявниками було повідомлено (Micioni Di B et al. 2010), що в естральній фазі оваріального циклу, самки щурів не проявляють переїдання в прийнятій моделі; в той час як у всіх інших трьох фазах оваріального циклу вони проявляють переїдання без суттєвих різниць в інтенсивності. Внаслідок цього, одразу ж після тесту на 25 добу, були взяті вагінальні мазки і проаналізовані під мікроскопом, щоб встановити оваріальну фазу, і дані від щурів в естральній фазі не були включені в статистичний аналіз. Вагінальні мазки були проаналізовані за допомогою досвідченого експериментатора, «всліпу» до умов лікування.

#### Процедура стресу:

Протягом 15 хв., ємність (китайська кавова чашка), що містить ВАП розміщують поза кліткою; ручка ємності причеплена до верхньої дрової стінки клітки в порожнистій частині, де звичайно пропонують гранули корму. В цих умовах тварина здатна бачити чашу, в якій вона отримувала ВАП на 5, 6, 13 і 14 дні перших двох циклів, і вона само здатна бачити в деякому ступені ВАП, і може відчувати її запах. За цей 15-хвилинний період щур починає робити повторні рухи лап, голови і тіла, спрямовані на одержання ВАП, але він не в змозі досягти до неї. Щурів піддають стресовій процедурі між 10.00 і 12.00 ранку. Через 15 хв. чашку поміщують всередину клітки з щурами стресової групи (R + S), так що ВАП стає доступною для щурів.

#### Одержання спокуси:

100 мг кожної спокуси (H0816, H0860, H0847 і H0900) точно відважували і суспендували в 13,33 мл 0,5 % натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (CMC, Sigma-Aldrich Кат. C4888, партія 120M0216V) розчин. Низькодозований розчин одержували шляхом розведення 30 мг/мл суспензії з 0,5 % розчином CMC. Суспензії були свіжоприготовленими в день дослідження. Лікарська основа складалась з розчину 0,5% натрієвої солі карбоксиметилцелюлози і її готували шляхом розчинення 1 г CMC в 200 мл дистильованої води. 180 мг топірамату точно відважували і суспендували в 12 мл 0.5% розчину CMC. Спокуси (лікарська основа і діючі речовини) вводили через шлунковий зонд в обсязі 4 мл/кг маси тіла за одну годину до початку доступу до ВАП.

#### Дані аналізу:

Всі дані виражені як середнє значення  $\pm$  стандартна помилка середнього значення, і кожне значення відображає середнє число тварин у кожній групі, як це описано в умовних позначеннях. Для оцінки даних застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) при необхідності з наступним ретроспективним критерієм (Бонфероні). Статистична значимість була встановлена на рівні  $P < 0.05$ . Програмне забезпечення, застосовуване для графіків, представляло собою Origin 7.0. Програмне забезпечення для статистичного аналізу представляло собою SYSTAT 13.0

#### Модель переїдання:

ANOVA показав дуже суттєву різницю при 2-год. вживанні ВАП в 2 групах щурів після введення лікарської основи [ $F(1,12) = 18.9$ ;  $P < 0.01$ ]. Як показано на фігурі 1, після введення лікарської основи споживання ВАП в групі R + S було значно вище, ніж у контрольної групи (NR + NS). Споживання ВАП у щурів R + S було дуже різко вираженим протягом перших 15 хв. доступу до ВАП; ці тварини ніколи не займались конкурувальною поведінкою, але постійно залишались над чашею, що містить ВАП, і зосередили свою увагу на поглинанні їжі. Сукупне споживання ВАП в групі R + S група було значно вище, ніж в контрольній групі до 120 хв. після доступу до ВАП.

#### Дія топірамату на переїдання:

ANOVA показав значну різницю у 2-год. споживанні ВАП у щурів R + S, що отримували топірамат в дозі 60 мг/кг [ $F(1,11) = 16.2$ ;  $P < 0.01$ ]. Як показано на фігурі 2,

ретроспективні порівняння показали, що дія топірамату була статистично значущою у всіх часових точках протягом всього періоду, в якому був виставлений корм для переїдання.

Дія H0816 на переїдання:

ANOVA показав значну різницю у 2-год. споживанні ВАП у щурів R + S, що отримували H0816 в дозі 3 і 30 мг/кг [ $F(2,19) = 3.9$ ;  $P < 0.05$ ]. Як показано на фігурі 3, ретроспективні порівняння показали, що дія H0816 (30 мг/кг) була статистично значущою ( $P < 0.05$ ) в 15 хв. момент часу. Введення H0816 (обидві дози) не впливає на грубу поведінку тварин під час 2-год. тесту.

Дія H0860 на переїдання:

Як показано на фігурі 4, H0860 в дозі 3 і 30 мг/кг не впливає на споживання ВАП в групі R + S [ $F(2,19) = 0.6$ ;  $P > 0.05$ ].

Дія H0847 на переїдання:

ANOVA показав значну різницю у 2-год. споживанні ВАП у щурів R + S, що отримували H0847 в дозі 3 і 30 мг/кг [ $F(2,19) = 8.7$ ;  $P < 0.01$ ]. Як показано на фігурі 5, ретроспективні порівняння показали, що дія H0847 (3 мг/кг) була статистично значущою на 15, 30 і 60 хв. після доступу до ВАП. В дозі 30 мг/кг, H0847 значно ( $P < 0.01$ ) знижував споживання ВАП у всіх часових точках протягом всього періоду, в якому був виставлений корм для переїдання. Дві тварини, що отримували H0847 (3 мг/кг) і одна тварина, що отримувала дозу 30 мг/кг, продемонстрували помірне заспокоєння протягом 2-год. тесту.

Дія H0900 на переїдання:

ANOVA показав значну різницю у 2-год. споживанні ВАП у щурів R + S, що отримували H0900 в дозі 3 і 30 мг/кг [ $F(2,18) = 12.2$ ;  $P < 0.01$ ]. Як показано на фігурі 6, ретроспективні порівняння показали, що дія H0900 (30 мг/кг) була статистично значущою ( $P < 0.01$ ) у всіх часових точках протягом всього періоду, в якому був виставлений корм для переїдання.

Введення H0900 (обидві дози) не впливає на грубу поведінку тварин під час 2-год. тесту.

Дія топірамату, H0816, H0860, H0847H0900 і лікарської основи на 2 год. споживання харчового корму під час тесту на переїдання:

Статистичний аналіз вказував, що гостре введення топірамату [ $F(1,11) = 0.9$ ;  $P > 0.05$ ] або H0816 [ $F(2,19) = 0.3$ ;  $P > 0.05$ ] або H0900 [ $F(2,18) = 2.2$ ;  $P > 0.05$ ] не модифікувало 2-год. споживання корму. Як показано на фігурі 7 А, гостре введення H0860 [ $F(2,19) = 22.9$ ;  $P < 0.01$ ] і H0847 [ $F(2,19) = 3.9$ ;  $P < 0.05$ ] значно збільшувало 2 год. споживання корму.

Статистичний аналіз вказував, що гостре введення топірамату [ $F(1,11) = 0.00$ ;  $P > 0.05$ ] або H0816 [ $F(2,19) = 1.2$ ;  $P > 0.05$ ] або H0900 [ $F(2,18) = 2.7$ ;  $P > 0.05$ ] не модифікувало 24 год. споживання корму.

Як показано на фігурі 7, гостре введення H0860 [ $F(2,19) = 14.2$ ;  $P < 0.01$ ] і H0847 [ $F(2,19) = 24.3$ ;  $P < 0.01$ ] значно збільшувало 24 год. споживання корму.

Дія H0816 на переїдання (друге дослідження):

Для підтвердження дії H0816 на переїдання, другий тест здійснювали через десять днів. З 117 використовуваних в цьому дослідженні тварин, 53 (ті ж самі 8 щурів NR+NS і 45 щурів R+S) застосовували для другого тесту. Після одного вихідного дня в кінці першого тесту, ці групи щурів одержували додатковий 8-добовий цикл: група NR +NS мала 8 днів корму в вільному доступі, тоді як група R + S мала 4 дні корму, обмеженого до 66 % від нормального споживання з наступними 4 днями корму у вільному доступі. В цьому додатковому циклі всі групи не мали доступу до ВАП. Наступного дня групу R + S піддавали стресу, в той час як групу NR +NS не піддавали. В цей день H0816 (3, 10 і 30 мг/кг) і топірамат (60 мг/кг) або лікарську основу вводили за допомогою шлунокового зонду за 1 год. до початку доступу до ВАП.

ANOVA показав значну різницю у 2-год. споживанні ВАП в 2-х групах щурів, що супроводжується введенням лікарської основи [ $F(1,12) = 28.1$ ;  $P < 0.01$ ]. Кумулятивне споживання ВАП в групі R + S було значно вище, ніж контролі до 120 хв. після доступу до нього (дані не представлені).

Статистичний аналіз показував значну різницю у 2-год. споживанні ВАП у щурів R + S, що отримували топірамат в дозі 60 мг/кг [ $F(1,12) = 47.1$ ;  $P < 0.01$ ]. Ретроспективні порівняння показали, що дія топірамату була статистично значущою у всі моменти часу, это за весь період, в який показували переїдання (дані не представлені).

ANOVA показав значну різницю у 2 год. споживанні ВАП у щурів R + S, що отримували H0816 в дозі 3, 10 і 30 мг/кг [ $F(3,25) = 3.3$ ;  $P < 0.05$ ]. Як показано на фігурі 8, ретроспективні порівняння показали, що дія H0816 (10 мг/кг) була статистично значущою ( $P < 0.05$ ) в 15 хв. момент часу і доза 30 мг/кг повністю блокувала ( $P < 0.01$ ) епізод переїдання в 15 хв. Введення H0816 (обидві дози) не впливає на грубу поведінку тварин під час 2 год. тесту. Статистичний аналіз вказував, що гостре введення топірамату [ $F(1,12) = 2.3$ ;  $P > 0.05$ ] або H0816 [ $F(3,25) = 0.2$ ;  $P > 0.05$ ] не модифікувало 2 год. і 24 год. ( $[F(1,12) = 0.03$ ;  $P > 0.05$ ]; [ $F(3,25) = 0.5$ ;  $P > 0.05$ ]) споживання корму (дані не представлені).

Топірамат, включений в експериментальне планування як позитивний контроль, повністю усував епізод переїдання в дозі 60 мг/кг. У тому ж самому експерименті H0900, H0816, і H0847 значно знижували поведінку переїдання в групі R + S, після гострого введення, підтверджуючи терапевтичний потенціал селективного антагонізму GHS-R1a у тих, хто страждає від переїдання.

В другому експерименті, H0816 підтверджувало, залежно від дози, його селективну інгібувальну дію на переїдання, з відсутністю дії на фізіологічне харчування. Несподіваним чином H0847 і H0860 значно підвищували 2 год. і 24 год. споживання харчового корму у тих самих тварин, передбачаючи не чистий профіль як антагоністу GHS-R1a.

#### Приклад D

Визначення дії сполук формули (I) на оперантне самостійне вживання етанолу у щурів, які віддають перевагу алкоголю Marchigian Sardinian (msP)

В цьому експерименті msP щурів ( $N=24$ ) навчали самостійному вживанню 10% (об./об.) розчину етанолу протягом 30 хв. щоденних сеансів відповідно до фіксованого співвідношення 1 схеми підкріплень, в якій кожна відповідь приводила до доставки 0,1 мл рідини. Навчання тривало до досягнення стабільного вихідного рівня відповідної реакції на алкоголь. В цей момент, перед початком введення щурів навчали процедурам примусового відгодовування протягом трьох послідовних днів (фаза попереднього введення), під час яких вони одержували лікарську основу. В цей момент тварин тестували на дію антагоністів греліну на 10% (об./об.) самостійне вживання етанолу. Застосовуючи внутрішньогрупове дослідження Метод латинських квадратів, першу групу щурів msP ( $N=12$ ) протестували на дію H0847 (0,0, 1,0 і 3,0 мг/кг), у той час як друга ( $N=12$ ) отримувала H0816 (0,0, 3,0 і 10,0 мг/кг).

Після того, як експеримент був закінчений, тварин залишали в їх домашніх клітках протягом декількох днів для виведення лікарських засобів. Після цього тих самих щурів застосовували для тестування решти антагоністів греліну сполук H0900 (0,0, 3,0 і 30,0 мг/кг) і H0860 (0,0, 3,0 і 30,0 мг/кг).

Після досягнення стабільного вихідного рівня самостійного прийому, лікування починали відповідно до тих самих експериментальних процедур, описаних для попередніх досліджуваних лікарських засобів.

Всі лікарські засоби (або лікарські основи) вводили перорально за 1 годину до початку оперантного сеансу. Відповідні реакції на важіль активували механізм доставки, але не приводили до доставки алкоголю.

Тварини і їх утримання:

Використовували самців щурів генетично відібраних Marchigian Sardinian (msP) ( $N=24$ ). Під час експериментів їх маса тіла коливалась між 350 і 400 г. Вони були розміщені по 4 на клітку в приміщення зі зворотним циклом 12:12 год. світло/темнота (світло виключали о 9:30 ранку), температурою 20-22°C і вологістю в 45-55%. Щурам дали вільний доступ до водопровідної води і гранул корму (4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Італія). Всі процедури були проведені при строгому дотриманні Директиви Ради Європейського Союзу за доглядом і застосуванням лабораторних тварин і Керування Національних інститутів охорони здоров'я за доглядом і застосуванням лабораторних тварин.

Одержання сполуки:

75 мг кожної H0900 і H0860 чітко відважували і суспендували в 10 мл 0.5% розчину натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (CMC, Sigma-Aldrich Кат. C4888, партія 120M0216V). Низькодозований розчин одержували шляхом розведення 30 мг/мл суспензії з 0.5% розчином CMC.

37.5 мг H0816 точно відважували і суспендували в 15 мл 0.5% розчину натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (CMC, Sigma-Aldrich Кат. C4888, партія 120M0216V).



Низькодозований розчин одержували шляхом розведення мг/мл суспензії з 0.5% розчином СМС.

11.25 мг H0847 чітко відважували і суспендували в 15 мл 0.5% розчину натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (СМС, Sigma-Aldrich Кат. C4888, партія 120M0216V).

5 Низькодозований розчин одержували шляхом розведення мг/мл суспензії з 0.5% розчином СМС.

Суспензії були свіжоприготовленими в день дослідження. Лікарська основа складалась з розчину 0.5% натрієвої солі карбоксиметилцелюлози і її готували шляхом розчинення 1 г СМС в 200 мл дистильованої води. Лікарську основу і лікарські засоби вводили за допомогою шлункового зонду в об'ємі 4 мл/кг маси тіла за 1 год. до початку доступу до 10 % розчину спирту. 10 % (об./об.) розчин етанолу одержували кожні два дні шляхом розведення 95 % (об./об.) розчину етанолу (F.L. CARSETTI s.n.c - CAMERINO) в питній воді.

Обладнання:

15 Станції для самостійного прийому складались з оперантних камер кондиціонування (Med Associate, Inc), поміщених у вентилязовані кліматичні kabini зі звукоізоляцією. Кожна камера була постачена питним резервуаром (об'єм ємності: 0,2), розташованим на 4 см вище від підлоги сітки в центрі передньої панелі камери, двома висувними важелями, розташованими в 3 см (один справа, а інший зліва) від питного резервуару і білим командним світлом, розташованим на 6 см вище важеля. Інфузійну помпу активували відповідними реакціями справа, або активним важелем, у той час як відповідні реакції зліва або неактивний важіль були зареєстровані, але не приводили до активації помпи. Активація помпи привела до доставки 0,1 мл рідини. Якщо був запрограмований простій, то надавлювання важелів протягом цього періоду були підраховані, але не приводили до подальших інфузій. IBM-сумісний комп'ютер контролював доставку рідини (активацію шприцевої помпи), презентацію візуальних стимулів і запис даних поведінки.

Експериментальні процедури:

Застосовуючи оперантні камери для самостійного прийому (Med Associates), щурів msP обучали натисканню на важіль для 10 % спирту (об./об.) до досягнення стабільного вихідного рівня реагування. З метою навчання тварин були здійснені 16 навчальних сеансів для самостійного прийому. Оперантні сеанси тривали по 30 хвилин і їх проводили один раз на добу протягом темної фази циклі світло-темнота. Контролювали активну і неактивну (контрольну) відповідь важеля.

35 Після того, як був установлений стабільний вихідний рівень самостійного прийому алкоголю, щурам MSr вводили лікарську основу або сполуки згідно з винаходом в 2-х різних дозах, застосовуючи внутрішній предметний план. Контролювали активну і неактивну відповідь важеля: лікарські засоби впорскували до початку сеансу самостійного прийому, відповідно до вказівки.

40 Програма посилення представляла собою FR1-LITO (фіксоване співвідношення - 1 виключення світла). Протягом 5 секунд виключення (у супроводі посиленої RR) включали домашнє світло. Тести проводили відповідно до внутрішнього предметного плану, де введення лікарського засобу (доз) здійснювали як повторювані фактори. Загальна кількість активної і неактивної відповіді важеля піддавали статистичному оцінюванню. Тестування лікарського засобу проводили кожні чотири дні. Протягом 2 днів до початку кожного тестування лікарського засобу щурам не проводили сеанси самостійного прийому алкоголю.

Статистичний аналіз:

50 Дані аналізували за допомогою однофакторної (обробки) ANOVA для повторюваних вимірювань. При необхідності аналіз варіантності супроводжували тестом Ньюмана-Коульса. Статистична значимість представляла собою набір при  $p < 0.05$ .

Як показано на фігурі 9, H0847 не мало дії на оперантну відповідь на алкоголь [ $F(2,11) = 0.53$ ;  $p > 0.05$ ]. Відповіді при неактивному контрольному важелі не були модифіковані [ $F(2,11) = 0.53$ ;  $p > 0.05$ ].

55 Як показано на фігурі 10, H0860 значно знижувала оперантну відповідь на алкоголь [ $F(2,11) = 4.19$ ;  $p < 0.05$ ]. Ретроспективний аналіз виявляв значне зниження самостійного прийому алкоголю, що супроводжували введенням більш високої дози (30 мг/кг) ( $*p < 0.05$ ). Відповіді при неактивному контрольному важелі не були модифіковані [ $F(2,11) = 0.15$ ;  $p > 0.05$ ].

60 Як показано на фігурі 11, H0816 не мала дії на оперантну відповідь на алкоголь

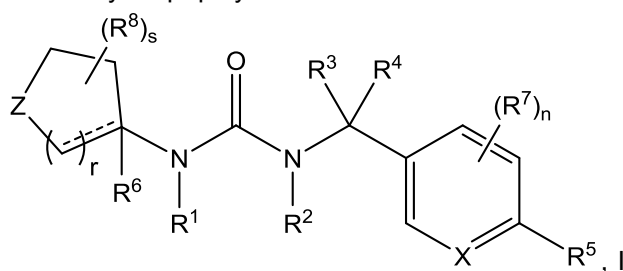
[F(2,11) = 0.75;  $p > 0.05$ ]. при неактивному контрольному важелі при неактивному контрольному важелі не були модифіковані [F(2,11) = 0.30;  $p > 0.05$ ].

Як показано на фігурі 12, H0900 значно знижувала оперантну відповідь на алкоголь [F(2,11) = 8.62;  $p < 0.01$ ]. Ретроспективний аналіз виявляв значне зниження самостійного прийому алкоголю, що супроводжували введенням як 3 мг/кг ( $*p < 0.05$ ), так і 30 мг/кг ( $**p < 0.01$ ). Відповіді при неактивному контрольному важелі не були модифіковані [F(2,11) = 1.03;  $p > 0.05$ ].

Підсумовуючи наведене вище, дані показують, що у msP щурів, гостре пероральне введення як H0900, так і H0860 викликало статистично суттєвого зниження самостійного прийому етанолу. Для H0900, дію спостерігали для обох протестованих доз (3 і 30 мг/кг). Для H0860 тільки більш висока доза (30 мг/кг) знижувала самостійний прийом етанолу. І навпаки, при тих самих експериментальних умовах, H0847 (1 або 3 мг/кг) і H0816 (3 або 10 мг/кг) не мала дії на реакції відповіді на етанол.

## 15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок;

X являє собою CH;

Z являє собою NR<sup>9</sup>;

R<sup>1</sup> означає H, C<sub>1-6</sub>алкіл, бензил, OH або C<sub>1-6</sub>алкокси, причому зазначені C<sub>1-6</sub>алкіл, бензил або C<sub>1-6</sub>алкокси необов'язково заміщені за допомогою 1-3 замісників, вибраних з галогену, OH, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гідроксіалкілу, CO(C<sub>1-6</sub>алкілу), CHO, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкілу) і C<sub>1-6</sub>галогеналкілу;

R<sup>2</sup> означає H;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> кожний незалежно означає H, CN, галоген, CHO, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>гідроксіалкіл, C<sub>1-6</sub>алкілциклоалкіл, C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, C<sub>1-6</sub>алкокси, CO(C<sub>1-6</sub>алкіл), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкіл) або CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

або R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, взяті разом з атомом C, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членне кільце;

R<sup>5</sup> означає піридил, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл або C<sub>2-6</sub>алкініл, необов'язково заміщений за допомогою 1-3 замісників, вибраних з галогену, CN, OH, NO<sub>2</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CHO, CO<sub>2</sub>H, CO(C<sub>1-6</sub>алкілу), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкілу), NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NHCONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, CH=NOH, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>гідроксіалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу і гетероциклоалкілу;

R<sup>6</sup> означає H;

R<sup>7</sup> означає галоген;

R<sup>8</sup> означає метил;

R<sup>9</sup> означає H, C<sub>1-6</sub>алкіл, CO(C<sub>1-6</sub>алкіл), CHO, CO<sub>2</sub>H або CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкіл);

R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> кожний незалежно означає H або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> кожний незалежно означає H, C<sub>1-6</sub>алкіл, CO(C<sub>1-6</sub>алкіл), CO(гетероарил), гетероарил або циклоалкіл;

г означає 1 або 2;

s означає 0-4; і

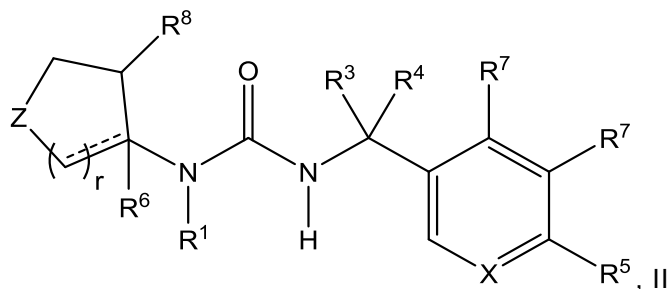
n означає 0-3.

2. Сполука за п. 1, де Z являє собою N(C<sub>1-6</sub>алкіл).

3. Сполука за п. 1, де Z являє собою NCH<sub>3</sub>.

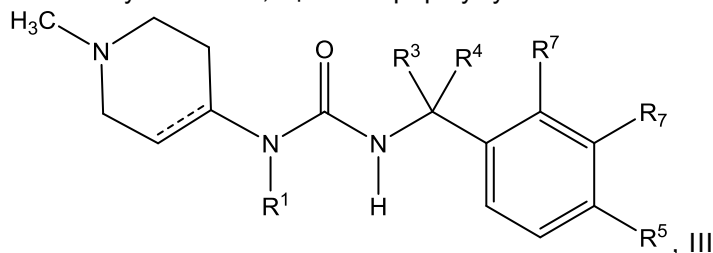
4. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup> являє собою CH<sub>3</sub>, метокси, етокси або пропокси; або R<sup>1</sup> являє собою бензил, необов'язково заміщений за допомогою CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкілу) або C<sub>1-6</sub>гідроксіалкілу.

5. Сполука за п. 1, де  $R^3$  і  $R^4$  кожний незалежно вибирають з  $C_{1-6}$ алкілу,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ алкілциклоалкілу,  $C_{1-6}$ гідроксіалкілу,  $CO_2(C_{1-6}алкілу)$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкілу і  $CONH_2$ .
6. Сполука за п. 5, де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл являє собою метил або етил.
7. Сполука за п. 5, де зазначений  $C_{1-6}$ алкілциклоалкіл являє собою  $C_1$ алкілциклопропіл.
8. Сполука за п. 5, де зазначений  $C_{1-6}$ гідроксіалкіл являє собою  $C_1$ гідроксіалкіл, який не обов'язково заміщений заміщеною або незаміщеною бензильною групою.
9. Сполука за п. 5, де зазначений  $CO_2(C_{1-6}алкіл)$  являє собою  $CO_2CH_3$ .
10. Сполука за п. 5, де зазначений  $C_{1-6}$ галогеналкіл являє собою  $CF_3$ .
11. Сполука за п. 1, де  $R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом  $C$ , до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце або тетрагідропіранільне кільце.
12. Сполука за п. 1, де  $R^7$  являє собою  $Cl$  або  $F$ .
13. Сполука за п. 1, що має формулу II:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за п. 1, що має формулу III:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:

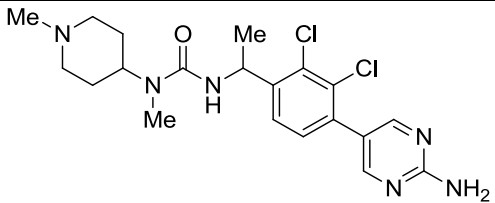
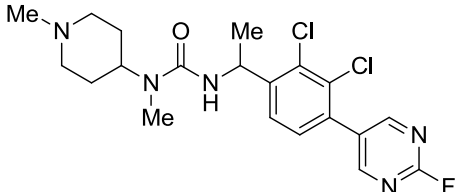
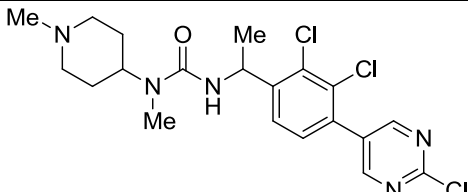
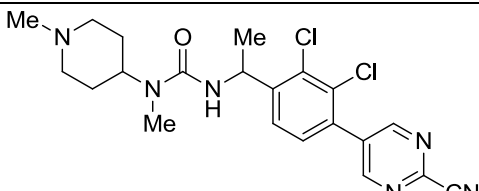
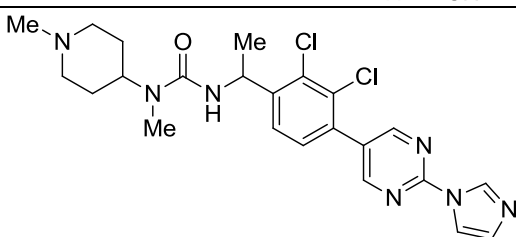
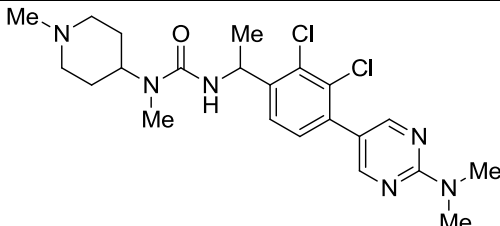
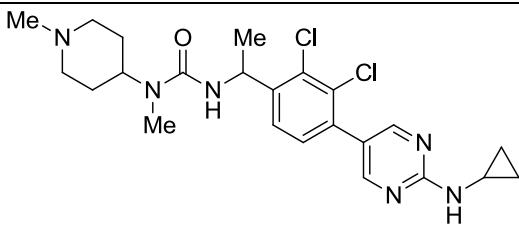
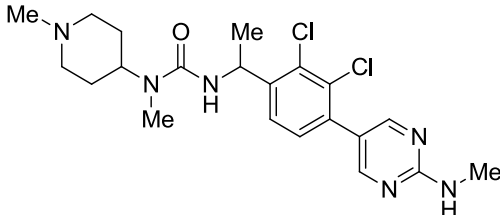
№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0496		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0539		метил-4-((3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)метил)бензоат
H0546		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-(4-(гідроксиметил)бензил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0526		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0527		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-3-іл)феніл)етил)-1-(1,3-диметилпіперидин-4-іл)-1-метилсечовина
H0497		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0650		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0849		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-циклопропілпіридин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0511		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0820		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-циклопропілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0613		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-ціанопіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0614		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-фторпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0635		метил-5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-нікотинат
H0636		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0637		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(дифторметил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0638		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(фторметил)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0639		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-метилпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0642		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-формілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0704		3-(1-(4-(5-амінопіридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0707		3-(1-(4-(5-(1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0711		3-(1-(4-(5-(1H-імідазол-4-іл)піридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0716		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(тіазол-5-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0717		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(тіофен-2-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0718		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-циклопентилпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0719		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0715		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-етилпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0706		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-вінілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

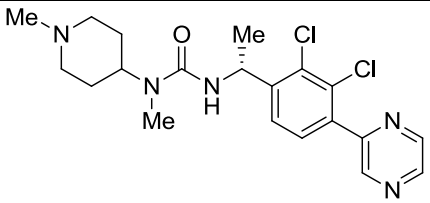
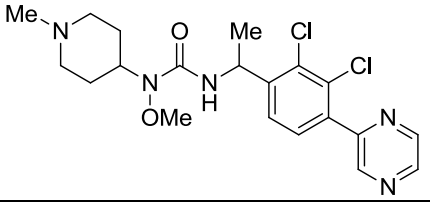
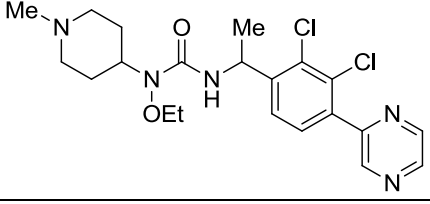
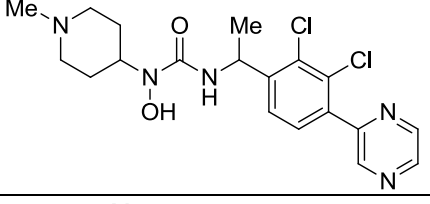
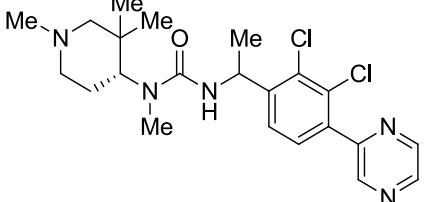
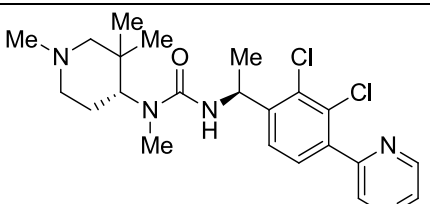
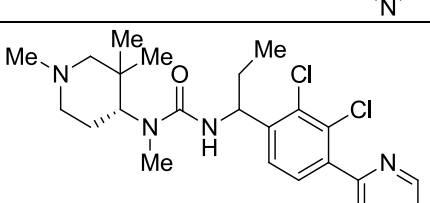
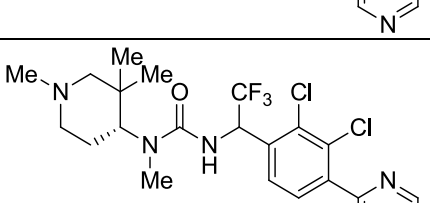
№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0710		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-етинілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0666		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(5-ціанопіридин-3-іл)феніл)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0739		3-((4-(5-(1H-пірол-2-іл)піридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)(ціано)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0667		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-ціанопіридин-3-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0646		(Е)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-((гідроксііміно)метил)-піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0516		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0649		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-метоксипіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0797		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-гідроксипіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0798		3-(1-(4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0800		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-фторпіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0801		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-хлорпіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0802		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-ціанопіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0803		3-(1-(4-(2-(1H-імідазол-1-іл)піримідин-5-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0804		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(диметиламіно)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0805		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(циклопропіламіно)-піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0806		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(метиламіно)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

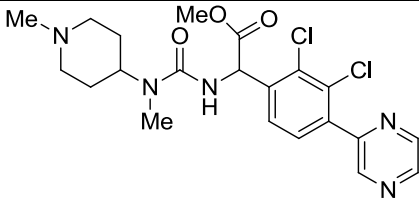
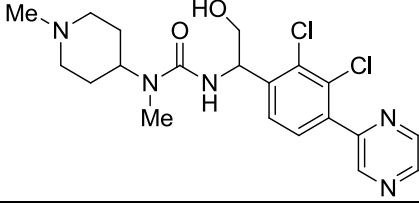
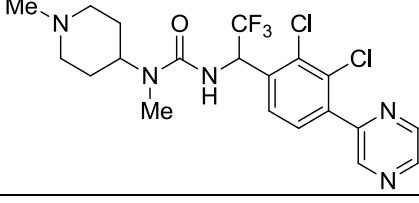
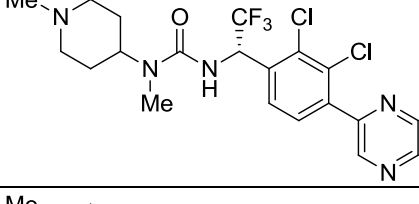
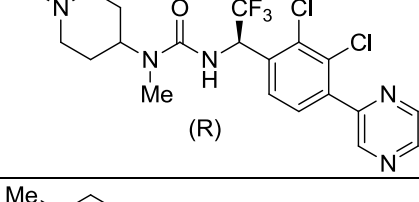
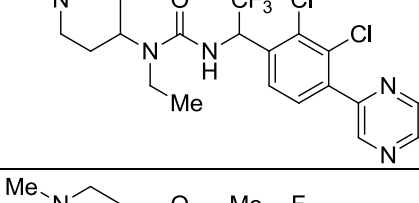
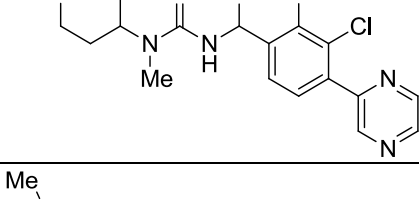
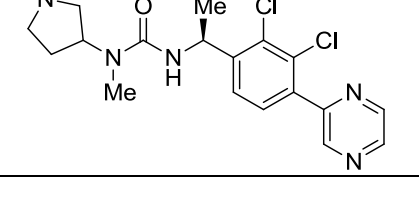


№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0854		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0813		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(піролідин-1-іл)піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0703		3-(1-ціано-1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0709		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)метил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0663		3-(1-(2,3-дихлор-4-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0624		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0662		метил-2-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)-2-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)ацетат
H0670		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)-2-гідроксіетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0673		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)циклопропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0631		3-(ціано(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)метил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0686		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0619		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0768		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0808		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метилпіримідин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0700		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0816		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0817		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0743		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0750		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-етокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0756		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0824		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0890		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0858		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0865		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0825		1-бензил-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0826		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0889		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0896		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0827		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1-пропілсечовина
H0829		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0859		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0860		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0922		метил-2-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)ацетат
H0924		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2-гідроксіетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0830		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0899		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0900		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0909		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-етил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0856		3-(1-(3-хлор-2-фтор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0837		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина (діастереомерна суміш)

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0861		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)сечовина (окремий діастереоізомер)
H0862		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)сечовина (окремий діастереоізомер)
H0857		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)сечовина
H0871		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)сечовина
H0815		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0831		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0843		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-((R)-1,3,3-триметилпіперидин-4-іл)сечовина
H0844		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-(3-метилпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0738		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0780		3-(1-(4-(6-амінопіразин-2-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0786		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-(хлорметил)піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0791		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-хлорпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0795		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0847		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0848		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0863		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0908		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0864		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)сечовина
H0872		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)сечовина
H0840		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0910		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0788		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-ціанопіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0789		метил-6-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-піразин-2-карбоксилат
H0760		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)піразин-2-карбоксамід



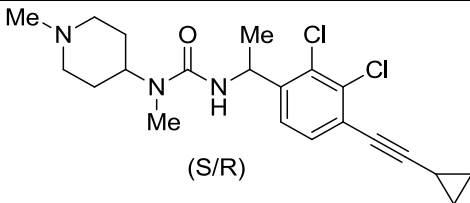
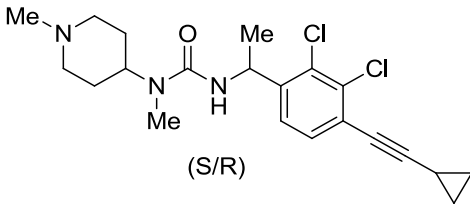
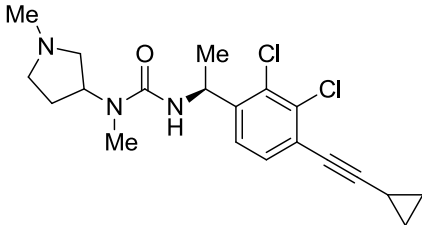
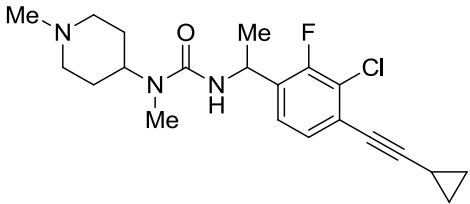
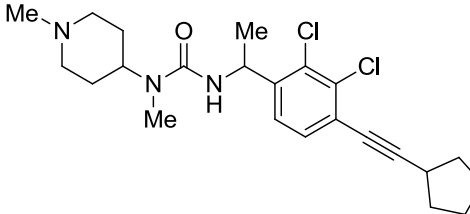
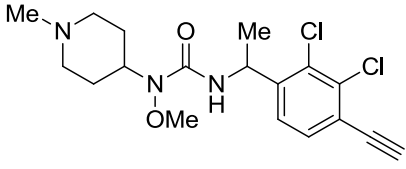
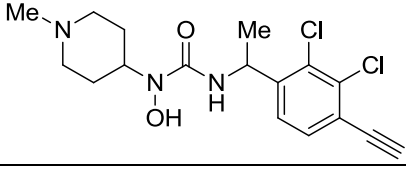
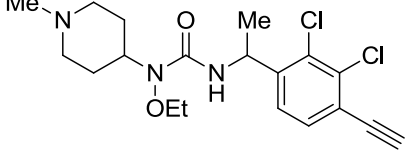
№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0769		метил-5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-піразин-2-карбоксилат
H0771		5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-N,N-диметилпіразин-2-карбоксамід
H0770		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(гідроксиметил)піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0729		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридазин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0783		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридазин-4-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0607		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0695		3-(1-(4-(5-бромпіридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0635		метил-5-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)-нікотинат

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0690		3-(1-(4-(5-ацетилпіридин-3-іл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0735		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(піримідин-2-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0746		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(фуран-3-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0747		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-(тіофен-3-іл)піридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0765		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-циклопропілпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0766		3-(1-(2,3-дихлор-4-(5-нітропіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0608		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0616		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-ціанопіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0618		3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіридин-3-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0602		3-(1-(2,3-дихлор-4-((триметилсиліл)етиніл)-феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0603		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0677		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0678		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0832		3-(1-(2,3-дихлор-4-(проп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0852		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0701		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-оксобут-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0733		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-гідроксибут-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0755		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0757		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3,3-діетоксипроп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0734		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піридин-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0737		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0762		3-(1-(2,3-дихлор-4-(фуран-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0751		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіазол-4-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0763		3-(1-(4-((1H-імідазол-4-іл)етиніл)-2,3-дихлорфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0759		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-3-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0785		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-(тіофен-2-іл)проп-1-ін-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0754		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіазол-2-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0753		3-(1-(2,3-дихлор-4-(піримідин-5-ілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0609		3-(1-(2,3-дихлор-4-(фенілетиніл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0764		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)-етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0818	 (S/R)	3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)-етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0819	 (S/R)	3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)-етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина (окремий енантіомер)
H0838		3-((S)-1-(2,3-дихлор-4-(циклопропілетиніл)феніл)-етил)-1-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)сечовина
H0855		3-(1-(3-хлор-4-(циклопропілетиніл)-2-фторфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0811		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопентилетиніл)феніл)-етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0742		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-метокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0745		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-гідрокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0749		3-(1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-етокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0744		3-(2-циклопропіл-1-(2,3-дихлор-4-етинілфеніл)етил)-1-етокси-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0626		3-(1-(2,3-дихлор-4-вінілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0767		(Е)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(2-(тіофен-2-іл)вініл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0772		N-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)феніл)тіофен-2-карбоксамід
H0773		2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)-N-(тіофен-2-іл)бензамід
H0784		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-(тіофен-2-іл)уреїдо)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0777		3-(1-(2,3-дихлор-4-(тіофен-2-іламіно)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0846		3-(1-(2,3-дихлор-4-(циклопропіламіно)феніл)-етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0875		3-(1-(2,3-дихлор-4-циклопропоксифеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0628		3-(1-(2,3-дихлор-4-етилфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0630		3-(1-(2,3-дихлор-4-(ціанометил)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0633		3-(1-(2,3-дихлор-4-(гідроксиметил)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0634		3-(1-(2,3-дихлор-4-(фторметил)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0640		3-(1-(2,3-дихлор-4-формілфеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0645		3-(1-(2,3-дихлор-4-(1,3-діоксолан-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0641		метил-(Е)-3-(2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)феніл)акрилат
H0702		(Z)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(1-хлор-3-оксобут-1-ен-1-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0643		3-(1-(2,3-дихлор-4-(3-гідроксипропіл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина



№ сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
H0522		2,3-дихлор-4-(1-(3-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)уреїдо)етил)бензамід
H0523		3-(1-(2,3-дихлор-4-ціанофеніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0876		1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-(1-(4,5,6-трихлорпіридин-3-іл)етил)сечовина

або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:

H0816		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0900		(R)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0847		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(6-фторпіразин-2-іл)феніл)етил)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина
H0860		(S)-3-(1-(2,3-дихлор-4-(піразин-2-іл)феніл)пропіл)-1-метил-1-(1-метилпіперидин-4-іл)сечовина

5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 і один або більшу кількість фармацевтично прийнятних наповнювачів.

18. Спосіб модулювання активності рецептора греліну у людського суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки за п. 1.

19. Спосіб лікування захворювання, пов'язаного з експресією або активністю рецептора греліну у людського суб'єкта, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки за п. 1.

20. Спосіб за п. 19, причому зазначене захворювання являє собою ожиріння, надлишкову вагу, порушення харчування, діабети, метаболічний синдром, кахексію в результаті злякисного новоутворення, застійну серцеву недостатність, виснаження в результаті старіння або СНІДу, хронічну печінкову недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, захворювання шлунково-кишкового тракту, розлад шлунка або зловживання речовинами.

21. Спосіб за п. 20, причому зазначений метаболічний синдром вибирають з групи, яка включає діабети, діабети I типу, діабети II типу, неадекватну толерантність до глюкози, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, гіперінсулінемію, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, старіння, синдром Х, атеросклероз, порок серця, інсульт, гіпертензію і захворювання периферійних кровоносних судин.

22. Спосіб за п. 20, причому зазначений розлад шлунка вибирають з групи, що містить післяопераційну непрохідність кишечника (POI), діабетичний гастропарез й індуковану опіоїдами дисфункцію кишечника.

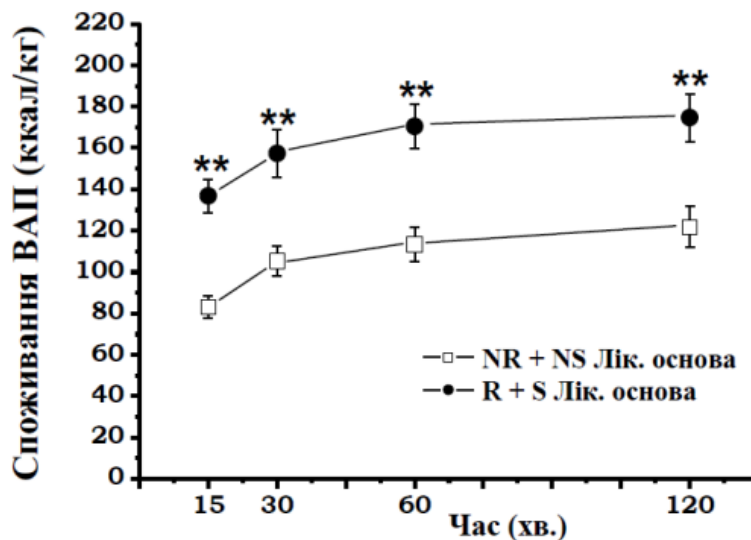
23. Спосіб за п. 20, причому зазначене захворювання шлунково-кишкового тракту вибирають з групи, що включає синдром подразненого кишечника, гастрит, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, гастропарез і функціональну диспепсію.

24. Спосіб за п. 20, причому зазначене зловживання речовинами являє собою зловживання алкоголем або наркотичними речовинами.

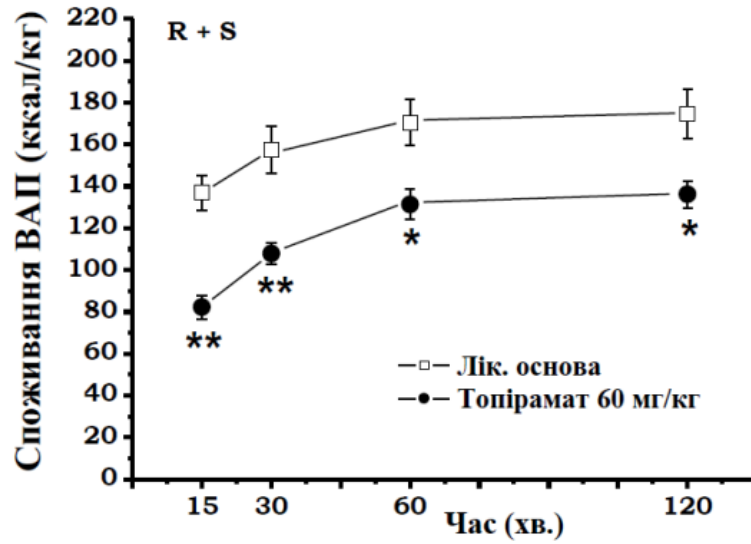
25. Спосіб за п. 24, причому зазначену наркотичну речовину вибирають з групи, що включає амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, кокаїн, метаквалон і опіоїди.

26. Спосіб за п. 19, причому зазначене захворювання вибирають з групи, що включає синдром Прадера-Віллі, розлад переїдання, запор, викликаний хворобою Паркінсона, і порушення моторики шлунково-кишкового тракту, викликані хіміотерапією, нудоту і блювання, запалення, біль і морську хворобу.

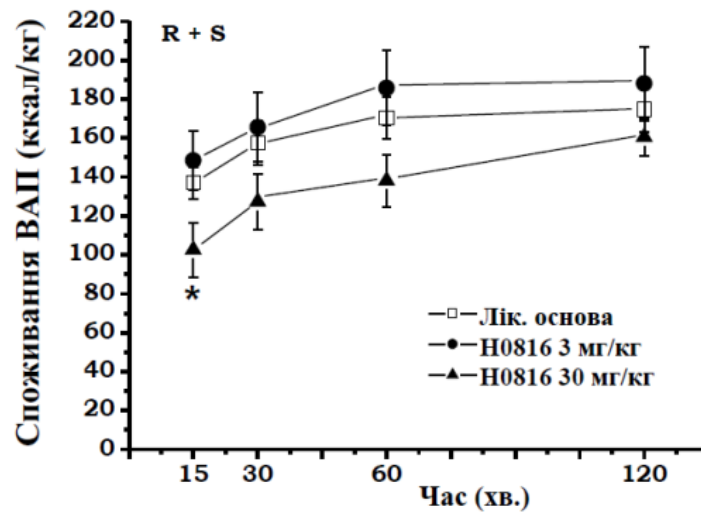
27. Спосіб за п. 19, причому зазначене захворювання являє собою розлад переїдання.



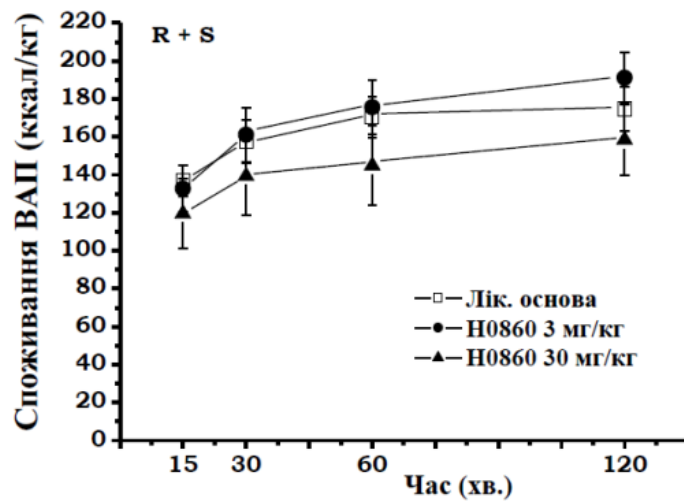
Фігура 1



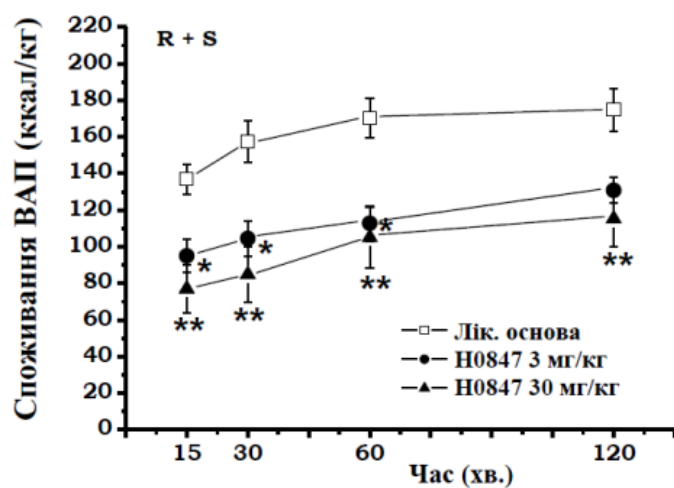
Фігура 2



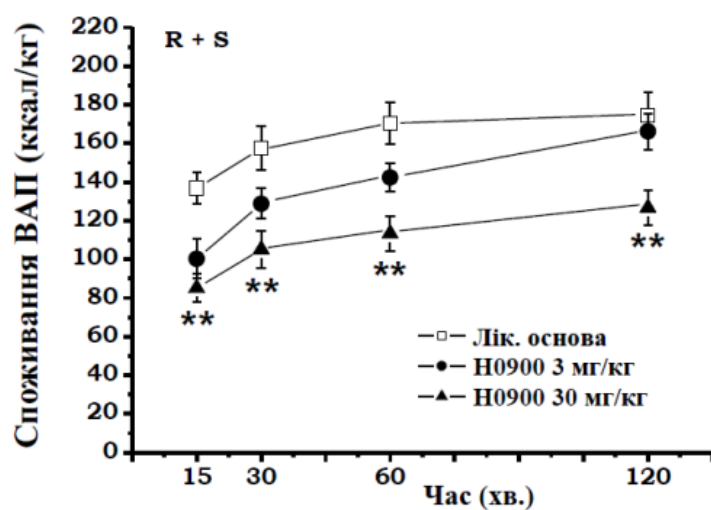
Фігура 3



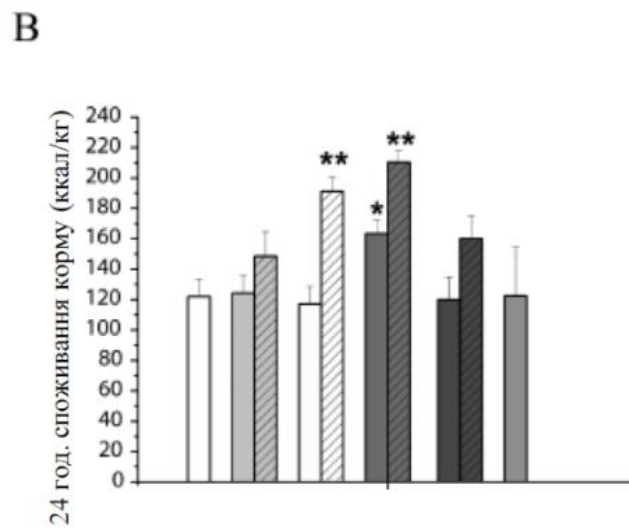
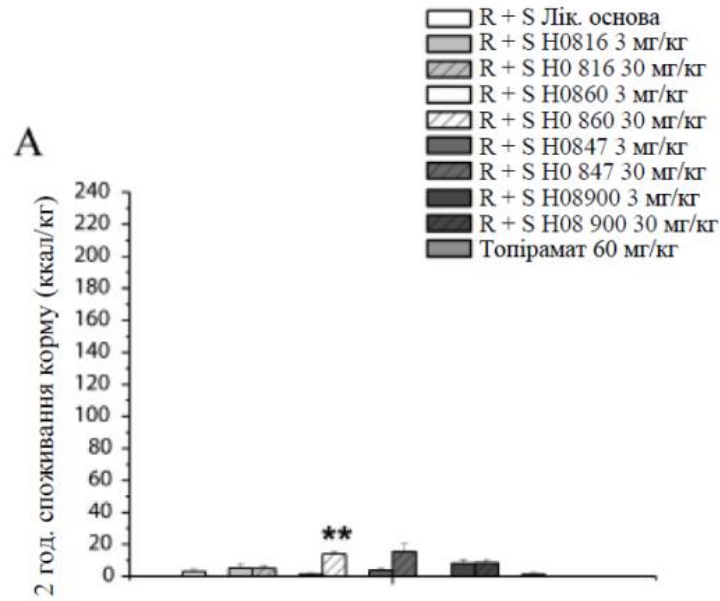
Фігура 4



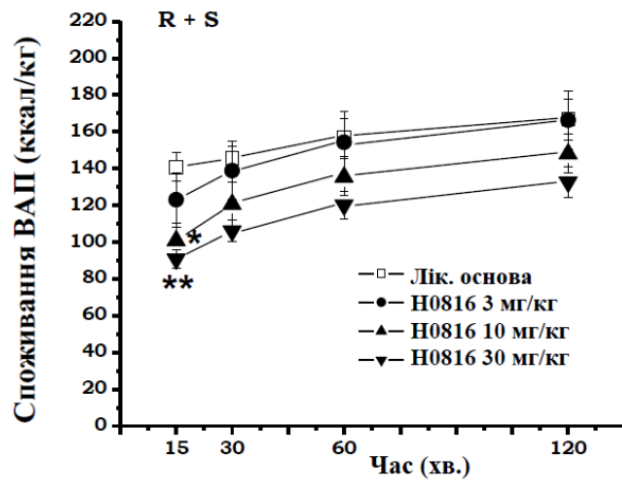
Фігура 5



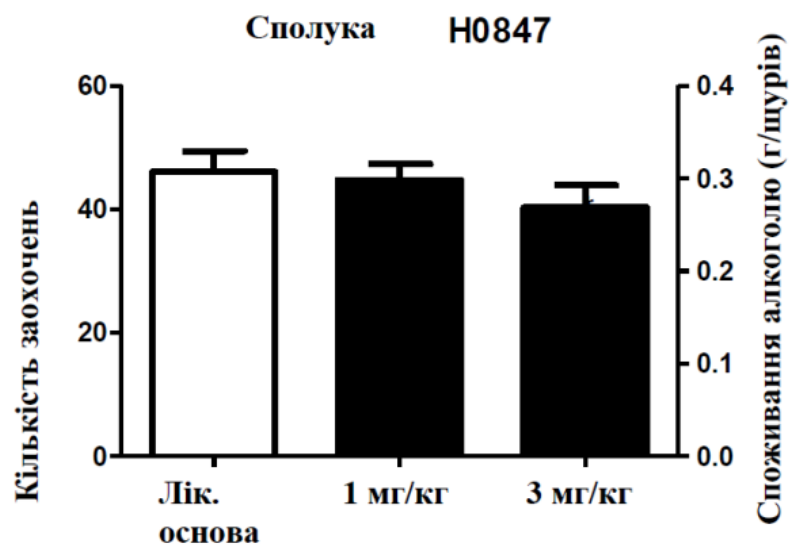
Фігура 6



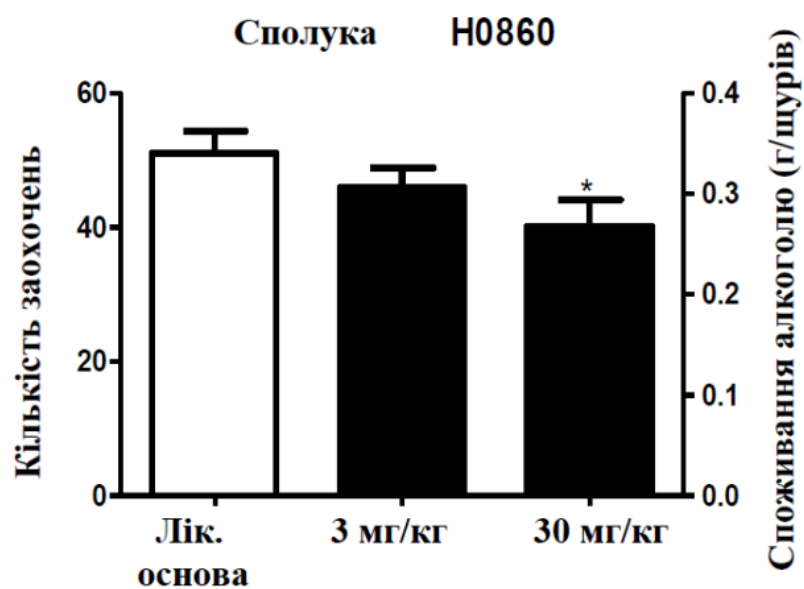
Фігура 7



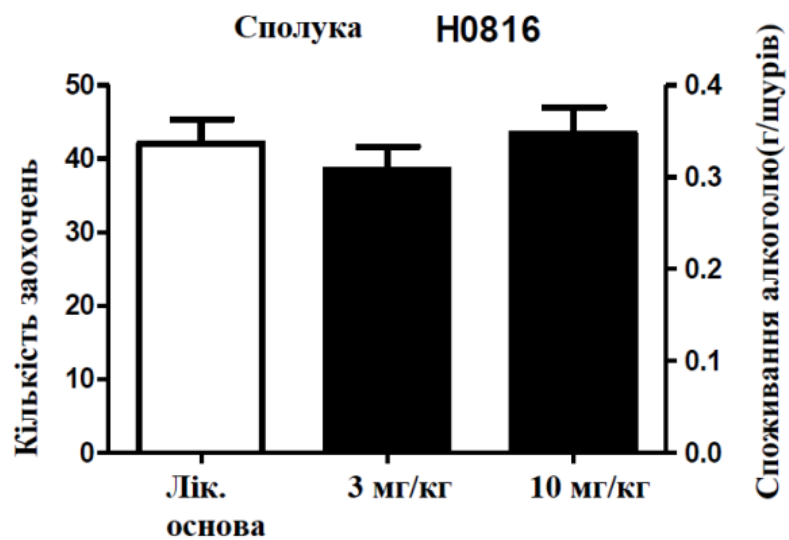
Фігура 8



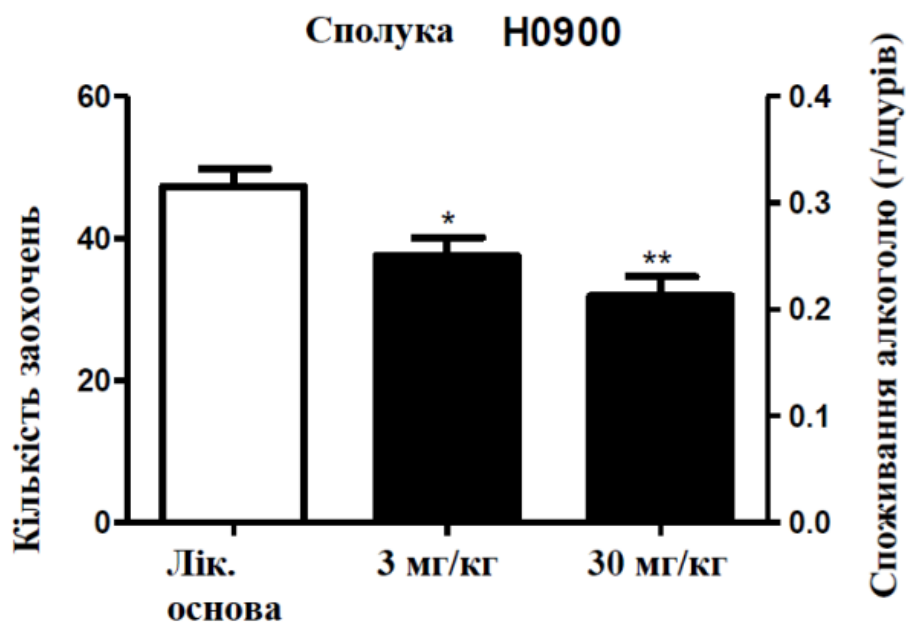
Фігура 9



Фігура 10



**Фігура 11**



**Фігура 12**

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601