



(19) **UA** (11) **77 814** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041210497, 03.07.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.01.2007

(30) Приоритет: 03.07.2002 US 10/189,146

(46) Дата публикации: 15.01.2007C07D 221/20  
20070101AFI20070115RMUA  
C07D 401/06  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 401/12  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 405/12  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 409/12  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 413/12  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 491/10  
20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:  
PCT/US2003/021348, 20030703

(72) Изобретатель:

Марзабади Мохамед, US,  
Джианг Ю, US,  
Лу Кай, US,  
Чен Чиен-Ан, US,  
Делеон Джон, US,  
Ветзел Джон, US,  
Андерсен Ким, US

(73) Патентовладелец:

Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИПЕРИДИНЫ КАК АНТАГОНИСТЫ МСН1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям, которые представляют собой селективные антагонисты рецепторов меланинконцентрирующего гормона-1 (МСН1). Изобретением предлагается фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Этим изобретением предлагается фармацевтическая композиция, изготовленная путем смешивания терапевтически эффективного количества соединения этого изобретения и фармацевтически приемлемого носителя. Этим изобретением далее предлагается способ изготовления фармацевтической композиции, который включает смешивание терапевтически эффективного количества соединения изобретения и фармацевтически приемлемого носителя. Этим изобретением также предлагается способ

снижения массы тела субъекта, который включает введение субъекту количества соединения изобретения, эффективной для уменьшения массы тела. Этим изобретением далее предлагается способ лечения субъекта, который страдает депрессией и/или тревожным состоянием, которое включает введение субъекту количества соединения изобретения, эффективного для лечения депрессии и/или тревожного состояния у субъекта. Этим изобретением далее предлагается способ лечения субъекта, который страдает мочевым расстройством.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **77 814** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE  
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20041210497 , 03.07.2003

(24) Effective date for property rights: 15.01.2007

(30) Priority: 03.07.2002 US 10/189,146

(46) Publication date: 15.01.2007C07D 221/20

20070101AFI20070115RMUA

C07D 401/06

20070101ALI20070115RMUA

C07D 401/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 405/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 409/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 413/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 491/10

20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:

PCT/US2003/021348, 20030703

(72) Inventor:

Marzabadi Mohammad, US,

Jiang Yu, US,

Lu Kai, US,

Chen Chien-An, US,

Deleon John, US,

Wetzel John, US,

Andersen Kim, US

(73) Proprietor:

H. LUNDBECK A/S, DK

(54) Spirocyclic piperidines as antagonists of MCH1 and use thereof

(57) Abstract:

This invention is directed to compounds that are selective antagonists for melanin concentrating hormone-1 (MCH1) receptors. The invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention provides a pharmaceutical composition made by combining a therapeutically effective amount of the compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention further provides a process for making a pharmaceutical composition comprising combining a therapeutically effective amount of the compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention also provides

a method of reducing the body mass of a subject, which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to reduce the body mass of the subject. This invention further provides a method of treating a subject suffering from depression and/or anxiety, which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to treat the subjects depression and/or anxiety. This invention further provides a method of treating a subject suffering from a urinary disorder.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 1, 15.01.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA  
77  
814  
C2

UA  
77  
814  
C2



(19) **UA** (11) **77 814** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
20041210497 , 03.07.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.01.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 03.07.2002 US 10/189,146

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (декларційного патенту): 15.01.2007C07D

221/20

20070101AFI20070115RMUA

C07D 401/06

20070101ALI20070115RMUA

C07D 401/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 405/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 409/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 413/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 491/10

20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:

PCT/US2003/021348, 20030703

(72) Винахідник(и):

Марзабаді Мохамед , US,

Джианг Ю , US,

Лу Кай , US,

Чен Чіен-Ан , US,

Делеон Джон , US,

Ветзел Джон , US,

Андерсен Кім , US

(73) Власник(и):

Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) СПІРОЦИКЛІЧНІ ПІПЕРИДИНИ ЯК АНТАГОНІСТИ МСН1 ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до сполук, які являють собою селективні антагоністи рецепторів меланінконцентрувального гормону-1 (МСН1). Винаходом пропонується фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу та фармацевтично прийнятний носій. Цим винаходом пропонується фармацевтична композиція, виготовлена шляхом змішування терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу та фармацевтично прийнятного носія. Цим винаходом далі пропонується спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування терапевтично

ефективної кількості сполуки винаходу та фармацевтично прийнятного носія. Цим винаходом також пропонується спосіб зниження маси тіла суб'єкта, який включає введення суб'єктові кількості сполуки винаходу, ефективної для зменшення маси тіла. Цим винаходом далі пропонується спосіб лікування суб'єкта, що страждає на депресію та/або тривожний стан, який включає введення суб'єктові кількості сполуки винаходу, ефективної для лікування депресії та/або тривожного стану у суб'єкта. Цим винаходом далі пропонується спосіб лікування суб'єкта, що страждає на сечовий розлад.

## Опис винаходу

Ця заявка подана з проханням про встановлення пріоритету [за заявкою США №10/189,145, поданої 3 липня 2002р.], зміст якої включено в цю заявку шляхом посилання.

У даній заявці приведені шляхом посилання різні публікації, у дужках зазначені автор і рік. Повну бібліографію стосовно цих посилань можна знайти наприкінці опису винаходу безпосередньо перед формулою винаходу.

Опис цих публікацій у їхньому повному обсязі включено в цю заявку для більш докладного опису стану сучасного рівня техніки у галузі, до якої відноситься даний винахід.

Меланін-концентрувальний гормон (MCH) є циклічним пептидом, що спочатку був виділений зі слизистої лосося (гольця) [Kawauchi et al., 1983]. Пептид, що складається з 17 амінокислот, викликав у риби агрегацію меланіну в меланофорах та інгібував вивільнення АКТГ, діючи як функціональний антагоніст  $\alpha$ -МСГ. У пацюків, мишей і людини МСН ссавців (19 амінокислот) високо консервативний, має 100% амінокислотну ідентичність, але його фізіологічна роль чітко не визначена. Повідомлялося, що МСН бере участь у різних процесах, включаючи харчування, водний баланс, енергетичний метаболізм, стан загального порушення ЦНС і уваги, пам'ять і когнітивні функції і психічні розлади [як огляд дивіться Baker, 1991, Baker, 1994, Nahon, 1994, Knigge et al., 1996]. Його роль у харчуванні або регуляції маси тіла була підтверджена в останній публікації [в журналі Nature (Qu et al., 1996)], у якій було показано, що МСН дуже сильно експресується в гіпоталамусі мишей ob/ob у порівнянні з мишами ob/+ та що голодування сприяло підвищенню мРНК МСН як у нормальних мишей, так і в мишей, що страждають на ожиріння, під час голодування. При введенні в бокові шлуночки МСН також стимулює прийом їжі у нормальних пацюків (Rossi et al., 1997).

Також повідомлялося, що МСН викликає функціональний антагонізм поведінкових ефектів  $\alpha$ -МСГ [Miller et al., 1993, Gonzalez et al., 1996, Sanchez et al., 1997]; крім того, було показано, що стрес збільшує рівні мРНК ПОМК поряд зі зменшенням рівнів мРНК препроМСН попередника МСН (ppMCH) [Presse et al., 1992]. Таким чином, МСН може служити інтегративним нейропептидом, залученим до стресових реакцій, а також до регуляції харчування і сексуальної активності [Baker, 1991, Knigge et al., 1996].

Вважають, що біологічні ефекти МСН викликаються за допомогою специфічних рецепторів. Повідомлялося, що ліганд, мічений тритієм ( $^3\text{H}$ -МСН), має специфічне зв'язування у відношенні мембран мозку, але був невідповідним для аналізу насичування, тому ні афінність, ні  $V_{\max}$  не були визначені [Drozdz and Eberle, 1995]. Введення радіоактивного йоду в 13 положенні тирозину приводить до істотного зниження біологічної активності ліганду [дивіться Drozdz and Eberle, 1995]. Навпроти, введення радіоактивного йоду в аналог МСН [Phe<sup>13</sup>, Tyr<sup>19</sup>]-МСН дало позитивний результат (Drozdz et al., 1995); ліганд залишився біологічно активним і мав специфічне зв'язування з різноманітними клітинними лініями, включаючи меланому миші (B16-F1, G4F і G4F-7), клітини PC12 і COS. Для клітин G4F-7,  $K_D=0,118\text{нМ}$  і  $V_{\max} \sim 1100\text{сайтів/клітину}$ . Важливо, що зв'язування не інгібувалось  $\alpha$ -МСГ, але слабо інгібувалось ANF пацюка ( $K_i=116\text{нМ}$  у порівнянні з  $12\text{нМ}$  природного МСН) [Drozdz et al., 1995]. Недавно було описано специфічне зв'язування МСН у трансформованих кератиноцитах [Burgaud et al., 1997] і в клітинах меланоми [Drozdz et al., 1998], у результаті дослідження фотозшиванням було зроблено припущення про те, що рецептором є мембранний білок із середньою молекулярною масою 45-50кД, який можна порівняти з діапазоном молекулярної маси суперродини рецепторів GPCR. Дотепер не проводилися радіоавтографічні дослідження локалізації рецептора МСН за допомогою цього ліганду.

Локалізація і біологічна активність пептиду МСН наводить на думку, що модуляція активності рецептора МСН може бути ефективною для багатьох терапевтичних використань. Для можливого клінічного використання самою описаною є роль МСН у харчуванні. МСН експресується в бічній частині гіпоталамуса, ділянці мозку, залученій до регуляції спраги і голоду [Grillon et al., 1997]; останнім часом було показано, що орексини А і В, що є сильними орексигенними агентами, дуже схожі за розташуванням з МСН у бічній частині гіпоталамуса [Sakurai et al., 1998]. Рівні мРНК МСН у цій ділянці мозку збільшуються в пацюків після 24 годин відсутності харчування [Herve i Fellman, 1997]; після ін'єкції інсуліну спостерігали значне збільшення відносної кількості й інтенсивності фарбування імунореактивного МСН перикаріону і волокон поряд зі значним збільшенням рівня мРНК МСН [Bahjaoui-Bouhaddi et al., 1994].

Зі здатністю МСН стимулювати потребу в їжі у пацюків [Rossi et al., 1997] узгоджується спостереження, що рівні мРНК МСН у гіпоталамусі миші ob/ob, що страждає на ожиріння, регулювалися на підвищення [Qu et al., 1996] і знижувалися в гіпоталамусі пацюків, які одержували лептин, позитивний вплив якого на прийом їжі й масу тіла також був [описаний (Sahu, 1998)]. МСН можливо діє як функціональний антагоніст меланокортинової системи у випадку його впливу на прийом їжі та на гормональну секрецію НРА (гіпоталамо-гіпофізано-адrenalова система) [Ludwig et al., 1998]. Усі ці дані наводять на думку щодо ролі ендогенного МСН у регуляції енергетичного балансу та відповіді на стрес і дають підставу для розвитку специфічних сполук, які діють на рецептори МСН, для використання при лікуванні ожиріння і пов'язаних зі стресами розладів.

В усіх видах досліджень, проведених дотепер, головна частина нейронів групи клітин МСН має в значній мірі постійну локалізацію в ділянках бічної частини гіпоталамуса і субталамуса, де вони розташовуються, і може бути частиною деяких, так званих "екстрапірамідних" рухових ділянок. До них відносяться основні стриато- і палідофугальні шляхи, що включають таламус і кору головного мозку, гіпоталамічні ділянки і реципрокні зв'язки із субталамічним ядром, чорною субстанцією і центрами середнього мозку [Bittencourt et al., 1992]. За своєю локалізацією групи клітин МСН ймовірно можуть бути мостом або механізмом для встановлення зв'язку гіпоталамічної вісцеральної активності з відповідною і погодженою руховою активністю. Клінічно це може мати

деяке значення при розгляді можливості залучення цієї системи МСН у рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона і хорея Гентінгтона, у які, як відомо, залучені екстрапірамідні ділянки.

Дослідження зв'язування генів у людини показали, що автентичний локус МСН, розташований на 12 хромосомі (12q23-24), і варіантний локус МСН, розташований на 5 хромосомі (5q12-13) [Peduteur et al., 1994]. Локус 12q23-24 збігається з локусом, щодо якого на генетичній карті показана аутомно-домінантна церебеларна атаксія II типу (SCA2) [Auburger et al., 1992, Twells et al., 1992]. Це захворювання полягає в нейродегенеративних розладах, включаючи олівопонтocereбеларну атрофію.

Більш того, ген хвороби Дар'є на генетичній карті розташований у локусі 12q23-24 [Craddock et al., 1993]. Хвороба Дар'є характеризується патологічною адгезією кератиноцитів I і, у деяких родинах, психічними захворюваннями. Маючи на увазі функціональні та нейроанатомічні особливості МСН нервової системи головного мозку пацюка і людини, ген МСН може бути прекрасним рішенням у випадку захворювань SCA2 або Дар'є. Цікаво, що в даному локусі на генетичній карті розташовані захворювання високого соціального значення. Дійсно, використовуючи дослідження зв'язування генів, ген, відповідальний за хронічну або гостру форми спінальних м'язових атрофій, був співвіднесений із хромосоною 5q12-13 [Melki et al., 1990, Westbrook et al., 1992]. Крім того, незалежний ряд свідчень підтвердив перебування головного локусу шизофренії на хромосомі 5q11,2-13,3 [Sherrington et al., 1988, Bassett et al., 1988, Gilliam et al., 1989]. На підставі вищевказаних досліджень було припущено, що МСН може відігравати роль у нейродегенеративних захворюваннях і емоційних розладах.

Припускають, що додатковим терапевтичним застосуванням сполук, пов'язаних з МСН, є ефекти МСН, що спостерігаються в інших біологічних системах. Наприклад, МСН може регулювати репродуктивні функції у самців і самок пацюків. Транскрипти МСН і пептиди МСН були виявлені в ембріональних клітинах яєчок дорослих пацюків, що дало припущення про те, що МСН може брати участь у відновленні стовбурних клітин і/або диференціації ранніх сперматоцитів [Hervieu et al., 1996]. Ін'єкція МСН безпосередньо в середину предзорову ділянку (MPOA) або вентромедіальне ядро (VMN) стимулювало сексуальну активність самок пацюків [Gonzalez et al., 1996]. У пацюків з вилученими яєчниками, яким вводили естрадіол, МСН стимулювали вивільнення лютеїнузального гормону (LH), тоді як анти-МСН антисироватка інгібувала вивільнення LH [Gonzalez et al., 1997]. Зона інцрта, що містить велику популяцію тіл клітин МСН, спочатку була ідентифікована як регуляторний сайт передовуляційного збільшення LH [MacKenzie et al., 1984].

Повідомлялося, що МСН впливає на вивільнення пітуїтарних гормонів, включаючи АСТН і окситоцин. Аналоги МСН також можуть використовуватися при лікуванні епілепсії. На моделі епілептичних випадків, викликаних PTZ, ін'єкція МСН до початку випадку запобігала активності судорожного випадку, як у пацюків, так і у морських свинок, що означало, що нейрони, що містять МСН, можуть брати участь у нейрональному ланцюзі, що лежить в основі випадку, викликаного PTZ [Knigge and Wagner, 1997]. Також були зроблені спостереження про те, що МСН впливає на поведінкові зв'язки когнітивних функцій. Введення МСН прискорює вгасання реакції пасивного уникнення в пацюків [McBride et al., 1994], що збільшує можливість того, що антагоністи рецептора МСН можуть мати корисний вплив на механізми збереження в пам'яті та/або утримування в пам'яті. Можлива роль МСН у модуляції або сприйнятті болю підтримується щільною іннервацією періакведуктальної сірої речовини (PAG) МСН-позитивними волокнами. Нарешті, МСН може брати участь у регуляції споживання рідини. ICV інфузія МСН бадьорій вівці давала діуретичні, натрійуретичні і калійуретичні зміни у відповідь на збільшення об'єму плазми [Parkes, 1996]. Разом з анатомічними даними про присутність МСН в ділянках мозку, що регулюють гомеостаз рідини, результати показали, що МСН може бути важливим пептидом, залученим у центральний контроль гомеостазу рідини у ссавців.

Недавно була опублікована інформація про ідентифікацію рецептора МСН, пов'язаного з G-білком [Chambers et al., 1999, Saito et al., 1999]. Ці групи ідентифікували МСН як ендогенний ліганд у відношенні людського рецептора-сироти SLC-1, пов'язаного з G-білком [Lakaye et al., 1998]. Повідомлялося, що гомологічний йому рецептор у пацюка (який зараз називають "МСН-1") локалізований в ділянках головного мозку пацюка, пов'язаних з харчовою поведінкою (наприклад, дорсомедіальний і вентромедіальний гіпоталамус). Зв'язок між МСН-1 і впливом МСН на харчову поведінку був підсилений останніми даними, отриманими на мишах з подавленим МСН-1. Двома групами незалежно було показано [Marsh et al, 2002, Chen et al, 2002], що задане руйнування гена рецептора МСН-1 (нокаут МСН-1) у мишей, приводило до того, що тварини страждали на гіперфагію, але були худими і мали знижену масу тіла, у порівнянні з диким типом того ж приплоду. Зниження маси тіла зв'язували з підвищенням метаболізму. У кожній групі було показано, що миші з нокаутом МСН-1 стійкі до ожиріння, викликаному режимом харчування, і що вони мають ту ж масу, що і миші того ж приплоду, які знаходяться на звичайному режимі харчування.

Нарешті, у літературі були описані синтетичні антагоністи рецептора МСН-1. [Bednarek et al. (2002)] описали синтез високоафінних пептидних антагоністів МСН-1. Більш того, низькомолекулярні антагоністи МСН-1 були описані [Takekawa et al. (Takekawa et al., 2002)]. Ця сполука, T-226296, має високу афінність у відношенні рецептора МСН-1 (~5-9нМ для МСН-1 пацюка і людини), і, як був показано, інгібує прийом їжі, викликаний інтрацеребровентрикулярним введенням МСН. Ці дані підтверджують стратегію використання антагоніста рецептора МСН-1 для лікування ожиріння.

Крім того, у власних дослідженнях заявників були випробувані антагоністи МСН1 на декількох тваринних моделях, добре відомих як моделі, що прогнозують ефективність сполук у людини [Borowsky, et al., Nature Medicine 2003]. Ці експерименти показують, що антагоністи МСН1 ефективні для лікування ожиріння, депресії, тривожного стану, а також сечових розладів.

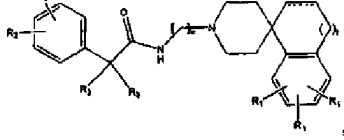
Тут ми повідомляємо про синтез вторинних аміноанілінових піперидинів, що зв'язуються з клональним рецептором меланін-концентрувального гормону-1 (MCH1) людини. Крім того, ці сполуки селективно зв'язуються з

рецептором МСН-1 у порівнянні з іншим клональним рецептором, зв'язаним з G-білком. Описується спроможність інгібувати активацію клонального рецептора, що визначено шляхом аналізів *in vitro*.

Більш того, сполуки за цим винаходом також можуть використовуватися при лікуванні патологічних станів, опосередкованих інактивацією рецепторів МСН-1, таких як розлади харчування (ожиріння, булімія і нейрогенна булімія), сексуальні/репродуктивні розлади, депресія, тривожний стан, депресія з тривожним станом, епілептичні припадки, підвищений кров'яний тиск, геморагічний інсульт, застійна серцева недостатність, порушення сну або будь-які стани, при яких може бути ефективний антагонізм до рецептора МСН1.

До того ж, сполуки за цим винаходом можуть бути ефективними для зниження маси тіла суб'єкта. Крім того, сполуки за цим винаходом можуть використовуватися при лікуванні сечових розладів.

Цим винаходом пропонуються сполуки, що мають структуру:



де  $\text{---}$  являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CHCH}-$ ;

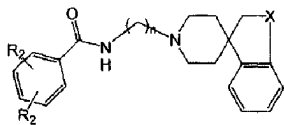
де  $t$  являє собою 0 або 1, та де циклічне кільце, що містить  $t$ , складається з 5 або 6 членів; де  $n$  являє собою ціле число від 1 до 6 включно;

де кожний  $R_1$  та  $R_2$  являють собою незалежно  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ;  $\text{C}_{1-7}$  алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил або гетероарил;

де кожний  $R_3$  являє собою незалежно  $-\text{H}$ ;  $\text{C}_{1-6}$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом; арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{R}_2$ ,  $\text{C}_{1-7}$  алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси або гетероарилом; та

де дві складові  $R_3$ , узяті разом, можуть утворювати  $\text{C}_3-\text{C}_6$  циклоалкіл; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Цим винаходом пропонуються далі сполуки, що мають структуру:



де кожний  $R_2$  являє собою незалежно  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{CN}$  або  $\text{C}_{1-7}$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом; де  $X$  являє собою  $\text{CH}_2$  або  $\text{O}$ ;

де  $n$  являє собою ціле число від 1 до 6 включно.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість будь-якої сполуки винаходу.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, виготовлена шляхом змішування будь-якої сполуки, описаної вище, з фармацевтично прийнятним носієм.

Ілюстрацією винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування будь-якої сполуки винаходу та фармацевтично прийнятного носія.

Ілюстрацією винаходу є спосіб синтезу для виготовлення будь-якої сполуки винаходу.

Прикладом винаходу є спосіб лікування розладу, опосередкованого рецептором МСН1 у суб'єкта, якому це необхідно, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки або фармацевтичної композиції винаходу та фармацевтично прийнятного носія.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість становить між приблизно 0,03 та приблизно 300мг.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою депресію. В одному варіанті здійснення розлад являє собою тривожний стан. В одному варіанті здійснення винаходу розлад являє собою ожиріння. В одному варіанті здійснення винаходу розлад являє собою нетримання сечі.

Один варіант здійснення винаходу являє собою спосіб лікування суб'єкта, який страждає від розладу, який обирається з депресії, тривожного стану, ожиріння або нетримання сечі у суб'єкта, якому це потрібно, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

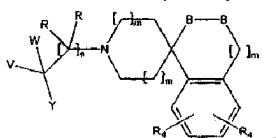
В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість становить між приблизно 0,03 та приблизно 300мг.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою депресію.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою тривожний стан. В одному варіанті здійснення винаходу розлад являє собою ожиріння. В одному варіанті здійснення винаходу розлад являє собою нетримання сечі.

Докладний опис винаходу

Винаходом пропонуються сполуки, що мають структуру:



де кожний  $V$  являє собою незалежно  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$  або  $\text{NH}$  за умови, що якщо один  $V$  являє собою  $\text{O}$  або  $\text{NH}$ , тоді

інший В являє собою CH<sub>2</sub>;

де V являє собою водень, арил, фенокси або гетероарил, де арил, фенокси або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -ZR<sub>3</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>, арилом, фенокси або гетероарилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенілом або алкінілом з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілом, монофторциклоалкілом, поліфторциклоалкілом або циклоалкенілом;

де W являє собою водень, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -ZR<sub>3</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>, арилом, гетероарилом, фенокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом;

де Y являє собою водень, =O (кисень карбонілу), OR<sub>3</sub>, =NNHV, =NN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZC(R<sub>3</sub>)<sub>3</sub> або -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub> за умови, що якщо Y являє собою =O (кисень карбонілу), =NNHV або =NN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, тоді W не існує;

де Z являє собою CO; CS; SO<sub>2</sub> або може бути відсутнім;

де кожний R являє собою незалежно -H, -F, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -OCOR<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub>, або -N(R<sub>3</sub>)COR<sub>3</sub>, -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно -H, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN;

де кожний R<sub>3</sub> являє собою незалежно -H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл, монофторциклоалкіл, поліфторциклоалкіл або циклоалкеніл, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COR<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OCOR<sub>2</sub>, -OR<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)COR<sub>2</sub>, -CON(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси, бензілом або гетероарилом, де арил, фенокси, бензил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілом, монофторциклоалкілом, поліфторциклоалкілом або циклоалкенілом;

де кожний R<sub>4</sub> являє собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил, гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенілом або алкінілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, або коли дві групи R<sub>4</sub> є суміжними одна до одної, то вони утворюють метилендіокси-зв'язок;

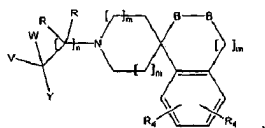
де кожний m являє собою незалежно ціле число від 0 до 1 включно;

де n являє собою ціле число від 0 до 6 включно;

де q являє собою ціле число від 1 до 3 включно;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Цим винаходом також пропонуються сполуки, що мають структуру:



де кожний V являє собою незалежно CO, O або NH, за умови, якщо один В являє собою або O або NH, тоді інший В являє собою CO, та за умови, якщо один В являє собою CO, тоді інший В являє собою O або NH;

де V являє собою водень, арил, фенокси або гетероарил, де арил, фенокси або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -ZR<sub>3</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>, арилом, фенокси або гетероарилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенілом або алкінілом з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілом, монофторциклоалкілом, поліфторциклоалкілом або циклоалкенілом;

де W являє собою водень, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -ZR<sub>3</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>, арилом, гетероарилом, фенокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом;

де Y являє собою водень, =O (кисень карбонілу), OR<sub>3</sub>, =NNHV, -NN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZC(R<sub>3</sub>)<sub>3</sub> або -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, за умови, якщо Y являє собою =O (кисень карбонілу), =NNHV або =NN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, тоді W не існує;

де Z являє собою CO; CS; SO<sub>2</sub> або може бути відсутнім;

де кожний R являє собою незалежно -H, -F, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -OCOR<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub> або -N(R<sub>3</sub>)COR<sub>3</sub>, -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно -H, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил або гетероарил,

де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN;

де кожний R<sub>3</sub> являє собою незалежно -H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл, монофторциклоалкіл, поліфторциклоалкіл або циклоалкеніл, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COR<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OCOR<sub>2</sub>, -OR<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)COR<sub>2</sub>, -CON(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси, бензилом або гетероарилом, де арил, фенокси, бензил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілом, монофторциклоалкілом, поліфторциклоалкілом або циклоалкенілом;

де кожний R<sub>4</sub> являє собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил, гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенілом або алкінілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, або коли дві групи R<sub>4</sub> є суміжними одна до одної, тоді вони утворюють метилендіокси-зв'язок;

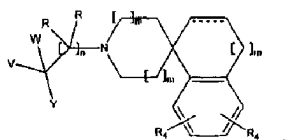
де кожний m являє собою незалежно ціле число від 0 до 1 включно;

де n являє собою ціле число від 0 до 6 включно;

де q являє собою ціле число від 1 до 3 включно;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Цим винаходом також пропонуються сполуки, що мають структуру:



де зв'язок      вказує на одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

де V являє собою водень, арил, фенокси або гетероарил, де арил, фенокси або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -ZR<sub>3</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>, арилом, фенокси або гетероарилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенілом або алкінілом з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілом, монофторциклоалкілом, поліфторциклоалкілом або циклоалкенілом;

де W являє собою водень, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -ZR<sub>3</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SR<sub>3</sub>, арилом, гетероарилом, фенокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом;

де Y являє собою водень, =O (кисень карбонілу), OR<sub>3</sub>, =NNHV, =NN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZC(R<sub>3</sub>)<sub>3</sub> або -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, за умови, що якщо Y являє собою =O (кисень карбонілу), =NNHV або =NN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, тоді W не існує;

де Z являє собою CO; CS; SO<sub>2</sub> або може бути відсутнім;

де кожний R являє собою незалежно -H, -F, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом, -N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -OCOR<sub>3</sub>, -OR<sub>3</sub> або -N(R<sub>3</sub>), -COR<sub>3</sub>, -CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно -H, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN;

де кожний R<sub>3</sub> являє собою незалежно -H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкеніл або алкініл з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл, монофторциклоалкіл, поліфторциклоалкіл або циклоалкеніл, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COR<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OCOR<sub>2</sub>, -OR<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)COR<sub>2</sub>, -CON(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси, бензилом або гетероарилом, де арил, фенокси, бензил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілом, монофторциклоалкілом, поліфторциклоалкілом або циклоалкенілом;

де кожний R<sub>4</sub> являє собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил, гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенілом або алкінілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, або коли дві групи R<sub>4</sub> є суміжними одна до одної, тоді вони утворюють метилендіокси-зв'язок;

де кожний m являє собою незалежно ціле число від 0 до 1 включно;

де n являє собою ціле число від 0 до 6 включно;

де q являє собою ціле число від 1 до 3 включно;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному варіанті здійснення V являє собою водень, арил, фенокси або гетероарил, де арил, фенокси або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I;

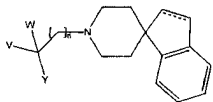
де W являє собою водень, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I;

де Y являє собою водень, =O (кисень карбонілу), -ZOR<sub>3</sub>, -OZR<sub>3</sub>, -ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub>, -N(R<sub>3</sub>)ZC(R<sub>3</sub>)<sub>3</sub> або -N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

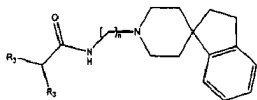
де кожний R являє собою незалежно -H, -F, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом;

де кожний R<sub>4</sub> являє собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом.

В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

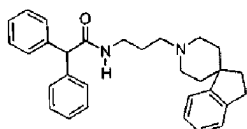


В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

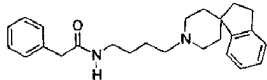


де кожний R<sub>3</sub> являє собою незалежно -H, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси, бензилом або гетероарилом, де арил, фенокси, бензил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом, монофторалкілом або поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом.

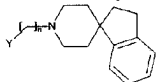
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

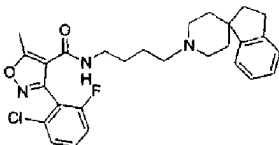


В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

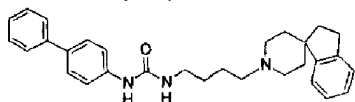


де Y являє собою -N(R<sub>3</sub>)ZR<sub>3</sub> або N(R<sub>3</sub>)ZN(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

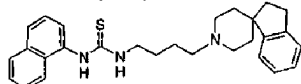
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



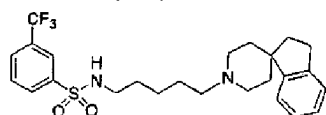
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



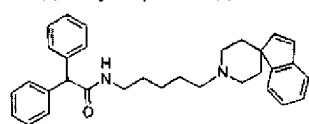
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



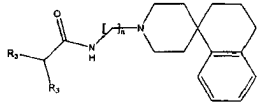
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



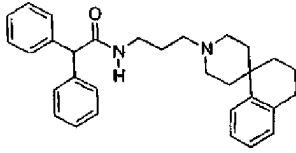
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

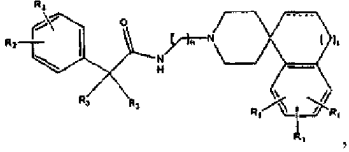


5 В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



10

Цим винаходом далі пропонуються сполуки, що мають структуру:



15

де  $\text{---}$  являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  або  $-\text{CHCH}-$ ;

20 де  $t$  являє собою 0 або 1, та де циклічне кільце, що містить  $t$ , складається з 5 або 6 членів;

де  $n$  являє собою ціле число від 1 до 6 включно;

де кожний  $R_1$  та  $R_2$  являють собою незалежно  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ;  $\text{C}_{1-\text{C}_7}$  алкіл, монофторалкіл або поліфторалкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил або гетероарил;

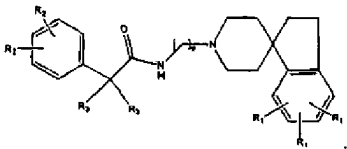
25 де кожний  $R_3$  являє собою незалежно  $-\text{H}$ ;  $\text{C}_{1-\text{C}_6}$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом; арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{R}_2$ ,  $\text{C}_{1-\text{C}_7}$  алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси або гетероариллом;

та де дві складові  $R_3$ , узяті разом, можуть утворити  $\text{C}_3-\text{C}_6$  циклоалкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

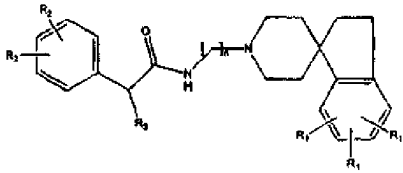
В одному варіанті здійснення вищевказаного винаходу сполука має структуру:

30



35

В одному варіанті здійснення вищевказаного винаходу сполука має структуру:

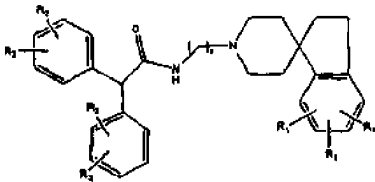


40

де  $R_3$  являє собою  $\text{C}_{1-\text{C}_6}$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом або арил, де арил необов'язково заміщений одним або більше  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{R}_2$ ,  $\text{C}_{1-\text{C}_7}$  алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси або гетероариллом.

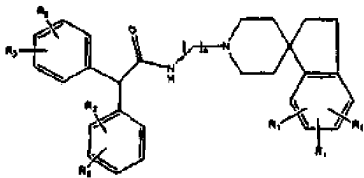
45

У подальшому варіанті здійснення вищевказаного винаходу сполука має структуру:



50

У подальшому варіанті здійснення вищевказаного винаходу сполука має структуру:

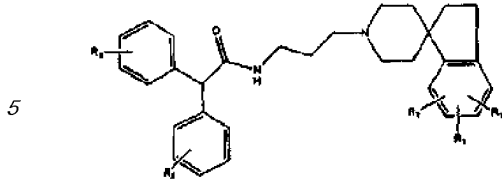


55

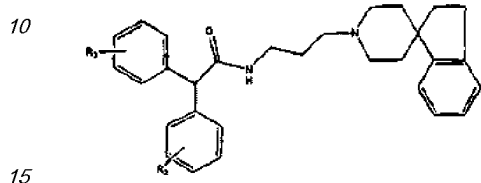
60

де кожний  $R_1$  та  $R_2$  являють собою незалежно  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ;  $\text{C}_{1-\text{C}_7}$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил або гетероарил. В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

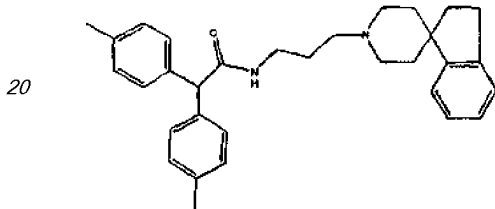
65



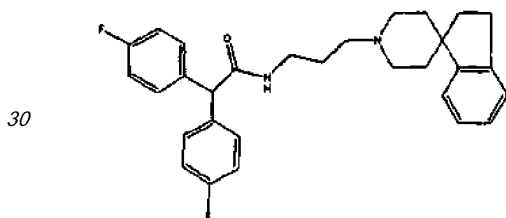
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



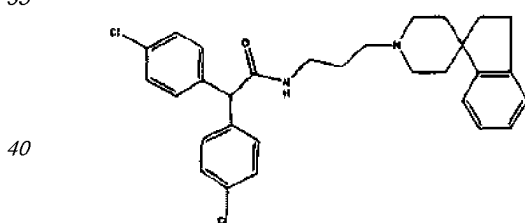
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



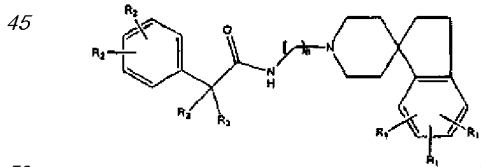
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



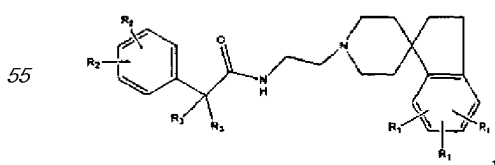
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



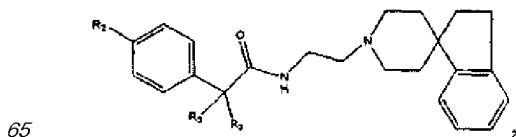
У ще іншому варіанті здійснення вищеприданого винаходу сполука має структуру.



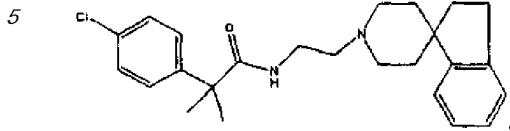
де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом.  
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



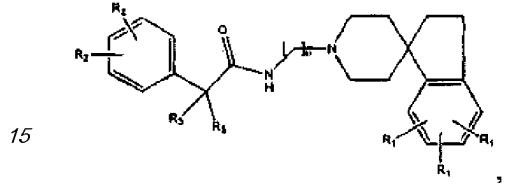
де кожний R<sub>3</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом. В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



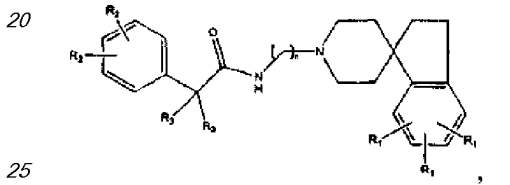
де кожний  $R_1$  являє собою F, Cl, Br або  $C_1$ - $C_3$  алкіл, та де кожний  $R_3$  являє собою незалежно H або  $C_1$ - $C_7$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом. Сполука, що має структуру:



10 У ще іншому варіанті здійснення винаходу сполука, що має структуру:

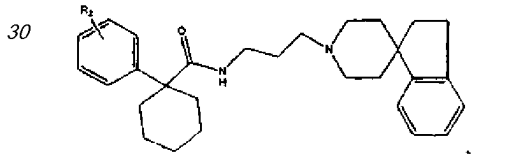


де дві складові  $R_3$ , узяті разом, утворюють  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл. В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



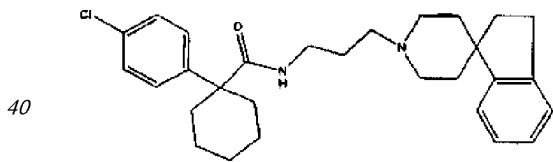
де дві складові  $R_3$ , узяті разом, утворюють  $C_4$ - $C_6$  циклоалкіл; де кожний  $R_1$  та  $R_2$  являють собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I; або  $C_1$ - $C_7$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом.

В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

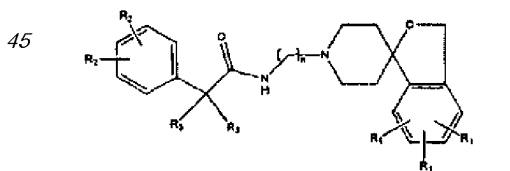


де  $R_2$  являє собою -H, -F, -Cl, -Br, -I.

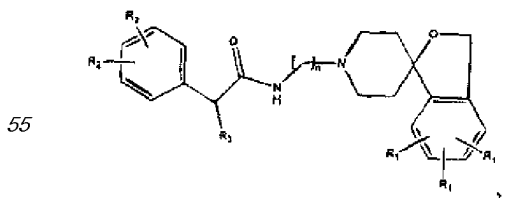
Сполука, що має структуру:



В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



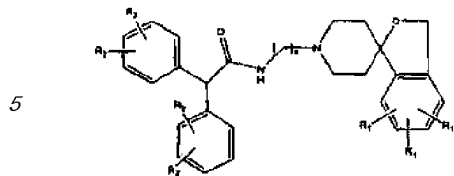
де  $R_3$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом або арил, де арил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, - $R_2$ ,  $C_1$ - $C_7$  алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси або гетероариллом.

В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

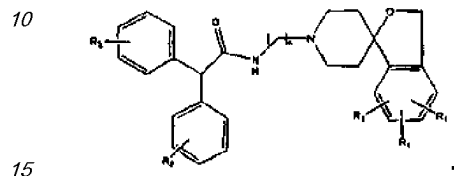
65

UA 77814 C2

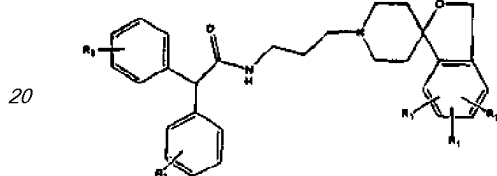
UA 77814 C2



В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

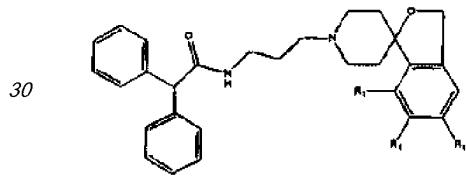


В одному варіанті здійснення сполука має структуру:

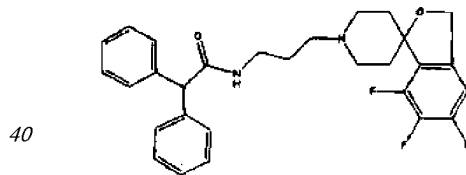


25 де кожний R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> являють собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом.

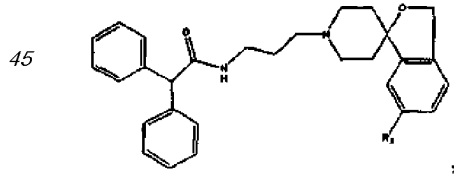
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



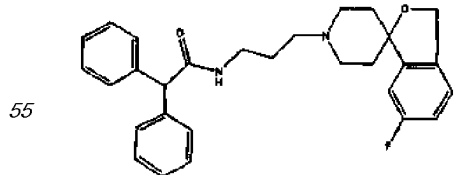
35 де кожний R<sub>3</sub> являє собою незалежно -F, -Cl, -Br, -I або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом. Сполука, що має структуру:



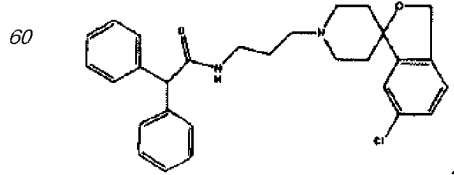
В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



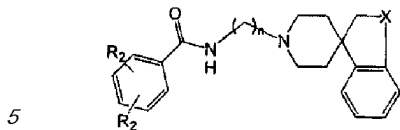
50 де R<sub>j</sub> являє собою F, Cl, Br, I або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом. Сполука, що має структуру:



Сполука, що має структуру:

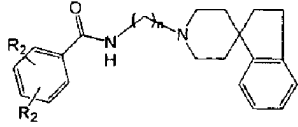


65 Цим винаходом також пропонуються сполуки, що мають структуру:



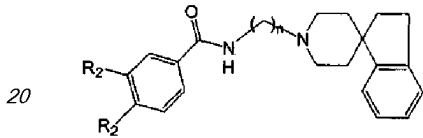
де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно H, F, Cl, Br, CN або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом;  
де X являє собою CH<sub>2</sub> або O; та  
де n являє собою ціле число від 1 до 6 включно.

10 В одному варіанті здійснення вищезазначеного винаходу сполука має структуру:



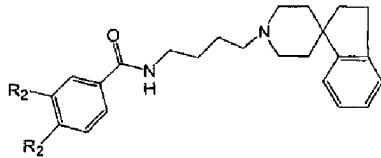
15 де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно H, F, Cl або Br.

В одному варіанті здійснення вищезазначеного винаходу сполука має структуру:



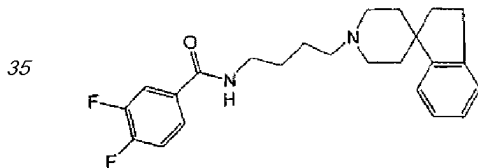
де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно H, F, Cl або Br, та  
де n являє собою ціле число від 3 до 6 включно.

25 В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



де кожний R<sub>2</sub> являє собою F, Cl або Br.

В одному варіанті здійснення сполука має структуру:



40 Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість будь-якої сполуки винаходу.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, виготовлена шляхом змішування будь-якої сполуки, описаної вище, та фармацевтично прийнятного носія.

45 Ілюстрацією винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування будь-якої сполуки винаходу та фармацевтично прийнятного носія.

Ілюстрацією винаходу є спосіб синтезу для виготовлення будь-якої сполуки винаходу.

Прикладом винаходу є спосіб лікування розладу, опосередкованого рецептором MCH1, у суб'єкта, якому це необхідно, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки або фармацевтичної композиції винаходу та фармацевтично прийнятного носія.

50 В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 0,03 до приблизно 300мг.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою депресію. В одному варіанті здійснення розлад являє собою тривожний стан.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою ожиріння.

55 В одному варіанті здійснення розлад являє собою нетримання сечі.

Один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта, який страждає на розлад, вибраний з депресії, тривожного стану, ожиріння та нетримання сечі у суб'єкта, якому це необхідно, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 0,03 до приблизно 300 мг.

60 В одному варіанті здійснення розлад являє собою депресію.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою тривожний стан.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою ожиріння.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою нетримання сечі.

65 Як застосовується в описаних вище винаходах, термін "гетероарил" позначає п'яти-і шестичленні ненасичені кільця, що можуть містити один або більше атомів кисню, сірки або азоту. Приклади гетероарильних груп

включають, проте не обмежуються лише ними, карбазол, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл та триазиніл.

Крім того, використовуваний тут термін "гетероарил" позначає сконденсовані біциклічні кільцеві системи, що можуть містити один або декілька гетероатомів, таких як кисень, сірка й азот. До прикладів таких гетероарильних груп належать, але не обмежуються тільки ними, індолізініл, індоліл, ізоіндоліл, бензо[b]фураніл, бензо[b]тіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, пуриніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензо[b]тіазоліл, імідазо[2,1-b]тіазоліл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, хінолініл, ізохінолініл, фталімідил та 2,1,3-бензотіазоліл.

Термін "гетероарил" також включає ті хімічні складові, згадані вище, які можуть бути заміщені одним або більше з наступного: -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> монофторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> поліфторалкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкінілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> монофторциклоалкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> поліфторциклоалкілом, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкенілом.

Термін "гетероарил" далі включає N-оксиди тих хімічних складових, які перелічені вище, що включають принаймні один атом азоту.

У цьому винаході термін "арил" позначає феніл або нафтил.

У подальшому варіанті здійснення вищезгаданого винаходу сполука є енантімерно та діастереімерно чистою.

В іншому варіанті здійснення сполука є енантімерно або діастереімерно чистою.

В одному варіанті здійснення сполука являє собою (+)-енантімер.

В одному варіанті здійснення сполука являє собою (-)-енантімер.

Даний винахід відноситься до кожного чистого стереоізомера будь-якої сполуки, описаної тут. Такі стереоізомери можуть включати енантімери, діастереомери або E або Z алкенові або імінові ізомери. Винахід також відноситься до стереоізомерних сумішей, включаючи рацемічні суміші, діастереоізомерні суміші або E/Z ізомерні суміші. Стереоізомери можуть бути синтезовані в чистому виді [Nogradi, M.; Stereo selective Synthesis. (1987) VCH Editor Ebel, H. та Asymmetric Synthesis. Volumes 3 В 5, (1983) Academic Press, Editor Morrison, J.] або вони можуть бути виділені за будь-яким з численних способів, таких як кристалізація і методи хроматографії [Jaques, J.; Collet, A.; Wilen, S.; Enantiomer, Racemates, and Resolutions. 1981. John Wiley and Sons and Asymmetric Synthesis, Vol.2, 1983, Academic Press, Editor Morrison, J.]

Крім того, сполуки за цим винаходом можуть бути отримані у виді енантімерів, діастереомерів, ізомерів або дві або декілька сполук можуть існувати у виді рацемічної або діастереомерної суміші.

Сполуки за цим винаходом є переважно на 80% чистими, більш переважно на 90% чистими і найбільш переважно на 95% чистими. До цього винаходу відносяться фармацевтично прийнятні солі та комплекси усіх сполук, описаних тут. Кислоти і основи, з яких одержують ці солі, включають, але не обмежуються тільки ними, перелічені тут кислоти і основи. Кислоти включають, але не обмежуються тільки ними, наступні неорганічні кислоти: хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту і борну кислоту. Кислоти включають, але не обмежуються тільки ними, наступні органічні кислоти: оцтову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, лимонну кислоту, метансульфонову кислоту, бензойну кислоту, гліколеву кислоту, молочну кислоту і мигдалеву кислоту. Основи включають, але не обмежуються тільки ними, амоній, метиламін, етиламін, пропіламін, диметиламін, діетиламін, триметиламін, триетиламін, етилендіамін, гідроксietiламін, морфолін, піперазин і гуанідин. Цей винахід також відноситься до гідратів і поліморфів усіх описаних тут сполук.

В обсяг цього винаходу входять проліки сполук даного винаходу. Звичайно такими проліками являються функціональні похідні сполук за цим винаходом, які легко перетворюються *in vivo* на необхідну сполуку. Таким чином, у цьому винаході термін "введення" охоплює лікування різних описаних станів конкретно описаною сполукою або сполукою, яка може бути конкретно не описаною, але яка перетвориться на конкретну сполуку *in vivo* після введення пацієнту. Звичайні способи вибору й одержання придатних пролікових похідних описані, [наприклад, у Design of Prodrugs, ed. Bungeard, Elsevier, 1985].

Цей винахід далі відноситься до метаболітів сполук за цим винаходом. Метаболіти включають активні типи сполук, одержувані при введенні сполук за цим винаходом в біологічне середовище.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість будь-якої сполуки винаходу.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, виготовлена шляхом змішування будь-якої сполуки, описаної вище, та фармацевтично прийняттого носія.

Ілюстрацією винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування будь-якої сполуки винаходу та фармацевтично прийняттого носія.

Твердий носій може містити одну або декілька речовин, що можуть діяти як ендogenous носії (наприклад, поживні речовини або поживні мікроелементи), ароматизатори, змашувальні агенти, солюбілізатори, суспендувальні агенти, наповнювачі, ковзні агенти, ущільнювальні добавки, зв'язувальні агенти або дезінтегратори таблеток; ним також може бути інкапсулювальний матеріал. У порошках носії є дрібнодисперговою твердою речовиною, що знаходиться в суміші з дрібнодиспергованим активним інгредієнтом. У таблетках активний інгредієнт змішаний з носієм, який має необхідні властивості щодо пресування, у придатних пропорціях і спресований до потрібної форми та розміру. Порошки і таблетки переважно містять до 99% активного інгредієнта. Придатні тверді носії містять, наприклад, фосфат кальцію, стеарат

магнію, тальк, сахари, лактозу, декстрин, крохмаль, желатин, целюлозу, полівінілпіролідин, віск з низькою температурою плавлення та іонно-обмінні полімери.

Рідкі носії використовуються для одержання розчинів, суспензій, емульсій, сиропів, еліксирів і герметичних композицій. Активний інгредієнт може бути розчинений або суспендований у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому як вода, органічний розчинник, їх суміш або фармацевтично прийнятні олії або жири. Рідкий носій може містити інші придатні фармацевтичні добавки, такі як солюбілізатори, емульгатори, буфери, консерванти, підсолоджувачі, ароматизатори, суспендувальні агенти, загусники, барвники, регулятори в'язкості, стабілізатори або осморегулятори. Придатні приклади рідких носіїв для перорального та парентерального введення включають воду (яка частково містить добавки, описані вище, наприклад, похідні целюлози, переважно розчин карбоксиметилцелюлози натрію), спирти (включаючи одноатомні спирти та багатоатомні спирти, наприклад, гліколі) та їхні похідні та олії (наприклад, фракціоновані кокосову олію й арахісову олію). Для парентерального введення носій також може бути складним ефіром жирної кислоти, таким як етилолеат або ізопропілмірилат. Стерильні рідкі носії використовуються в стерильних рідких композиціях для парентерального введення. Рідкий носій для герметичних композицій може бути галогенованим вуглеводнем або іншим фармацевтично прийнятним диспергатором.

Рідкі фармацевтичні композиції, які є стерильними розчинами або суспензіями, можуть використовуватися, наприклад, за допомогою внутрішньом'язової, інтратекальної, епідуральної, інтраперитонеальної або підшкірної ін'єкції. Стерильні розчини можуть також вводитися внутрішньо. Сполуки можуть бути приготовані у виді стерильної твердої композиції, яку можна розчиняти або суспендувати під час введення, використовуючи стерильну воду, фізіологічний розчин або інше придатне стерильне ін'єкційне середовище. Носії призначені для включення до них необхідних та інертних зв'язувальних агентів, суспендувальних агентів, змашувальних речовин, ароматизаторів, підсолоджувачів, консервантів, барвників й покривних речовин. Сполуки можуть вводитися перорально у формі стерильного розчину або суспензії, що містить інші розчинені речовини або суспендувальні агенти (наприклад, достатню кількість фізіологічного розчину або глюкози для надання розчину ізотонічності), солі жовчних кислот, гуміарабік, желатин, сорбітанмонолеат, полісорбат 80 (олеатні естери сорбіту та його ангідриди, сополімеризовані з етиленоксидом) тощо.

Сполука також може вводитися перорально у формі рідкої або твердої композиції. Композиції, що підходять для перорального введення включають тверді форми, такі як пігулки, капсули, гранули, таблетки і порошки, й рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири і суспензії. Форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії та суспензії.

Оптимальна доза введення може бути визначена фахівцем у даній галузі та може змінюватися в залежності від конкретної використовуваної сполуки, концентрації лікарського засобу, шляху введення та від тяжкості захворювання. Додаткові фактори, що залежать від певного хворого, якого лікують, можуть призводити до необхідності додаткових доз і включають вік хворого, масу, стать, режим харчування і час введення.

Ілюстрацією винаходу є спосіб синтезу для одержання будь-якої сполуки винаходу.

Прикладом винаходу є спосіб лікування розладу, опосередкованого рецептором MCH1, у суб'єкта, якому це необхідно, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки або фармацевтичної композиції винаходу та фармацевтично прийнятного носія.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 0,03 до приблизно 300мг.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою депресію.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою тривожний стан.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою ожиріння.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою нетримання сечі.

Один варіант здійснення являє собою спосіб лікування суб'єкта, який страждає на розлад, вибраний з депресії, тривожного стану, ожиріння та нетримання сечі, та якому це необхідно, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 0,03 до приблизно 300мг.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою депресію.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою тривожний стан.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою ожиріння.

В одному варіанті здійснення розлад являє собою нетримання сечі.

В предметі винаходу за даною заявкою, "терапевтично ефективною кількістю" є будь-яка кількість сполуки, яка при введенні хворому, що страждає захворюванням, у відношенні якого ці сполуки є ефективними, викликає зниження, ремісію або регресію захворювання. В предметі винаходу за даною заявкою, "суб'єктом" є хребетне, ссавець або людина.

Цей винахід відноситься до способу лікування суб'єкта з патологією, яка зменшується при зниженні активності рецептора MCH1, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, яка є антагоністом рецептора MCH1, для лікування патології суб'єкта.

У конкретних варіантах здійснення патологією є порушення регуляції стероїдного гормону або гормону гіпофіза, порушення вивільнення епінефрину, шлунково-кишковий розлад, серцево-судинне захворювання, порушення електролітного балансу, підвищений тиск, діабет, порушення дихання, астма, порушення репродуктивної функції, порушення імунної системи, порушення ендокринної системи, скелетно-м'язове порушення, нейроендокринні порушення, когнітивний розлад, розлад пам'яті, такий як хвороба Альцгеймера,

5 порушення сенсорної модуляції й передачі, порушення координації руху, порушення сенсорної інтеграції, порушення моторної інтеграції, порушення дофамінергічної функції, таке як хвороба Паркінсона, порушення сенсорної передачі, порушення нюху, порушення симпатичної інервації, афективний розлад, такий як депресія й тривожний стан, розлад, пов'язаний зі стресом, порушення водного балансу, судорожні припадки, біль, психотична поведінка, така як шизофренія, пристрасть до морфіну й опіатів, мігрень або сечовий розлад, такий як нетримання сечі.

10 У кращому варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування наступного: депресії, тривожного стану, порушення харчування/маси тіла й сечових розладів. Прикладами порушення харчування/маси тіла є ожиріння, булімія або нейрогенна булімія. Приклади сечових розладів включають, але не обмежуються тільки ними, нетримання сечі при напрузі, гіперактивний сечовий міхур, невідкладне нетримання сечі, часті сечовипускання, невідкладний позив до сечовипускання, ніктурію або енурез. Гіперактивний сечовий міхур і невідкладний позив до сечовипускання можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані із доброякісною гіперплазією простати.

15 Цей винахід відноситься до способу модифікування харчової поведінки суб'єкта, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, ефективною для зменшення споживання їжі суб'єктом.

20 Цей винахід також відноситься до способу лікування харчових порушень у суб'єкта, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, ефективною для зменшення споживання їжі суб'єктом. В одному з варіантів здійснення цього винаходу харчовим порушенням є булімія, ожиріння або нейрогенна булімія. В одному з варіантів здійснення даного винаходу суб'єктом є хребетне, ссавець, людина або собака. У ще одному варіанті здійснення сполука вводиться з їжею.

Цей винахід також відноситься до способу зниження маси тіла у суб'єкта, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, ефективною для зниження маси тіла у суб'єкта.

25 Цей винахід також відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає на депресію, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, ефективною для лікування депресії у суб'єкта. Цей винахід також відноситься до способу лікування суб'єкта з тривожним станом, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, ефективною для лікування тривожного стану у суб'єкта. Цей винахід також відноситься до способу лікування суб'єкта з депресією і тривожним станом, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, ефективною для лікування депресії та тривожного стану у суб'єкта.

30 Цей винахід також відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає великим депресивним розладом, дистимічним розладом, біполярними розладами I і II, шизоафективним розладом, когнітивним розладом з депресивним настроєм, розладом особистості, інсомнією, гіперсомнією, нарколепсією, порушенням циркадного ритму, стражданнями на кошмари, приступами інтенсивного страху під час сну, сомнамбулізмом, обсервивно-компульсивним розладом, панічним розладом з агорафобією або без неї, посттравматичним стресовим розладом, соціальним тривожним розладом, соціальною фобією і генералізованим тривожним розладом.

35 Цей винахід також відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає сечовим розладом, який полягає у введенні суб'єкту кількості сполуки за цим винаходом, ефективною для лікування сечового розладу у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення, сечовим розладом є нетримання сечі при напрузі, гіперактивний сечовий міхур, невідкладне нетримання сечі, часті сечовипускання, невідкладний позив до сечовипускання, ніктурію або енурез.

40 Цей винахід буде краще зрозумілим з розділу "Експериментальна частина", наведеного далі. Проте фахівцю в даній галузі без зусиль буде зрозуміло, що розглянуті конкретні способи й результати, є просто ілюстративними для даного винаходу, як описано більш докладно у формулі винаходу, що додана до цього опису винаходу.

Експериментальна частина

I. Способи синтезу для прикладів

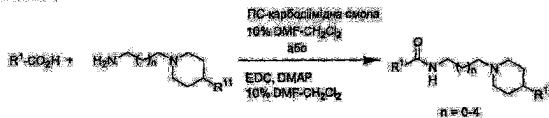
45 Загальні способи: Усі реакції (за винятком ряду проведених паралельно реакцій синтезу) проводили в атмосфері аргону і реактиви, без розчинника або у відповідних розчинниках, поміщали в реакційну судину за допомогою шприца та канюлі. Паралельні реакції синтезу проводили в пробірках (без інертної атмосфери), використовуючи нагрівальні шейкери J-KEM (Saint Louis, MO). Безводні розчинники були придбані в Aldrich Chemical Company і використовувалися такими, якими вони були отримані. Сполуки, описані тут, отримали назви з використанням програми Nomenclator (ChemInnovation Software, Inc. San Diego, CA). Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записували при 400МГц, застосовуючи спектрометр Bruker Avance з тетраметилсиланом як внутрішнім стандартом. Для позначення розподілу сигналів використовували наступні скорочення: с= синглет, д- дублет, т= триплет, кв.= кuartет, квн.= квінтет, секстет, септет, ушир.= уширений, м= мультиплет.

55 Елементні аналізи проводила Robertson Microlit Laboratories, Inc. Мас-спектри одержували на спектрометрі Platform II (Fisons) або Quattro Micro (Micromass), використовуючи електророзпилювання з низьким розділенням (ESMS) і вказували МН<sup>+</sup>. Тонкошарову хроматографію (TLC, ТШХ) виконували на скляних пластинах, покритих силікагелем 60 F<sub>254</sub> (0,25мм, EM Separations Tech.). Препаративну тонкошарову хроматографію проводили на скляних пластинах, покритих силікагелем GF (2мм, Analtech). Флеш-хроматографію на колонках проводили на силікагелі Merck 60 (230-400меш). Реакції з мікрохвильовим випромінюванням виконували на мікрохвильовому апараті Smithcreator від Personal Chemistry Inc.

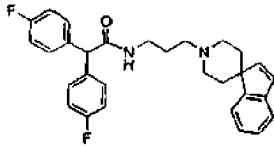
60 Загальні процедури синтезу: Приклади, описані в експериментальній частині лише ілюструють способи, що застосовуються для синтезу цього винаходу, а саме: антагоністів МСН-1. Додаткові сполуки винаходу можна одержати шляхом виконання загальних процедур синтезу, описаних у цій заявці, або шляхом варіювань цих способів, які будуть очевидними для фахівців у галузі.

65

**Схема E**

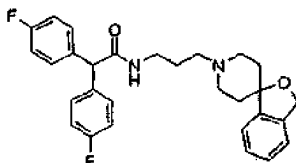


Загальна процедура у схемі E



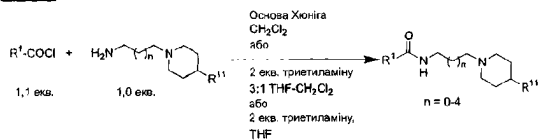
2,2-біс(4-фторфеніл)-N-(3-(спіро[інден-1,4-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід. Розчин 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну (0,190ммоль, 46,0мг), 2,2-біс(4-фторфеніл)оцтової кислоти (0,290ммоль, 72,0мг), 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (0,380ммоль, 334мг) та 4-диметиламінопіридину (каталітична кількість) у DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:10, 5,0мл) перемішували протягом 24 годин при 23°C. Розчинник видалили в умовах вакууму та сирий продукт піддали хроматографії (силікагель, дихлорметан:метанол 20:1), внаслідок чого отримали кінцевий продукт (23,6мг, 26,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,10 (м, 9H), 7,05-6,97 (м, 4H), 6,79 (д, 1H, J=5,6Гц), 6,75 (д, 1H, J=5,6Гц), 4,83 (с, 1H), 3,43 (дд, 2H, J=6,0, 11,6Гц), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,53 (т, 2H, J=6,6Гц), 2,29 (т, 2H, J=12,2Гц), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,34 (д, 2H, J=13,2Гц); ESMS m/e: 473,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Бібліотеку конструювали у поліпропіленових 48-лункових планшетах "Reactor Blocks", Robbins®. У кожному планшеті набір з 6 амінів (0,100ммоль) та 8 карбонової кислоти (1,05ммоль) з полістирол-карбодііміду (PS-CDI) смолою (2,0ммоль) та DMF:DCM (1:10 3,0мл) перемішували протягом ночі при 23 °С, внаслідок чого отримали 48 сполук/на планшет. Реакції ретельно контролювали шляхом ТШХ до завершення початкового матеріалу. Розчинник профільтрували та смолу промили метанолом та дихлорметаном (тричі) з кожним розчинником (протягом 10 хвилин кожного разу). Після останнього фільтрування 2,0М аміаку у метанолі додали до смоли (2,0мл до кожної лунки) та реакційні блоки обертали протягом 2 годин, щоб вивільнити бажані сполуки зі смоли. Кінцеві сполуки фільтрували у Robbins "Receiving Blocks", розчинник видалили та сполуки аналізували шляхом ЯМР та ESMS.

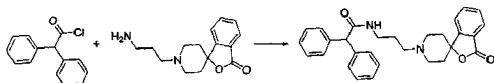


2,2-біс(4-фторфеніл)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід одержали та очистили з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну (49,2мг, 0,200ммоль), 2,2-біс(4-фторфеніл)оцтової кислоти (0,220ммоль, 54,6мг), PS-CDI (0,400ммоль, 0,300г) та DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3/3,0мл) згідно з процедурами, описаними вище. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,19 (м, 7H), 7,11-6,98 (м, 6H), 4,81 (с, 1H), 3,44-3,37 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 2H), 2,50-2,43 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 2H), 1,88-1,68 (м, 8H); ESMS m/e: 477,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Схема F**



Загальна процедура у схемі F



N-[3-(1-Оксоспіро[1,3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]-2,2-дифенілацетамід. Розчин 10-(3-амінопропіл)спіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-1-ону (37,0мг, 0,100ммоль), 2,2-дифенілацетилхлориду (23,0мг, 0,100ммоль) та діізопропілетиламіну (0,200ммоль, 20,2мг) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (або THF або THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,0мл) перемішували протягом 24 годин при 23 °С. Розчинник видалили в умовах вакууму та сирий продукт піддали хроматографії (силікагель, дихлорметан:метанол 20:1), внаслідок чого отримали кінцевий продукт (20,3мг, 41,0%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,83-7,69 (м, 1H), 7,69-7,55 (м, 3H), 7,49-7,37 (м, 4H), 7,37-7,26 (м, 4H), 7,26-7,16 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 3,57-3,42 (м, 2H), 3,41-3,25 (м, 2H), 3,17-2,98 (м, 4H), 2,98-2,81 (м, 2H), 2,26-2,02 (м, 2H), 1,80-1,61 (м, 2H); ESMS m/e: 455,3 (M+H)<sup>+</sup>.

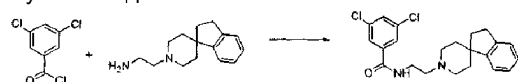
Метод збору і вивільнення для синтезу й очищення бібліотеки спіроциклічних піперидинів Комерційно отриману обмінну смолу Amberlyst 15 активували, використовуючи наступний спосіб:

1. Смоли струшували в метанолі протягом 24 годин.
2. Смоли фільтрували і промивали метанолом на пористому скляному фільтрі.
3. Смоли нейтралізували 2,0M NH<sub>3</sub> у MeOH (з контрольованим pH) - струшували протягом 1 години.
4. Нейтралізовану смолу підкислювали 3,0M HCl у MeOH (з контрольованим pH) - струшували протягом 1 години.
5. Смоли зібрали на пористому скляному фільтрі та промили MeOH.
6. Смоли висушили у вакуумі та зберігали. Синтез (ацилювання амінів):

Бібліотеку створювали на поліпропіленових 48-лункових планшетах "Reactor Blocks", Robbins. У кожному планшеті набір з 6 амінів (0,100ммоль) та 8 електрофілів (хлороангідриди, 1,05екв.) у присутності триетиламіну (2,00екв.) у THF-DCM 3:1 (2,00мл) змішували протягом ночі при 23°C, внаслідок чого отримали 48 сполук/на планшет. За допомогою ТШХ точно контролювали витрати вихідного аміну в реакціях для того, щоб потім забезпечити методологію очистки за допомогою кислотної смоли Amberlyst 15. Після витрати вихідного аміну, бажані продукти збирали і потім вивільняли, використовуючи метод, описаний далі.

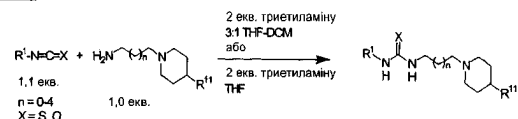
Очищення спіроциклічних піперидинових продуктів:

Активовану іонно-обмінну смолу Amberlyst 15 (0,90г, Aldrich) додали до кожної лунки та планшети обертали протягом 2 годин в обертовій духовій шафі Robbins для поглинання бажаного кінцевого продукту з реакційної суміші. Розчинник фільтрували і смолу промивали метанолом та дихлорметаном (тричі) поперемінно кожним розчинником (протягом 10 хвилин кожного разу). Після останньої фільтрації до смоли (2мл у кожній лунці) додавали 2M аміак у метанолі та реакційні блоки обертали протягом 2 годин для вивільнення бажаних сполук зі смоли. Кінцеві сполуки фільтрували в пристроях "Receiving Blocks" Robbins, розчинник видаляли і сполуки аналізували за допомогою РХ-МС.



3,5-(дихлорфеніл)-N-(2-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-ілетил)карбоксамід одержали та очистили з 2-(2-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-ілетил)аміну (0,100ммоль, 23,0мг) та 3,5-дихлорбензоїлхлориду (0,150ммоль, 65,0мг) у THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1, 3,00мл) згідно з процедурою, описаною вище. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (д, 1H, J=1,8Гц), 7,50 (т, 1H, J=2,0Гц), 7,24-7,14 (м, 5H), 7,05 (ушир., 1H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 4H), 2,68 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,30 (т, 2H, J=11,6Гц), 2,10-1,90 (м, 4H), 1,59 (д, 2H, J=12,4Гц); ESMS m/e: 403,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Схема G

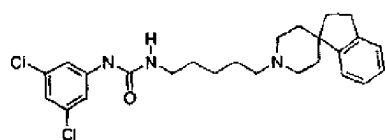


Загальна процедура на схемі G

Бібліотеку створювали на поліпропіленових 48-лункових планшетах "Reactor Blocks", Robbins. У кожному планшеті набір з 6 амінів (0,100ммоль) та 8 ізоціанатів (1,05ммоль) з триетиламіновим полімером (2,00ммоль) у THF:DCM 1:1 (3,00мл) змішували протягом ночі при 23°C, внаслідок чого отримали 48 сполук/на планшет. Реакції ретельно контролювали шляхом ТШХ до витрати вихідного матеріалу.

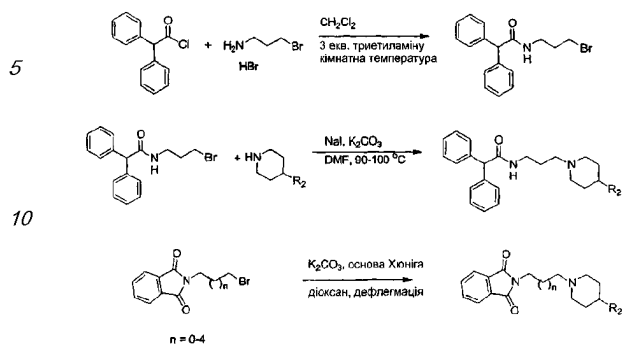
Очищення спіроциклічних піперидинових продуктів:

Активовану іонно-обмінну смолу Amberlyst 15 (0,90г, Aldrich) додали до кожної лунки та планшети обертали протягом 2 годин в обертовій духовій шафі Robbins для поглинання бажаного кінцевого продукту з реакційної суміші. Розчинник фільтрували та смолу промивали метанолом та дихлорметаном (тричі) поперемінно кожним розчинником (протягом 10 хвилин кожного разу). Після останньої фільтрації до смоли (2мл у кожній лунці) додавали 2M аміак у метанолі та реакційні блоки обертали протягом 2 годин для вивільнення бажаних сполук зі смоли. Кінцеві сполуки фільтрували в пристроях "Receiving Blocks" Robbins, розчинник видаляли і сполуки аналізували за допомогою ЯМР та ESMS.



N-(3,5-дихлорфеніл)[5-(2-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)аміно]карбоксамід (30,7мг, 66,7%) одержали з 5-(2-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)аміну (0,100ммоль, 27,2мг), 3,5-дихлорбензоїзоціанату (0,150ммоль, 28,2мг), триетиламіну (0,200ммоль, 20,2мг) та THF:DCM (1:1 3,00мл) згідно з процедурою, описаною вище. ESMS m/e: 460,1 (M+H)<sup>+</sup>.

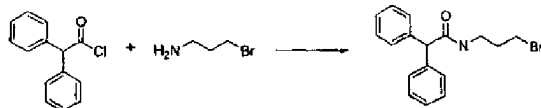
**Схема Н**



15 Загальна процедура на схемі Н



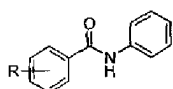
20 Процедура Н1: Суміш спіроциклічного піперидину (1,00екв., 0,0226ммоль), N-(бромалкіл)фталіміду (1,50екв., 0,0338ммоль),  $Vu_4Ni$  (200мг) та діізпропілетиламіну (5,00екв., 0,113ммоль) у діоксані (200мл) нагрівали при 95°C протягом 24 годин. Аналіз ТШХ (силікагель, 95:5 дихлорметан:метанол) вказував на присутність деякого спіроциклічного піперидину. Ще 0,0113ммоль відповідних (бромалкіл)фталімідів додали до кожної реакційної суміші та нагрівання продовжували протягом ще 48 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували солі амонію та розчинник видалили в умовах зниженого тиску. Сирий продукт піддали хроматографії [3%  $NH_3$  (2,0М у метанолі) у  $CH_2Cl_2$ ], внаслідок чого отримали бажаний продукт.



35 N-(3-бромпропіл)-2,2-дифенілацетамід. Суміш 2,2-дифенілоцтового хлориду (6,00г, 26,0ммоль), 3-бром-1-амінопропану гідроброміду (5,69г, 26,0ммоль) та триетиламіну (10,9мл, 78,0ммоль) у дихлорметані (100мл) перемішували при 25°C протягом 24 годин. Воду (100мл) додали до реакційної суміші та водний шар екстрагували дихлорметаном (3x100мл). Об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  та концентрували в умовах зниженого тиску. Сирий продукт піддали хроматографії (гексани :EtOAc 2:1), внаслідок чого отримали бажаний продукт (6,67г, 77,5%).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,30-7,17 (м, ЮН), 6,64-6,55 (м, 1Н), 4,86 (с, 1Н), 3,29-3,19 (м, 4Н), 1,95-1,85 (м, 2Н); ESMS ш/е: 332,21 (M+H) $^+$ .

40 Загальна процедура синтезу заміщеного спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидину] (Схема К):

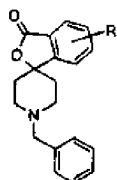
Замішений феніл-N-бензамід:



45 Суміш 1 еквівалента заміщеної бензойної кислоти, 3 еквівалентів тіонілхлориду та 5% DMF у дихлорметані (1М) нагрівали при температурі дефлегмації протягом 1 години та розчинники видалили в умовах вакууму. Додали сухий толуол та видалили його в умовах вакууму.

50 Отриманий хлорангідрид розчинили у сухому THF. Анілін (1,1 еквівалента) та триетиламін (2 еквіваленти) додали до реакційної суміші при 0-5°C та перемішували протягом ще 1 години при 0°C. Розчинник видалили в умовах вакууму та сирий продукт піддали хроматографії (силікагель, EtOAc-гексани), внаслідок чого отримали бажаний заміщений феніл-N-бензамід.

Заміщений 10-бензилспіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-1-он:

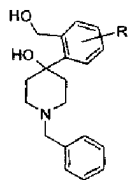


60 Розчин заміщеного феніл-N-бензаміду у сухому THF охолодили до -10°C та за 2 години додали 2 еквіваленти n-BuLi (1,6М) у гексанах. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин та за 15 хвилин додали 1-бензил-4-піперидон (1,1 еквівалента). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 45 хвилин.

65 Реакційну суміш вилили на насичену  $NH_4Cl$ , екстрагували етером (x3) та об'єднані ефірні екстракти промили сольовим розчином, а потім екстрагували розчином 2N HCl. Об'єднані екстракти HCl охолодили, щоб отримати бажану сіль HCl аміну. Вільну основу вивільнили шляхом додавання  $NH_4OH$  та вільну основу екстрагували

етилацетатом ( $\times 3$ ). Об'єднані етилацетатні екстракти промили сольовим розчином, висушили ( $MgSO_4$ ) та розчинник видалили в умовах вакууму, внаслідок чого отримали бажаний заміщений 10-бензилспіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-1-он.

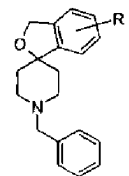
Заміщений 1-бензил-4-(2-гідроксиметил-феніл)-піперидин-4-ол:



Суміш 1 еквівалента заміщеного 10-бензилспіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-1-ону та 1,3 еквівалента LAN у THF (1M) нагрівали при температурі дефлегмації протягом 1 години. Надмірну кількість LAN потім загасили шляхом послідовного додавання одного масового еквівалента води, одного масового еквівалента 2N розчину NaOH та 3 масових еквівалентів води, як описано [у Fieser and Fieser (Reagents for Organic Synthesis, Vol.1)].

Реакційну суміш фільтрували та фільтрувальний осад промили етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти висушили ( $MgSO_4$ ) та розчинник видалили в умовах вакууму, внаслідок чого отримали бажаний заміщений 1-бензил-4-(2-гідроксиметил-феніл)-піперидин-4-ол.

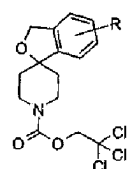
10-Бензилспіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]:



Суміш заміщеного 1-бензил-4-(2-гідроксиметил-феніл)-піперидин-4-олу (1 еквівалент) та триетиламіну (2,5 еквівалента) у THF-толуолі обробили метансульфонілхлоридом (1,2 еквівалента) при кімнатній температурі (екзотерм до приблизно  $35^\circ C$ ).

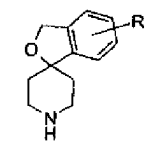
Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, вилили у воду, відокремили та водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином, висушили ( $MgSO_4$ ) та розчинник видалили в умовах вакууму. Сирий продукт піддали хроматографії (силікагель, етилацетат-гексан), внаслідок чого отримали бажаний захищений бензилом спіроциклічний піперидин.

Заміщений 2,2,2-трихлоретилстро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-карбоксилат:



До розчину бензиламіну у дихлоретані додали 2,2,2-трихлоретилхлорформіат (3 еквіваленти) та отриману суміш нагрівали при температурі дефлегмації протягом 1 години. Розчинник видалили в умовах вакууму, до реакційної суміші додали воду та екстрагували етилацетатом ( $\times 3$ ). Об'єднані етилацетатові екстракти промили сольовим розчином, висушили ( $MgSO_4$ ) та розчинник видалили в умовах вакууму. Сирий продукт піддали хроматографії (силікагель, етилацетат-гексан), внаслідок чого отримали бажаний карбамат.

Заміщений спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]

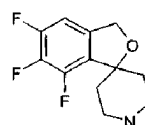


Заміщений 2,2,2-трихлоретилспіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-карбоксилат (0,071моль) у 400мл оцтової кислоти нагрівали до  $40^\circ C$  та за годину додали цинковий порошок. Отриману суміш нагрівали при  $40^\circ C$  протягом ночі, охолодили до кімнатної температури, профільтрували, охолодили на льодяній бані та нейтралізували шляхом додавання  $NH_4OH$ .

Отриману суміш екстрагували етилацетатом ( $\times 3$ ), об'єднані етилацетатові екстракти промили сольовим розчином, висушили ( $MgSO_4$ ) та розчинник видалили в умовах вакууму. Сирий продукт піддали хроматографії (силікагель, етилацетат-гексан), внаслідок чого отримали бажаний спіроциклічний піперидин.

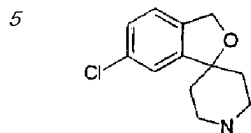
Гідрохлориди одержали шляхом додавання HCl у етері (1N) до вільної основи в етилацетаті.

4,5,6-трифторспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин]:



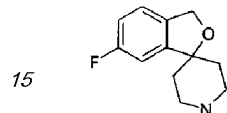
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 7,11-7,01 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,08-2,94 (м, 4H), 2,31 (дт, 2H, J=5,5, 13,0Гц), 1,79 (д, 2H, J=14,0Гц).

5-хлорспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4-піперидин]:



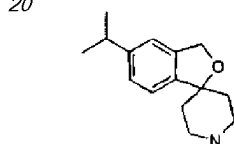
10 <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 7,33-7,28 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,13-3,03 (м, 4H), 1,97-1,87 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H).

5-фторспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин]:



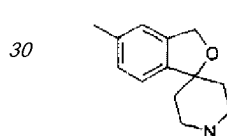
1 <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 7,28-7,22 (м, 1H), 7,06-6,94 (м, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,10-2,98 (м, 4H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 2H).

20 5-(метилетил)спіро[1,3-дигідровобензофуран-1,4'-піперидин] гідрохлорид:



1 <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 7,26-7,19 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 2H), 1,97-1,89 (м, 2H), 1,28 (д, 6H, J=6,4Гц).

5-метилспіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4-піперидин] гідрохлорид:



35 <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 7,19-7,08 (м, 3H), 5,07 (с, 2H), 3,46-3,31 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,23-2,12 (м, 2H), 1,96-1,88 (м, 2H).

Синтез та аналіз специфічних сполук

Приклад 1

40 2-(4-(-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)бензо[с]азолін-1,3-діон: Зразок 1 одержали зі спіро[інден-1,4'-піперидин] та 2-(4-бромбутилбензо[с]азолін-1,3-діону згідно з процедурою, показаною на Схемі Н: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87-7,77 (м, 2H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,41-7,26 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 2H), 6,83 (д, 1H, J=5,8Гц), 6,73 (д, 1H, J=5,8Гц), 3,74 (т, 2H, J=6,8Гц), 3,01 (д, 2H, J=11,6Гц), 2,58-2,47 (м, 2H), 2,34 (т, 2H, J=11,8Гц), 2,20 (т, 2H, J=12,6Гц), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,34 (д, 2H, J=12,8Гц); ESMS m/e: 387,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 2

45 (4-феніл)феніл-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 2 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 4-фенілбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 3

50 2,2-дифеніл-N-(5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)ацетамід: Зразок 3 одержали з (5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)аміну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 4

55 2,2-дифеніл-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)ацетамід: Зразок 4 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 453,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 5

60 2,2-дифеніл-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)ацетамід: Зразок 5 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 6

3-дифеніл-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 6 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 439,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 7

65 (3,5-дихлорфеніл)-N-[(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміно]карбоксамід: Зразок 7 одержали з

(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3,5-дихлорбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 431,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 8

(3,5-дихлорфеніл)-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 8 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 3,5-дихлорбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 417,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 9

2-(4-фторфеніл)-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)ацетамід: Зразок 9 одержали з 4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 2-(4-фторфеніл)ацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 395,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 10

[1-(4-хлорфеніл)-3-пропіл]піразол-4-іл]-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 10 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 1-(4-хлорфеніл)-3-пропіл]піразол-4-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 533,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 11

[3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 11 одержали з 4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3-(2-хлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,45 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 5H), 5,42 (с, 1H), 3,26 (дд, 2H, J=6,2, 12,2Гц), 2,89 (т, 2H, J=7,2Гц), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,31 (т, 2H, J=7,2Гц), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,99 (т, 2H, J=7,2Гц), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,43-1,34 (м, 4H); ESMS m/e: 496,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 12

[3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 12 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,47 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,23-7,13 (м, 5H), 5,19 (с, 1H), 3,22 (дд, 2H, J=6,8, 12,5Гц), 2,89 (т, 4H, J=7,2Гц), 2,78 (с, 3H), 2,37-2,31 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 2H), 2,03-1,98 (м, 4H), 1,59-1,52 (м, 4H), 1,36-1,28 (м, 2H), 1,27-1,20 (м, 2H), 1,17-1,09 (м, 2H); ESMS m/e: 524,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 13

(3,5-дифторфеніл)-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 13 одержали з 4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3,5-дифторбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 399,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 14

[5-(3,5-дихлорфенокси)(2-фурил)]-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 14 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 3,5-дифторбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 427,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 15

[5-(3,5-дихлорфенокси)(2-фурил)]-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 15 одержали з 4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 5-(3,5-дихлорфенокси)фуран-2-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 513,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 16

[5-(3,5-дихлорфенокси)(2-фурил)]-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 16 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 5-(3,5-дихлорфенокси)фуран-2-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 541,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 17

[5-(3,5-дихлорфенокси)(2-фурил)]-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 17 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 5-(3,5-дихлорфенокси)фуран-2-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 499,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 18

(3-хлорфеніл)-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 18 одержали з 4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3-хлорбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 397,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 19

(3,4-дифторфеніл)-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 19 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 3,4-дифторбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 427,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 20

[3-(трет-бутил)-1-бензил]піразол-5-іл]-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 20 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 3-(трет-бутил)-1-бензил]піразол-5-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 527,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 21

(5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил){[3-(трифтор-метил)феніл]сульфоніл}амін: Зразок 21 одержали з 5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентиламіну та хлор[3-(трифторметил)феніл]сульфону згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 22

(нафтиламіно){(5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)аміно}метан-1-тіон: Зразок 22 одержали з 5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентиламіну та нафталенізотіоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 458,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 23

(нафтиламіно){(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміно}метан-1-тіон: Зразок 23 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та нафталенізотіоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 444,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 24

(нафтиламіно){(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)аміно}метан-1-тіон: Зразок 24 одержали з 6-спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та нафталенізотіоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 472,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 25

N-(3,5-дихлорфеніл){(5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)аміно}карбоксамід: Зразок 25 одержали з 5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентиламіну та 3,5-дихлорбензолізоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 460,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 26

N-(3,5-дихлорфеніл){(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміно}карбоксамід: Зразок 26 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3,5-дихлорбензолізоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 446,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 27

N-(4-феніл)феніл){(5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)аміно}карбоксамід: Зразок 27 одержали з 5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентиламіну та 4-фенілбензолізоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 468,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 28

N-(4-феніл)феніл){(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміно}карбоксамід: Зразок 28 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 4-фенілбензолізоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 454,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 29

(4-феніл)феніл)-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 29 одержали з 6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексиламіну та 4-фенілбензолізоціанату згідно з процедурою, показаною на Схемі G: ESMS m/e: 467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 30

(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 30 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 444,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 31

[2-(4-хлорфенокси)(3-піридил)]-N-(5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)карбоксамід: Зразок 31 одержали з (5-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)аміну та 2-(4-хлорфенокси)піридин-3-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 504,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 32

[2-(4-хлорфенокси)(3-піридил)]-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 32 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 2-(4-хлорфенокси)піридин-3-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 490,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 33

[2-(4-хлорфенокси)(3-піридил)]-N-(6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)карбоксамід: Зразок 33 одержали з (6-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)гексил)аміну та 2-(4-хлорфенокси)піридин-3-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 518,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 34

(3-хлорбензо[b]тіофен-2-іл)-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 34 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 453,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 35

[3-(2-хлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-ш)бутил)карбоксамід: Зразок 35 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3-(2-хлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 478,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 36

(3-хлорбензо[b]тіофен-2-іл)-N-(5-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)карбоксамід: Зразок 36 одержали з 5-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пентиламіну та 3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонілхлориду згідно

з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90-7,82 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,38 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,31 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,24-7,15 (м, 3H), 6,83 (д, 1H, J=6,0Гц), 6,75 (д, 1H, J=5,6Гц), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,09 (д, 2H, J=11,2Гц), 2,56 (т, 2H, J=7,6Гц), 2,41 (т, 2H, J=11,8Гц), 2,28 (т, 2H, J=11,8Гц), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,38 (д, 2H, J=12,4Гц); ESMS m/e: 465,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 37

37 одержали з 5-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)карбоксамід: Зразок 37 одержали з 5-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пентиламіну та 3-(трет-бутил)-1-бензилпіразол-5-карбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,15 (м, 9H), 6,79 (дд, 2H, J=5,8, 18,2Гц), 6,39 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,72 (с, 2H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 2H), 2,53 (т, 2H, J=7,6Гц), 2,47-2,35 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 2H), 1,70-1,52 (м, 4H), 1,44-1,34 (м, 4H), 1,32 (с, 9H); ESMS m/e: 511,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 38

15 2,2-дифеніл-N-(3-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 38 одержали з 3-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілпропіл)аміну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS m/e: 437,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 39

20 2,2-дифеніл-N-(3-спіро[1,2,3,4-тетрагідронафтален-1,4'-піперидин]-11-ілпропіл)ацетамід: Зразок 39 одержали з 3-спіро[1,2,3,4-тетрагідронафтален-1,4'-піперидин]-11-ілпропіламіну та 2,2-дифенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,00 (м, 15H), 4,87 (с, 1H), 3,36 (дд, 2H, J=5,6, 12,0Гц), 2,91 (д, 2H, J=7,2Гц), 2,75 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,59 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,37 (т, 2H, J=12,0Гц), 2,18 (дт, 2H, J=3,6, 13,8Гц), 1,86-1,66 (м, 6H), 1,59 (д, 2H, J=14,0Гц); ESMS m/e: 453,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 40

25 2,2-дифеніл-N-(5-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пентил)ацетамід: Зразок 40 одержали з 5-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пентиламіну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі H:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,10 (м, 14H), 6,83 (д, 1H, J=5,6Гц), 6,74 (д, 1H, J=5,6Гц), 5,73 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 3,34-3,23 (м, 2H), 3,06-2,85 (м, 4H), 2,48-2,14 (м, 4H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,62-1,45 (м, 4H), 1,40-1,25 (м, 2H); ESMS m/e: 465,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 41

30 2,2-дифеніл-N-(2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-глетил)ацетамід: Зразок 41 одержали з 2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетиламіну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,10 (м, 14H), 6,41 (ушир., 1H), 4,99 (с, 1H), 3,40 (дд, 2H, J=5,8, 11,0Гц), 2,95-2,81 (м, 4H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,48 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,14 (дт, 2H, J=2,4, 11,8Гц), 1,95 (т, 2H, J=7,4Гц), 1,48-1,40 (м, 2H); ESMS m/e: 425,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 42

40 Нафтил-N-(2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетил)карбоксамід: Зразок 42 одержали з 2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетиламіну та нафталенкарбонілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39-8,35 (м, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,67 (дд, 1H, J=1,2, 5,4Гц), 7,59-7,47 (м, 3H), 7,25-7,11 (м, 4H), 6,70 (с, 1H), 3,69 (дд, 2H, J=5,1, 11,4Гц), 2,97-2,85 (м, 4H), 2,69 (т, 2H, J=6,3Гц), 2,27 (дт, 2H, J=2,4, 12,0Гц), 2,02 (т, 2H, J=7,5Гц), 1,89 (дт, 2H, J=4,1, 13,0Гц), 1,58-1,50 (м, 2H); ESMS m/e: 385,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 43

45 (3-хлорфеніл)-n-(2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетил)карбоксамід: Зразок 43 одержали з 2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетиламіну та 3-хлорбензоілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84-7,78 (м, 1H), 7,79-7,66 (м, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,40 (т, 1H, J=7,8Гц), 7,22-7,12 (м, 4H), 7,02 (с, 1H), 3,62-3,55 (м, 2H), 2,97-2,83 (м, 4H), 2,67 (т, 2H, J=5,8Гц), 2,28 (дт, 2H, J=2,2, 12,2Гц), 2,03 (т, 2H, J=7,4Гц), 1,94 (дт, 2H, J=3,8, 13,0Гц), 1,65-1,50 (м, 2H); ESMS m/e: 369,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 44

50 (3,5-дихлорфеніл)-N-(2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетил)карбоксамід: Зразок 44 одержали з 2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетиламіну та 3,5-дихлорбензоілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (д, 1H, J=1,8Гц), 7,50 (т, 1H, J=2,0Гц), 7,24-7,14 (м, 5H), 7,05 (ушир., 1H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 4H), 2,68 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,30 (т, 2H, J=11,6Гц), 2,10-1,90 (м, 4H), 1,59 (д, 2H, J=12,4Гц); ESMS m/e: 403,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 45

60 (3,4-дифторфеніл)-N-(2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетил)карбоксамід: Зразок 45 одержали з 2-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-ілетиламіну та 3,4-дифторбензоілхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74-7,66 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 5H), 7,01 (с, 1H), 3,62-3,52 (м, 2H), 2,97-2,82 (м, 4H), 2,67 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,29 (дт, 2H, J=2,0, 12,0Гц), 2,03 (т, 2H, J=7,3Гц), 1,94 (дт, 2H, J=3,6, 13,2Гц), 1,62-1,56 (м, 2H); ESMS m/e: 371,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 47

65 2,2-дифеніл-N-(3-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 47 одержали з 3-спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-(дифеніл)пропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі E:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,07 (м, 14H), 6,29 (с, 1H), 3,36 (дд, 2H, J=6,0,

12,4Гц), 2,87 (т, 2Н, J=7,6Гц), 2,75 (д, 2Н, J=11,6Гц), 2,32 (т, 2Н, J=6,8Гц), 2,10-2,00 (м, 2Н), 2,01 (с, 3Н), 1,96 (т, 2Н, J=7,2Гц), 1,80-1,70 (м, 2Н), 1,69 (т, 2Н, J=6,4Гц), 1,45 (д, 2Н, J=12,8Гц); ESMS m/e: 453,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 48

2,2-біс(4-метил)феніл)-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 48 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-біс(4-метил)фенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,08 (м, 12Н), 6,90 (с, 1Н), 4,82 (с, 1Н), 3,42-3,34 (м, 2Н), 2,94-2,75 (м, 4Н), 2,41 (т, 2Н, J=6,8Гц), 2,29 (с, 6Н), 2,15-2,04 (м, 2Н), 2,01-1,93 (м, 2Н), 1,82 (дт, 2Н, J=3,6, 13,2Гц), 1,75-1,65 (м, 2Н), 1,50 (дд, 2Н, J=2,6, 12,8Гц); ESMS m/e: 467,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 49

2,2,2-трифеніл)-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 49 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2,2-трифенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,06 (м, 19Н), 6,28 (с, 1Н), 3,42 (дд, 2Н, J=6,4, 12,4Гц), 2,87 (т, 2Н, J=6,8Гц), 2,78-2,68 (м, 2Н), 2,31 (т, 2Н, J=7,0Гц), 2,11-1,98 (м, 2Н), 1,95 (т, 2Н, J=7,4Гц), 1,81-1,59 (м, 4Н), 1,44 (д, 2Н, J=12,4Гц); ESMS m/e: 515,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 50

2-(4-хлорфеніл)-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 50 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,14 (м, 8Н), 6,97 (с, 1Н), 3,51 (кв., 1Н, J=7,3Гц), 3,39-3,26 (м, 2Н), 2,94-2,75 (м, 4Н), 2,41 (дт, 2Н, J=1,2, 6,8Гц), 2,16-2,06 (м, 2Н), 2,19 (т, 2Н, J=7,4Гц), 1,92-1,78 (м, 2Н), 1,72-1,62 (м, 2Н), 1,61-1,53 (м, 2Н), 1,51 (д, 3Н, 7,4Гц); ESMS m/e: 411,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 51

[1-(4-хлорфеніл)-2-метил)-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 51 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,25 (м, 4Н), 7,24-7,10 (м, 4Н), 6,62 (с, 1Н), 3,32 (дд, 2Н, J=6,2, 11,6Гц), 2,89 (т, 2Н, J=7,4Гц), 2,83-2,72 (м, 2Н), 2,37 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,12-2,02 (м, 2Н), 1,97 (т, 2Н, J=7,2Гц), 1,77 (дт, 2Н, J=3,6, 12,8Гц), 1,70-1,61 (м, 2Н), 1,59 (с, 6Н), 1,52-1,44 (м, 2Н); ESMS m/e: 425,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 52

[1-(4-хлорфеніл)циклопентил]-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 52 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклопентанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,13 (м, 8Н), 6,62 (с, 1Н), 3,27 (дд, 2Н, J=5,6, 12,0Гц), 2,90 (т, 2Н, J=7,2Гц), 2,85-2,75 (м, 2Н), 2,57-2,47 (м, 2Н), 2,34 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,12-2,02 (м, 2Н), 2,02-1,92 (м, 4Н), 1,92-1,68 (м, 6Н), 1,68-1,59 (м, 2Н), 1,56-1,48 (м, 2Н); ESMS m/e: 451,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 53

1-[(4-хлорфеніл)циклогексил]-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 53 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклогексанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,11 (м, 8Н), 6,94 (с, 1Н), 3,30 (дд, 2Н, J=6,0, 12,0Гц), 2,93-2,75 (м, 4Н), 2,40-2,30 (м, 4Н), 2,12-2,02 (м, 2Н), 1,98 (т, 2Н, J=7,2Гц), 1,95-1,80 (м, 5Н), 1,68-1,56 (м, 7Н), 1,56-1,50 (м, 2Н); ESMS m/e: 465,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 54

[(4-фторфеніл)циклопентил]-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 54 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-фторфеніл)циклопентанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,32 (м, 2Н), 7,24-7,13 (м, 4Н), 7,04-6,95 (м, 2Н), 6,59 (с, 1Н), 3,28 (дд, 2Н, J=5,6, 12,0Гц), 2,90 (т, 2Н, J=7,4Гц), 2,85-2,75 (м, 2Н), 2,58-2,48 (м, 2Н), 2,34 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,12-2,02 (м, 2Н), 2,02-1,92 (м, 4Н), 1,92-1,68 (м, 6Н), 1,67-1,58 (м, 2Н), 1,56-1,47 (м, 2Н); ESMS m/e: 435,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 55

2,2-біс(4-хлорфеніл)-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 55 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-біс(4-хлорфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (с, 1Н), 7,32-7,10 (м, 12Н), 4,77 (с, 1Н), 3,41 (дд, 2Н, J=5,6, 11,6Гц), 2,93-2,78 (м, 4Н), 2,46 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,13 (дт, 2Н, J=2,0, 12,0Гц), 1,99 (т, 2Н, J=7,2Гц), 1,80 (дт, 2Н, J=3,6, 13,2Гц), 1,74-1,66 (м, 2Н), 1,53 (д, 2Н, J=12,8Гц); ESMS m/e: 507,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 56

[1-(4-фторфеніл)циклогексил]-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 56 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,38 (м, 2Н), 7,25-7,12 (м, 4Н), 7,04-6,96 (м, 2Н), 6,91 (с, 1Н), 3,30 (дд, 2Н, J=6,0, 12,0Гц), 2,70 (т, 2Н, J=7,2Гц), 2,84-2,77 (м, 2Н), 2,41-2,32 (м, 4Н), 2,11-2,01 (м, 2Н), 1,98 (т, 2Н, J=7,2Гц), 1,95-1,80 (м, 5Н), 1,68-1,56 (м, 7Н), 1,56-1,48 (м, 2Н); ESMS m/e: 449,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 57

2,2-біс(4-фторфеніл)-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 57 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-біс(4-фторфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою,

показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (с, 1Н), 7,31-7,11 (м, 8Н), 7,05-6,96 (м, 4Н), 4,80 (с, 1Н), 3,41 (дд, 2Н,  $J=6,0$ , 11,6Гц), 2,93-2,78 (м, 4Н), 2,45 (т, 2Н,  $J=6,4$ Гц), 2,12 (дт, 2Н,  $J=2,0$ , 12,0Гц), 1,99 (т, 2Н,  $J=7,4$ Гц), 1,80 (дт, 2Н,  $J=4,0$ , 12,8Гц), 1,75-1,66 (м, 2Н), 1,58-1,48 (м, 2Н); ESMS  $m/e$ : 475,3 (M+H) $^+$ .

5 Приклад 58

[1-(4-хлорфеніл)циклопропіл]-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 58 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклопропанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,32 (м, 4Н), 7,24-7,11 (м, 4Н), 5,61 (с, 1Н), 3,25 (дд, 2Н,  $J=6,6$ , 13,0Гц), 2,88 (т, 2Н,  $J=7,2$ Гц), 2,80-2,70 (м, 2Н), 2,31 (т, 2Н,  $J=7,2$ Гц), 2,14-2,03 (м, 2Н), 1,97 (т, 2Н,  $J=7,4$ Гц), 1,83 (дт, 2Н,  $J=4,0$ , 13,2Гц), 1,68-1,55 (м, 4Н), 1,52-1,45 (м, 2Н), 1,01 (дд, 2Н,  $J=3,6$ , 6,8Гц); ESMS  $m/e$ : 423,3 (M+H) $^+$ .

Приклад 59

[1-(4-хлорфеніл)циклобутил]-N-(3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 59 одержали з 3-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклобутанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,10 (м, 8Н), 6,57 (с, 1Н), 3,29 (дд, 2Н,  $J=5,8$ , 11,8Гц), 2,95-2,75 (м, 6Н), 2,52-2,40 (м, 2Н), 2,35 (т, 2Н,  $J=6,4$ Гц), 2,16-1,80 (м, 8Н), 1,70-1,60 (м, 2Н), 1,58-1,50 (м, 2Н); ESMS  $m/e$ : 437,3 (M+H) $^+$ .

Приклад 60

(3,4-дифторфеніл)-N-(4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)карбоксамід: Зразок 60 одержали з (4-(спіро[індан-1,4'-піперидин]-10-іл)бутил)аміну та 3,4-дифторбензоїлхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: ESMS  $m/e$ : 399,0 (M+H) $^+$ .

Приклад 61

2,2-дифеніл-N-(3-(спіро[індан-2,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 61 одержали з спіро[індан-2,4'-піперидин] та N-(3-бромпропіл)-2,2-дифенілацетаміду згідно з процедурою, показаною на Схемі H:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,12 (м, 14Н), 7,04 (с, 1Н), 4,89 (с, 1Н), 3,40 (дд, 2Н,  $J=5,8$ , 12,2Гц), 2,89 (т, 2Н,  $J=7,0$ Гц), 2,84-2,77 (м, 2Н), 2,41 (т, 2Н,  $J=6,6$ Гц), 2,09 (дт, 2Н,  $J=2,2$ , 12,4Гц), 1,98 (т, 2Н,  $J=7,2$ Гц), 1,80 (дт, 2Н,  $J=4,0$ , 13,2Гц), 1,75-1,66 (м, 2Н), 1,54-1,46 (м, 2Н); ESMS  $m/e$ : 439,3 (M+H) $^+$ .

Приклад 62

2,2-біс(4-метил)феніл-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 62 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-біс(4-метил)фенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,05 (м, 13Н), 6,79 (д, 1Н,  $J=5,6$ Гц), 6,75 (д, 1Н,  $J=5,6$ Гц), 4,85 (с, 1Н), 3,45-3,35 (м, 2Н), 2,99-2,80 (м, 2Н), 2,55-2,40 (м, 2Н), 2,40-2,20 (м, 2Н), 2,29 (с, 6Н), 2,15-1,90 (м, 2Н), 1,80-1,65 (м, 2Н), 1,31 (д, 2Н,  $J=13,2$ Гц); ESMS  $m/e$ : 465,3 (M+H) $^+$ .

Приклад 63

2,2-дифеніл-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 63 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-дифенілпропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,14 (м, 14Н), 6,78 (д, 1Н,  $J=6,0$ Гц), 6,73 (д, 1Н,  $J=6,0$ Гц), 6,25 (с, 1Н), 3,39 (дд, 2Н,  $J=6,4$ , 12,0Гц), 2,90-2,80 (м, 2Н), 2,40 (т, 2Н,  $J=6,8$ Гц), 2,22 (т, 2Н,  $J=12,0$ Гц), 2,05-1,90 (м, 2Н), 2,02 (с, 3Н), 1,77-1,65 (м, 2Н), 1,35-1,20 (м, 2Н); ESMS  $m/e$ : 451,4 (M+H) $^+$ .

Приклад 64

2,2,2-трифеніл-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 64 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2,2-трифенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,15 (м, 19Н), 6,78 (д, 1Н,  $J=5,6$ Гц), 6,72 (д, 1Н,  $J=6,0$ Гц), 6,29 (с, 1Н), 3,45 (дд, 2Н,  $J=6,6$ , 12,0Гц), 2,89-2,89 (м, 2Н), 2,39 (т, 2Н,  $J=6,8$ Гц), 2,21 (т, 2Н,  $J=11,8$ Гц), 2,04-1,92 (м, 2Н), 1,80-1,65 (м, 2Н), 1,35-1,20 (м, 2Н); ESMS  $m/e$ : 513,3 (M+H) $^+$ .

Приклад 65

2-(4-хлорфеніл)-2-метил-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 65 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,18 (м, 8Н), 6,79 (д, 1Н,  $J=6,0$ Гц), 6,74 (д, 1Н,  $J=5,6$ Гц), 6,50 (с, 1Н), 3,34 (дд, 2Н,  $J=6,2$ , 11,8Гц), 2,93-2,84 (м, 2Н), 2,45 (т, 2Н,  $J=6,6$ Гц), 2,30-2,18 (м, 2Н), 2,08-1,93 (м, 2Н), 1,75-1,63 (м, 2Н), 1,60 (с, 6Н), 1,30 (д, 2Н, 11,6Гц); ESMS  $m/e$ : 423,3 (M+H) $^+$ .

Приклад 66

2-(4-хлорфеніл)-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 66 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,18 (м, 9Н), 6,81 (д, 1Н,  $J=6,0$ Гц), 6,76 (д, 1Н,  $J=5,6$ Гц), 3,53 (кв., 1Н,  $J=7,2$ Гц), 3,40-3,30 (м, 2Н), 3,03-2,86 (м, 2Н), 2,49 (дт, 2Н,  $J=2,0$ , 6,8Гц), 2,29 (т, 2Н,  $J=12,0$ Гц), 2,17-2,02 (м, 2Н), 1,75-1,66 (м, 2Н), 1,53 (д, 3Н,  $J=7,2$ Гц), 1,43-1,30 (м, 2Н); ESMS  $m/e$ : 409,3 (M+H) $^+$ .

Приклад 67

2,2-біс(4-фторфеніл)-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 67 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-біс(4-фторфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,10 (м, 9Н), 7,05-6,97 (м, 4Н), 6,79 (д, 1Н,  $J=5,6$ Гц),

6,75 (д, 1Н, J=5,6Гц), 4,83 (с, 1Н), 3,43 (дд, 2Н, J=6,0, 11,6Гц), 2,98-2,90 (м, 2Н), 2,53 (т, 2Н, J=6,6Гц), 2,29 (т, 2Н, J=12,2Гц), 2,10-1,96 (м, 2Н), 1,80-1,70 (м, 2Н), 1,34 (д, 2Н, J=13,2Гц); ESMS m/e: 473,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 68

2,2-біс(4-хлорфеніл)-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 68 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2,2-біс(4-хлорфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,15 (м, 13Н), 6,79 (д, 1Н, J=5,6Гц), 6,75 (д, 1Н, J=5,6Гц), 4,80 (с, 1Н), 3,42 (дд, 2Н, J=6,0, 11,6Гц), 3,00-2,85 (м, 2Н), 2,52 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,29 (т, 2Н, J=11,0Гц), 2,10-1,90 (м, 2Н), 1,80-1,65 (м, 2Н), 1,34 (д, 2Н, J=12,4Гц); ESMS m/e: 505,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 69

[(4-хлорфеніл)циклопентил]-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 69 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклопентанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,16 (м, 8Н), 6,81 (д, 1Н, J=5,6Гц), 6,75 (д, 1Н, J=5,6Гц), 6,46 (с, 1Н), 3,30 (дд, 2Н, J=5,6, 12,0Гц), 2,95-2,87 (м, 2Н), 2,59-2,49 (м, 2Н), 2,41 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,25 (т, 2Н, J=11,0Гц), 2,17-1,95 (м, 4Н), 1,90-1,60 (м, 6Н), 1,35 (д, 2Н, J=12,4Гц); ESMS m/e: 449,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 70

[(4-фторфеніл)циклопентил]-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 70 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-фторфеніл)циклопентанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,30 (м, 4Н), 7,30-7,15 (м, 2Н), 7,01 (т, 2Н, J=8,4Гц), 6,81 (д, 1Н, J=6,4Гц), 6,75 (д, 1Н, J=6,0Гц), 6,45 (с, 1Н), 3,30 (дд, 2Н, J=6,0, 12,0Гц), 2,96-2,86 (м, 2Н), 2,59-2,50 (м, 2Н), 2,41 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,24 (т, 2Н, J=11,8Гц), 2,17-2,05 (м, 2Н), 2,04-1,92 (м, 2Н), 1,89-1,60 (м, 6Н), 1,33 (д, 2Н, J=12,8Гц); ESMS m/e: 433,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 71

[(4-хлорфеніл)циклогексил]-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 71 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклогексанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,18 (м, 9Н), 6,81 (д, 1Н, J=5,2Гц), 6,75 (д, 1Н, J=6,0Гц), 3,32 (дд, 2Н, J=6,0, 11,6Гц), 2,96-2,86 (м, 2Н), 2,42 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,40-2,32 (м, 2Н), 2,29-2,18 (м, 2Н), 2,16-2,05 (м, 2Н), 1,98-1,85 (м, 2Н), 1,71-1,56 (м, 8Н), 1,34 (д, 2Н, J=12,8Гц); ESMS m/e: 463,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 72

[(4-фторфеніл)циклогексил]-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 72 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,38 (м, 2Н), 7,36-7,30 (м, 2Н), 7,28-7,18 (м, 3Н), 7,01 (т, 2Н, J=8,6Гц), 6,80 (д, 1Н, J=6,0Гц), 6,75 (д, 1Н, J=5,6Гц), 3,32 (дд, 2Н, J=5,8, 12,2Гц), 2,97-2,88 (м, 2Н), 2,43 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,40-2,32 (м, 2Н), 2,3-2,20 (м, 2Н), 2,18-2,08 (м, 2Н), 1,99-1,84 (м, 2Н), 1,69 (т, 2Н, J=6,4Гц), 1,65-1,55 (м, 6Н), 1,34 (д, 2Н, J=14,0Гц); ESMS m/e: 447,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 73

[(4-хлорфеніл)циклопропіл]-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 73 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклопропанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,13 (м, 8Н), 6,81 (д, Ш, J=5,2Гц), 6,74 (д, 1Н, J=5,6Гц), 5,59 (с, 1Н), 3,28 (дд, 2Н, J=6,8, 12,8Гц), 2,90-2,82 (м, 2Н), 2,40 (т, 2Н, J=7,2Гц), 2,26 (дт, 2Н, J=2,0, 11,8Гц), 2,12-2,00 (м, 2Н), 1,71-1,58 (м, 4Н), 1,35-1,26 (м, 2Н), 1,02 (дд, 2Н, J=3,8, 6,6Гц); ESMS m/e: 421,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 74

[(4-хлорфеніл)циклобутил]-N-(3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 74 одержали з 3-(спіро[інден-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 1-(4-хлорфеніл)циклобутанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,16 (м, 8Н), 6,81 (д, 1Н, J=6,0Гц), 6,75 (д, 1Н, J=5,2Гц), 6,41 (с, 1Н), 3,31 (дд, 2Н, J=5,8, 12,2Гц), 2,97-2,80 (м, 4Н), 2,53-2,45 (м, 2Н), 2,42 (т, 2Н, J=6,6Гц), 2,26 (т, 2Н, J=11,2Гц), 2,20-1,85 (м, 4Н), 1,75-1,65 (м, 2Н), 1,35 (д, 2Н, J=12,0Гц); ESMS m/e: 435,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 75

[(4-метил)феніл]циклопентил]-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід : Зразок 75 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 1-(4-метил)феніл]циклопентанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,33 (д, 1Н, J=7,1Гц), 7,30-7,26 (м, 3Н), 7,23-7,19 (м, 1Н), 7,15-7,06 (м, 3Н), 6,33-6,27 (м, 1Н), 5,05 (с, 2Н), 3,44-3,38 (м, 2Н), 3,29-3,21 (м, 2Н), 2,42-2,35 (м, 2Н), 2,33-2,29 (м, 2Н), 2,07 (с, 3Н), 1,82-1,64 (м, 14Н); ESMS m/e: 433,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 76

2,2-дифеніл-н-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 76 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2,2-дифенілацетилхлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88-7,72 (м, 1Н), 7,48-7,37 (м, 4Н), 7,37-7,25 (м, 7Н), 7,25-7,16 (м, 3Н), 5,06 (с, 2Н), 5,04 (с, 1Н), 3,52-3,38 (м, 2Н), 3,33-3,17 (м, 2Н),

3,11-2,92 (м, 2H), 2,92-2,77 (м, 2H), 2,76-2,60 (м, 2H), 2,22-2,05 (м, 2H), 1,72 (д, 2H, J=14,0Гц); ESMS m/e: 441,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 77

5 2,2,2-трифеніл-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 77 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2,2,2-трифенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,24 (м, 11H), 7,22-7,11 (м, 8H), 2,95 (с, 1H), 2,90-2,83 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,48 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,39-2,31 (м, 2H), 1,94 (дт, 2H, J=4,2, 13,1), 1,77-1,63 (м, 5H); ESMS m/e: 517,0 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Приклад 78

2,2-біс(4-метил)феніл)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 78 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2,2-біс(4-метил)фенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,27 (м, 2H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 4H), 7,14-7,04 (м, 5H), 6,77-6,69 (с, 1H), 5,13-5,00 (м, 2H), 4,87-4,79 (с, 1H), 3,49-3,30 (м, 2H), 2,82-2,67 (м, 2H), 2,50-2,38 (м, 2H), 2,38-2,27 (м, 2H), 2,33-2,27 (с, 6H), 1,92-1,76 (м, 2H), 1,76-1,63 (м, 4H); ESMS m/e: 469,3 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Приклад 79

[(4-фторфеніл)циклопентил]-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 79 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 1-(4-фторфеніл)циклопентанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,10 (м, 9H), 5,00 (с, 2H), 3,32-3,10 (м, 4H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,70-2,50 (м, 4H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,00-1,84 (м, 4H), 1,84-1,55 (м, 6H); ESMS m/e: 437,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Приклад 80

25 ((4-фторфеніл)циклогексил)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 80 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 1-(4-фторфеніл)циклогексанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 451,3 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Приклад 81

2-(4-хлорфеніл)-2-метил-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 81 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 427,2 (M+H).

35 Приклад 82

2-(4-фторфеніл)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 82 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2-(4-фторфеніл)пропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 397,3 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Приклад 83

2-(4-хлорфеніл)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 83 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти, згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 413,3 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Приклад 84

2,2-біс(4-фторфеніл)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 84 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2,2-біс(4-фторфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,19 (м, 7H), 7,11-6,98 (м, 6H), 5,06 (с, 2H), 4,81 (с, 1H), 3,35 (дд, 2H, J=6,0, 12,0Гц), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,47 (т, 2H, J=6,4Гц), 2,36 (дт, 2H, J=2,8, 12,0Гц), 1,88-1,68 (м, 6H); ESMS m/e: 477,3 (M+H)<sup>+</sup>.

50 Приклад 85

[(4-хлорфеніл)циклопентил]-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 85 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 1-(4-хлорфеніл)циклопентанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-6,92 (м, 9H), 5,00 (с, 2H), 3,35-3,10 (м, 4H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,61-2,49 (м, 4H), 2,40-2,35 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 4H), 1,80-1,57 (м, 6H); ESMS m/e: 453,2 (M+H)<sup>+</sup>.

55 Приклад 86

2-(3,4-дифторфеніл)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 86 одержали з 3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіламіну та 2-(3,4-дифторфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,25 (м, 2H), 7,24-7,07 (м, 5H), 7,05-7,00 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,39-3,32 (м, 2H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,59-2,49 (м, 4H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 4H); ESMS m/e: 401,2 (M+H)<sup>+</sup>.

60 Приклад 87

[(4-хлорфеніл)циклобутил]-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 87 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 1-(4-хлорфеніл)циклобутанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 439,3 (M+H)<sup>+</sup>.

65 Приклад 88

2,2-дифеніл-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)пропанамід: Зразок 88 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2,2-дифенілпропанової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 455,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 89

[(4-хлорфеніл)циклопропіл]-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)карбоксамід: Зразок 89 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 1-(4-хлорфеніл)циклопропанкарбонової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,10 (м, 9H), 5,01 (с, 2H), 3,55-3,33 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 2H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,94-2,83 (м, 2H), 2,74-2,57 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,60-1,45 (м, 3H), 1,21-0,91 (м, 2H); ESMS m/e: 425,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 90

2,2-біс(4-хлорфеніл)-N-(3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 90 одержали з (3-(спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл)аміну та 2,2-біс(4-хлорфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 91

2,2-біс(4-хлорфеніл)-N-[3-(1-окоспіро[індан-2,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]ацетамід: Зразок 91 одержали з 10-(3-амінопропіл)спіро[індан-2,4'-піперидин]-1-ону та 2,2-біс(4-хлорфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (с, 1H), 7,70 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,54 (дт, 1H, J=1,2, 7,6Гц), 7,41-7,04 (м, ЮН), 4,71 (с, 1H), 3,32 (дд, 2H, J=5,6, 11,6Гц), 2,92 (с, 2H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,51-2,39 (м, 1H), 2,22-1,99 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 2H), 1,69-1,55 (м, 2H), 1,41-1,27 (м, 2H), 1,18 (т, Ш, J=7,0Гц); ESMS m/e: 521,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 92

2,2-біс(4-фторфеніл)-N-[3-(1-окоспіро[індан-2,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]ацетамід: Зразок 92 одержали з 10-(3-амінопропіл)спіро[індан-2,4'-піперидин]-1-ону та 2,2-біс(4-фторфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,54 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,36-7,25 (м, 6H), 6,97-6,87 (м, 4H), 4,75 (с, 1H), 3,34 (дд, 2H, J=5,6, 11,6Гц), 2,94 (с, 2H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,40 (т, 1H, J=5,8Гц), 2,20-1,92 (м, 2H), 1,85 (дт, 2H, J=3,6, 13,2Гц), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,30 (д, 2H, J=12,4Гц), 1,18 (т, 1H, J=7,2Гц); ESMS m/e: 489,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 93

N-[3-(1-окоспіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]-2,2-дифенілацетамід: Зразок 93 одержали з 10-(3-амінопропіл)спіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-1-ону та 2,2-дифенілацетил-хлориду згідно з процедурою, показаною на Схемі F: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,83-7,69 (м, 1H), 7,69-7,55 (м, 3H), 7,49-7,37 (м, 4H), 7,37-7,26 (м, 4H), 7,26-7,16 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 3,57-3,42 (м, 2H), 3,41-3,25 (м, 2H), 3,17-2,98 (м, 4H), 2,98-2,81 (м, 2H), 2,26-2,02 (м, 2H), 1,80-1,61 (м, 2H); ESMS m/e: 455,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 94

2,2-біс(4-хлорфеніл)-N-[3-(1-окоспіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]ацетамід: Зразок 94 одержали з 10-(3-амінопропіл)спіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-1-ону та 2,2-біс(4-хлорфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (д, 2H, J=8,2Гц), 7,66 (очевидний т, 2H, J=7,6Гц), 7,53 (т, 2H, J=6,9Гц), 7,44 (д, 2H, J=6,9Гц), 7,26-7,14 (м, 5H), 4,86 (с, 1H), 3,40-3,29 (м, 4H), 3,08-2,98 (м, 3H), 2,57 (м, 2H), 2,1 (м, 2H), 1,73-1,65 (м, 3H); ESMS m/e: 523,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 95

2,2-біс(4-фторфеніл)-N-[3-(1-окоспіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]ацетамід: Зразок 95 одержали з 10-(3-амінопропіл)спіро[3-гідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-1-ону та 2,2-біс(4-фторфеніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,61 (очевидний т, 1H, J=6,9Гц), 7,46 (очевидний т, 1H, J=7,4Гц), 7,29 (д, 1H, J=7,4Гц), 7,21-7,14 (м, 4H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,98-6,90 (м, 3H), 6,48 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,37-3,29 (м, 2H), 2,80-2,73 (м, 2H), 2,46-2,37 (м, 4H), 2,08-1,97 (м, 3H), 1,71-1,58 (м, 3H); ESMS m/e: 491,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 96

2,2-дифеніл-N-(3-(спіро[1,2,3,4-тетрагідронафтален-1,4'-піперидин]-11-іл)пропіл)ацетамід: Зразок 96 одержали з 3-(спіро[1,2,3,4-тетрагідронафтален-1,4'-піперидин]-11-іл)пропіламіну та 2,2-дифенілоцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі F: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,00 (м, 15H), 4,87 (с, 1H), 3,36 (дд, 2H, J=5,6, 12,0Гц), 2,91 (д, 2H, J=7,2Гц), 2,75 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,59 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,37 (т, 2H, J=12,0Гц), 2,18 (дт, 2H, J=3,6, 13,8Гц), 1,86-1,66 (м, 6H), 1,59 (д, 2H, J=14,0Гц); ESMS m/e: 453,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 97

2,2-біс(4-метил)феніл)-N-[3-(2-окоспіро[1,3,4-тригідронафтален-1,4'-піперидин]-11-іл)пропіл]ацетамід: Зразок 97 одержали з 11-(3-амінопропіл)спіро [1,3,4-тригідронафтален-1,4'-піперидин] -2-ону та 2,2-біс(4-метил)феніл)оцтової кислоти згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 495,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 98

N-[3-(2-окоспіро[1,3,4-тригідронафтален-1,4'-піперидин]-11-іл)пропіл]-2,2-дифенілацетамід: Зразок 98 одержали з 11-(3-амінопропіл)спіро[1,3,4-тригідронафтален-1,4'-піперидин]-2-ону та 2,2-дифенілоцтової кислоти

згідно з процедурою, показаною на Схемі Е: ESMS m/e: 467,2 (M+H) .

Приклад 99

2,2-дифеніл-N-[3-(4,5,6-трифторспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]ацетамід:

Зразок 99 одержали з 4,5,6-трифторспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин] та N-(3-бромпропіл)-2,2-дифенілацетаміду згідно з процедурою, показаною на Схемі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,27 (м, 8H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,15 (ушир., 1H), 6,84-6,77 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,86 (с, 1H), 3,40 (дд, 2H, J=6,0, 12,0Гц), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,47 (т, 2H, J=6,4Гц), 2,34 (т, 2H, J=11,4Гц), 2,21-2,10 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H); ESMS m/e: 495,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 100

N-[3-(5-хлорспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]-2,2-дифенілацетамід: Зразок 100 одержали з 5-хлорспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин] та N-(3-бромпропіл)-2,2-дифенілацетаміду згідно з процедурою, показаною на Схемі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,19 (м, 11 H), 7,12 (д, 1H, J=6,0Гц), 7,05 (с, 1H), 6,77 (ушир., 1H), 4,99 (с, 2H), 4,91 (с, 1H), 3,40 (дд, 2H, J=6,2, 11,8Гц), 2,74 (д, 2H, J=11,6Гц), 2,42 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,31 (дт, 2H, J=3,8, 11,2Гц), 1,78-1,68 (м, 6H); ESMS m/e: 475,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 101

N-[3-(5-фторспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]-2,2-дифенілацетамід: Зразок 101 одержали з 5-фторспіро[1,3-дигідроізобензофуран-3,4'-піперидин] та N-(3-бромпропіл)-2,2-дифенілацетаміду згідно з процедурою, показаною на Схемі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,21 (м, 10H), 7,12-7,10 (м, 1H), 6,96 (дд, ш, J=2,4, 8,6Гц), 6,81-6,72 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,91 (с, 1H), 3,40 (дд, 2H, J=6,4, 12,6Гц), 2,82-2,73 (м, 2H), 2,45 (т, 2H, J=6,6Гц), 2,35 (дт, 2H, J=2,6, 12,4Гц), 1,86-1,67 (м, 6H); ESMS m/e: 459,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 102

N-[3-[5-(метилетил)спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл]пропіл]-2,2-дифенілацетамід:

Зразок 102 одержали з 5-(метилетил)спіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин] та N-(3-бромпропіл)-2,2-дифенілацетаміду згідно з процедурою, показаною на Схемі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,29 (м, 8H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,99 (ушир., 1H), 6,96 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,90 (с, 1H), 3,41 (дд, 2H, J=5,6, 11,7Гц), 2,83-2,74 (м, 2H), 2,46 (т, 2H, J=6,6Гц), 2,41-2,32 (м, 2H), 1,86 (дт, 2H, J=4,4, 13,2Гц), 1,78-1,69 (м, 4H), 1,23 (д, 6H, J=6,7Гц); ESMS m/e: 483,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 103

N-[3-(5-метилспіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин]-10-іл)пропіл]-2,2-дифенілацетамід: Зразок 103 одержали з 5-метилспіро[1,3-дигідроізобензофуран-1,4'-піперидин] та N-(3-бромпропіл)-2,2-дифенілацетаміду згідно з процедурою, показаною на Схемі Н:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,22 (м, 10H), 7,09 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,85 (ушир., 1H), 5,01 (с, 2H), 4,89 (с, 1H), 3,39 (дд, 2H, J=6,0, 12,0Гц), 2,80-2,72 (м, 2H), 2,43 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,37 (с, 3H), 2,38-2,28 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 4H), 1,75-1,66 (м, 2H); ESMS m/e: 455,5 (M+H)<sup>+</sup>.

II. Способи синтезу для загальних структур

Приклади, описані у Розділі I, лише ілюструють способи, що застосовуються для синтезу антагоністів МСНІ. Подальші похідні можна одержати, застосовуючи загальні способи, які засновуються на способах синтезу, що застосовуються для синтезу прикладів сполук.

Може бути необхідним застосувати стратегії введення та зняття захисту для замісників, таких як аміногрупи, амідогрупи, груп карбонових кислот та гідроксильні групи, в узагальнених способах синтезу з метою утворення подальших похідних. Способи введення та зняття захисту таких груп є добре відомими у галузі, та їх опис можна знайти, [наприклад, у Green, T. W. and Wuts, P.G.M. (1991) Protection Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Edition John Wiley & Sons, New York].

III. Композиції для перорального введення

Як конкретний варіант здійснення композиції для перорального введення сполуки цього винаходу, змішували 100мг однієї зі сполук, описаних тут, з достатньо тонкоподрібненою лактозою з одержанням загальної кількості у 580-590мг для наповнення О-подібної капсули з твердого гелю.

IV. Фармакологічне оцінювання сполук на клонованому рецепторі МСНІ щурів

Фармакологічні властивості сполук цього винаходу оцінювали на клонованих рецепторах МСНІ щурів, застосовуючи процедури, описані нижче.

Клітини-хазяїни

Широку різноманітність клітин-хазяїнів можна застосовувати для дослідження гетерологічної експресії білків. Ці клітини включають, проте не обмежуються лише ними, систематизовані лінії ссавців, такі як: Cos-7, CHO, LM (tk-), HEK293, Peak rapid 293 тощо, клітинні лінії комах, такі як: Sf9, Sf21 тощо, клітинні лінії земноводних, такі як овоцити жаби *Xenopus*, тощо.

Клітини COS 7 вирощують у чашках розміром 150мм у модифікованому за способом Дульбеко середовищі Ігла (DMEM) з додатками (10% фетальної бичачої сироватки, 4мМ глутаміну, 100 одиницями/мл пеніциліну/100 Fg/мл стрептоміцину) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Чашки з культурою клітин COS-7 обробляють трипсином та розщеплюють 1:6 кожні 3-4 дні.

Ниркові ембріональні клітини 293 людини вирощують у чашках розміром 150мм у DMEM з добавками (10% фетальної бичачої сироватки, 4мМ глутаміну, 100 одиницями/мл пеніциліну/100 Fg/мл стрептоміцину) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Чашки з культурою клітин 293 обробляють трипсином та розщеплюють 1:6 кожні 3-4 дні.

Ниркові ембріональні клітини людини Peak rapid 293 (Peakr293) вирощують у чашках розміром 150мм у DMEM

з добавками (10% фетальної бичачої сироватки, 10% L-глутаміну, 50 Fg/мл гентаміцину) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Чашки з культурою клітин Peak rapid 293 обробляють трипсином та розщеплюють 1:12 кожні 3-4 дні.

Фібробласти LM (tk-) мишей вирощують у чашках розміром 150мм у DMEM з добавками (10% фетальної бичачої сироватки, 4мМ глутаміну, 100 одиницями/мл пеніциліну/100 Fg/мл стрептоміцину) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Чашки з культурою клітин LM (tk-) обробляють трипсином та розщеплюють 1:10 кожні 3-4 дні.

Клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO) вирощують у чашках розміром 150мм у середовищі HAM=s F-12 з добавками (10% фетальної бичачої сироватки, 4мМ L-глутаміну та 100 одиницями/мл пеніциліну/100 Fg/мл стрептоміцину) при 37°C 5% CO<sub>2</sub>. Чашки з культурою клітин CHO обробляють трипсином та розщеплюють 1:8 кожні 3-4 дні.

Ембріональні фібробласти NIH-3T3 мишей вирощують у чашках розміром 150мм у DMEM з добавками (10% фетальної бичачої сироватки, 4мМ глутаміну, 100 одиницями/мл пеніциліну/100 Fg/мл стрептоміцину) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Чашки з культурою клітин NIH-3T3 обробляють трипсином та розщеплюють 1:15 кожні 3-4 дні.

Клітини Sf9 та Sf21 вирощують у моношарах на 150 мм чашках для тканинної культури у середовищі TMN-FH з добавкою 10% фетальної бичачої сироватки при 27°C без CO<sub>2</sub>. Клітини комах High Five вирощують на 150мм чашках для тканинної культури у середовищі Ex-Cell 400™ з добавкою L-глутаміну також при 27°C без CO<sub>2</sub>.

У деяких випадках клітинні лінії, що вирощували як прилипли моношари, можуть бути перетворені на суспензійну культуру для збільшення виходу клітин та одержання великих партій однорідного матеріалу для аналізу з метою здійснення звичайних програм скринінгу рецепторів.

#### Тимчасова експресія

ДНК-кодувальні білки, що слід досліджувати, можна тимчасово експресувати у різноманітних клітинних лініях ссавців, комах, земноводних та інших тварин декількома способами, включаючи, проте не обмежуючись ними, опосередковану фосфатом кальцію доставку, опосередковану DEAE (діетиламіноетил)-декстраном доставку, опосередковану ліпосомами доставку, опосередковану вірусом доставку, опосередковану електропорацією доставку та доставку шляхом мікроін'єкції. Кожен з цих способів може потребувати оптимізації згрупованих експериментальних параметрів залежно від ДНК, клітинної лінії та типу аналізу, який слід застосовувати у подальшому.

Далі описаний звичайний протокол способу із застосуванням фосфату кальцію, який застосовується до клітин Peak rapid 293.

Прилипли клітини збирали приблизно за 24 години до трансфекції та переносили з щільністю  $3,5 \times 10^6$  клітин/чашку у чашці розміром 150мм для тканинної культури та залишали інкубуватися протягом ночі при 37°C при 5% CO<sub>2</sub>. До пластикової пробірки об'ємом 5мл додавали 250 F1 суміші CaCl<sub>2</sub> та ДНК (15 Fg ДНК у 250мМ CaCl<sub>2</sub>) та повільно додавали, злегка перемішуючи, 500 F1 2X HBS (280мМ NaCl, 10мМ KCl, 1,5мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 12мМ декстрази, 50мМ HEPES (N-2-гідроксіетилпіперазин-N'-2-етансульфонової кислоти)). Суміш залишали інкубуватися протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, щоб дозволити ДНК осадитися, щоб сформуватися. Суміш осаду ДНК потім додавали до культурального середовища у кожній чашці та інкубували протягом 5 годин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Після інкубування до кожної чашки додавали 5мл культурального середовища (DMEM, 10% FBS (фетальної бичачої сироватки), 10% L-глутаміну та 50мкг/мл гентаміцину). Клітини потім інкубували протягом 24-48 годин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>.

Далі описаний звичайний протокол способу із застосуванням DEAE-декстрану у відношенні клітин Cos-7. Клітини, які слід застосовувати для трансфекції, розщеплювали за 24 години до трансфекції з одержанням 70-80% конфлюента у колбі на час проведення трансфекції. Стисло, 8 Fg рецепторної ДНК та 8 Fg будь-якої додаткової ДНК, що є необхідною (наприклад, вектор експресії білка G, конструкт-репортер, маркер стійкості до антибіотика, моск-вектор тощо), додавали до 9мл суміші повної DMEM та DEAE-декстрану (10мг/мл у фізіологічному розчині з фосфатним буфером (PBS)). Клітини Cos-7, розташовані у колбі T225 (суб-конфлюент), промивали один раз PBS, та суміш ДНК додавали у кожну колбу. Клітини залишали інкубуватися протягом 30 хвилин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Після інкубування 36мл повного DMEM з 80 FM хлорохіну додавали у кожну колбу та залишали інкубуватися протягом додаткових 3 годин. Середовище потім відсмоктували та 24мл повного середовища, що містить 10% диметилсульфоксиду (DMSO), додавали протягом точно 2 хвилин, а потім відсмоктували. Клітини потім двічі промивали PBS та 30мл повного DMEM додавали у кожну колбу. Клітини потім залишали інкубуватися протягом ночі. Наступного дня клітини збирали шляхом трипсинізації та пересівали за необхідністю залежно від типу аналізу, який слід було виконувати.

Далі описаний звичайний протокол опосередкованої ліпосомами трансфекції, що застосовується до клітин CHO. Клітини, які слід застосовувати для трансфекції, розщеплювали за 24 години до трансфекції з одержанням 70-80% конфлюента у колбі на час проведення трансфекції. Взагалі 10 Fg ДНК, яка може включати змінні співвідношення рецепторної ДНК та будь-якої додаткової ДНК, яка є необхідною (наприклад, вектор експресії білка G, конструкт-репортер, маркер стійкості до антибіотика, моск-вектор тощо), застосовували з метою трансфекції кожної 75см<sup>2</sup> колби, що містить клітини. Опосередковану ліпосомами трансфекцію здійснювали згідно з рекомендаціями виробника (LipofectAMINE, GibcoBRL, Bethesda, MD). Трансфектовані клітини збирали через 24 години після трансфекції та застосовували їх або пересівали згідно з вимогами аналізу, який слід було застосовувати.

Далі описаний звичайний протокол способу електропорації, який застосовується до клітин Cos-7. Клітини, які слід застосовувати для трансфекції, розщеплювали за 24 години до трансфекції з одержанням субконфлюента у колбах під час трансфекції. Клітини збирали трипсинізацією, знов суспендували у тому ж середовищі та підраховували.  $4 \times 10$  клітин суспендували у 300 FI DMEM та розташовували у кюветці для електропорації. 8 Fg

рецепторної ДНК та 8 Fg будь-якої додаткової ДНК, що потребується (наприклад, вектор експресії білка G, конструкт-репортер, маркер стійкості до антибіотика, моск-вектор тощо), додавали до клітинної суспензії, кювету розташовували у імпульсному генераторі BioRad Gene Pulser, де вона зазнавала впливу електричних імпульсів (характеристики Gene Pulser: напруга 0,25кВ, потужність - 950 FF). Після впливу імпульсу 800 F1 повного DMEM додавали до кожної кюветки та суспензію переносили у стерильну пробірку. Повне середовище додавали у кожну пробірку, щоб отримати кінцеву концентрацію клітин  $1 \times 10^5$  клітин/100 Fl. Клітини потім розташовували на планшетах, як це необхідно, залежно від типу аналізу, який слід було виконати.

Далі описаний звичайний протокол опосередкованої вірусом експресії гетерологічних білків для бакуловірусної інфекції клітин комах Sf9. Кодувальну ділянку ДНК, що кодує рецептор, описаний тут, можна субклонувати у рBlueBacIII в існуючі сайти рестрикції або сайти, вбудовані у послідовності 5' та 3' до кодувальної ділянки поліпептидів. Для одержання бакуловірусу, 0,5 Fg вірусної ДНК (BaculoGold) та 3 Fg конструкту ДНК, що кодує поліпептид, можна трансфектувати спільно у  $2 \times 10^6$  клітин Sf9 комах *Spodoptera frugiperda* шляхом осадження фосфатом кальцію, що описується у Pharmingen (у "Baculovirus Expression Vector System: Procedures and Methods Manual"). Клітини потім інкубували протягом 5 днів при температурі 27 °С. Супернатант чашки, у якій проводили спільну трансфекцію, можна зібрати шляхом центрифугування, а пляму рекомбінантного вірусу очистити. Процедуру інфікування клітин вірусом, приготування вірусної культури та титрування вірусної культури виконували так, як описано у посібнику Pharmingen. Подібні принципи будуть взагалі застосовуватися для експресії клітин ссавців, опосередкованої ретровірусами, лісовим вірусом Simliki та вірусами з ДНК з подвійним ланцюгом, такими як аденовірус, вірус герпесу та вірус віспакицини тощо.

#### Стілка експресія

Гетерологічну ДНК можна стабільно включити у клітини-хазяїни, примушуючи клітину постійно експресувати сторонній білок. Способи уведення ДНК у клітину є подібними до способів, описаних вище для тимчасової експресії, проте вони потребують спільної трансфекції допоміжного гена, щоб надати стійкості до антибіотиків клітині-хазяїна, що є мішенню. Одержану стійкість до антибіотиків можна застосовувати для відбору та зберігання клітин з одержаною гетерологічною ДНК. Набір генів стійкості є доступним і включає, проте, не обмежуючись лише ними, ген стійкості до неоміцину, канаміцину та гіроміцину. Для цілей проведення дослідів з рецептором, стійку експресію гетерологічного рецепторного білка здійснюють у, проте не обмежуючись обов'язково ними, клітинах ссавців, які включають CHO, HEK293, LM (tk-) тощо.

#### Приготування клітинних мембран

Для здійснення аналізів зв'язування, осад трансфектованих клітин суспендували у льодяному буфері (20мМ Tris-HCl, 5мМ EDTA, рН7,4) та гомогенізували ультразвуком протягом 7 секунд. Клітинні лізати центрифугували при 200×g протягом 5 хвилин при 4 °С. Супернатанти потім центрифугували при 40000×g протягом 20 хвилин при 4 °С. Отриманий осад потім промивали один раз у буфері гомогенізації та суспендували у буфері зв'язування (дивись способи для зв'язування радіолігандів). Концентрацію білків визначали за способом Bradford (1976), застосовуючи бичачий сироватковий альбумін як стандарт. Аналізи зв'язування звичайно виконували одразу, проте можна приготувати мембрани в певній кількості та зберігати у рідкому азоті для наступного застосування.

#### Аналізи зв'язування радіолігандів

Аналізи зв'язування радіолігандів для рецептора MCH1 щура здійснювали із застосуванням плазмідичної рсDNA3.1-rMCH1-f (ATCC Patent Deposit Designation No. PTA-3505). Плазмідична рсDNA3.1-rMCH1-f включає регуляторні елементи, необхідні для експресії ДНК у клітині ссавця, яка є так оперативною зв'язаною з ДНК, яка кодує рецептор MCH1 щура, що забезпечує його експресію. Плазмідична рсDNA3.1-rMCH1-f було віддано на депонування 5 липня 2001 року в Американську Колекцію Типових Культур (ATCC), 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A за умовами Будапештського договору про міжнародне визнання депонування мікроорганізмів з метою здійснення процедури патентування, та вона відповідає у ATCC Patent Deposit Designation №PTA-3505.

Аналізи зв'язування можна також виконувати, як описано далі з плазмідичною рEXJ.HR-TL231 (ATCC Accession №203197). Плазмідична рEXJ.HR-TL231 кодує рецептор MCH1 людини, та її було віддано на депонування 17 серпня 1998 року в Американську Колекцію Типових Культур (ATCC), 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A, за умовами Будапештського договору про міжнародне визнання депонування мікроорганізмів з метою здійснення процедури патентування, та вона відповідає у ATCC Accession №203197.

Ембріональні клітини Peak rapid 293 нирки людини (клітини Peakr293) тимчасово трансфектували ДНК, що кодує рецептор MCH1, застосовуючи спосіб з фосфатом кальцію, та клітинні мембрани одержували, як описано вище. Експерименти зі зв'язуванням з мембранами клітин Peakr293, трансфектованих рецептором MCH1 щура, виконували з 0,08нМ [<sup>3</sup>H] Сполуки А (звичайно міченою Amersham) (синтез Сполуки А описано докладно далі) із застосуванням буферу для інкубації, що складається з 50мМ Tris рН7,4, 10мМ MgCb, 0,16мМ PMSF (фенілметилсульфонілфторид), 1мМ 1,10 фенантроліну та 0,2% BSA (альбуміну бичачої сироватки). Зв'язування виконували при 25 °С протягом 90 хвилин. Інкубацію припиняли шляхом швидкого вакуумного фільтрування через фільтри із скловолокна GF/C, які попередньо змочили у 5% PEI, застосовуючи 50нМ Tris рН7,4 як буфер для промивання. В усіх експериментах неспецифічне зв'язування визначали, застосовуючи 10 FM Сполуки А.

#### Функціональні аналізи

Клітини можна піддати скринінгу на присутність ендogenous рецептора ссавця, застосовуючи функціональні аналізи. Клітини без або з низьким рівнем ендogenous рецептора, що є присутнім, можна трансфектувати екзогенним рецептором для застосування у функціональних аналізах.

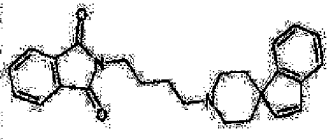
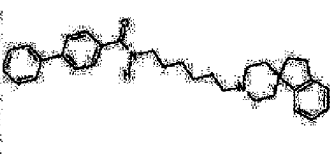

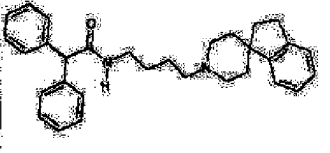

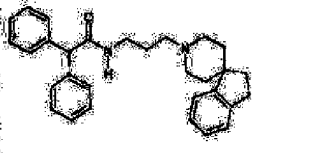
Широкий спектр аналізів можна застосовувати для скринінгу на активність рецептора. Цей спектр охоплює

діапазон від звичайного вимірювання, наприклад, фосфатидилінозиту, сАМФ (аденозинмонофосфату),  $Ca^{++}$  та  $K^+$ , до систем, що вимірюють саме ці вторинні месенджери, але які були модифіковані або адаптовані так, щоб вони мали більш високу пропускну здатність, були більш загальними та більш чутливими; до платформ на основі клітин, що дають інформацію про більш загальні клітинні події, які є результатом активації рецептора, такі як, наприклад, метаболічні зміни, диференцировка та клітинний розподіл/проліферація; до аналізів вищих організмів, які відбивають комплекс фізіологічних або поведінкових змін, які, як вважають, включають активацію рецептора, включаючи, наприклад, серцево-судинні, знеболювальні ефекти, ефект, що викликає апетит, анксиолітичні та седативні ефекти.

10 Результати аналізу зв'язування радіолігандів

Сполуки, описані вище, проаналізували із застосуванням клонованого MCH1 щура. Зв'язувальну спорідненість сполук наведено у Таблиці 1.

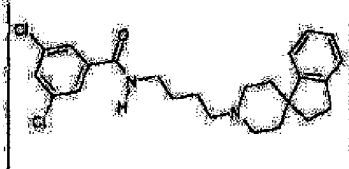
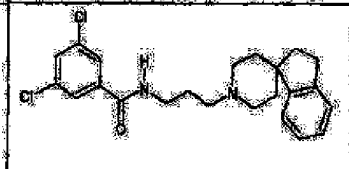
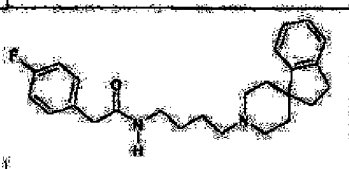
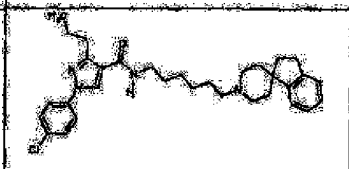
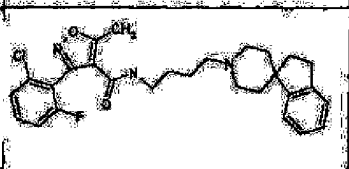
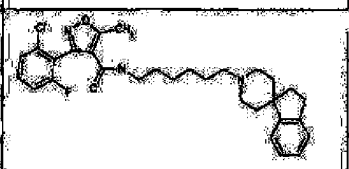
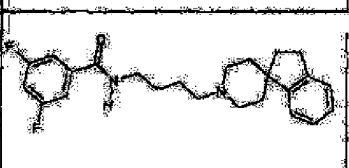
ТАБЛИЦЯ 1

| Зразок № | Складура  | КЛ (нМ) |
|----------|---|---------|
| 1        |    | 806,7   |
| 2        |   | 989,8   |
| 3        |  | 378,1   |
| 4        |  | 213,8   |
| 5        |  | 732,4   |
| 6        |  | 53,8    |

U A 7 7 8 1 4 C 2

U A 7 7 8 1 4 C 2

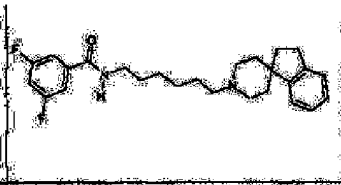
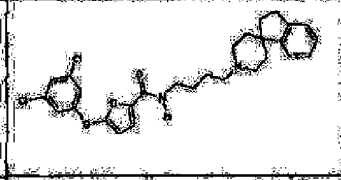
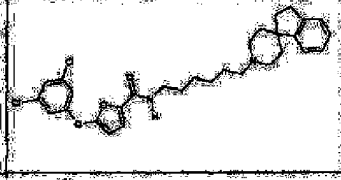
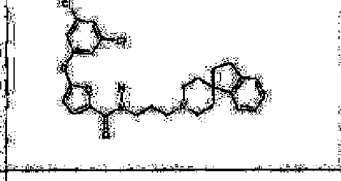
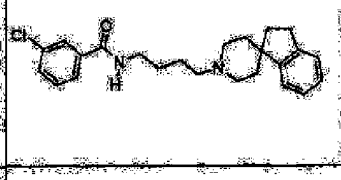
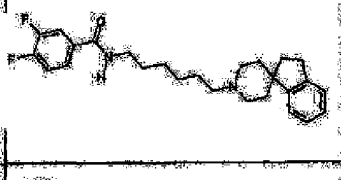
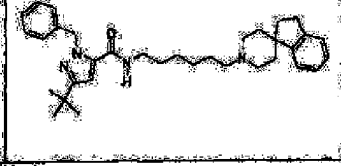
U A 7 7 8 1 4 C 2

|    |    |   |       |
|----|----|---|-------|
| 5  | 7  |    | 271.0 |
| 10 | 8  |    | 314.0 |
| 15 | 9  |    | 337.5 |
| 20 | 10 |    | 353.8 |
| 25 | 11 |   | 244.8 |
| 30 | 12 |  | 360.7 |
| 35 | 13 |  | 270.9 |

45  
50  
55  
60  
65

U A 7 7 8 1 4 C 2

U A 7 7 8 1 4 C 2

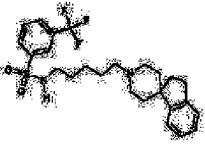




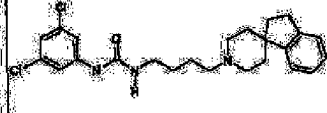
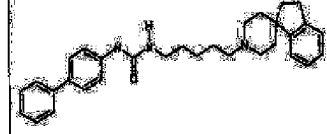
|    |    |   |       |
|----|----|---|-------|
| 5  | 14 |    | 843,2 |
| 10 | 15 |    | 454,0 |
| 15 | 16 |    | 449,8 |
| 20 | 17 |    | 834,8 |
| 25 | 18 |   | 342,4 |
| 30 | 19 |  | 412,1 |
| 35 | 20 |  | 508,8 |

45  
50  
55  
60  
65

U A 7 7 8 1 4 C 2

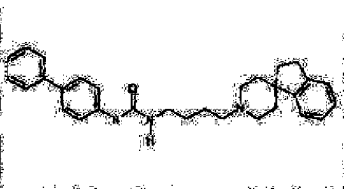

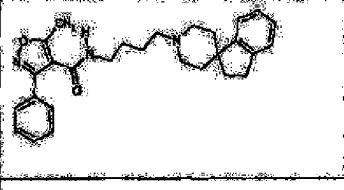
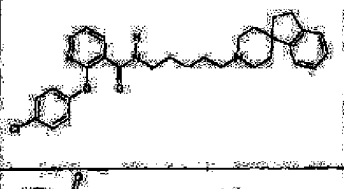
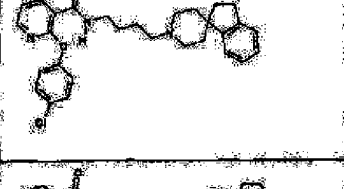

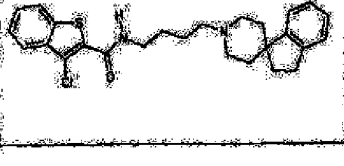
U A 7 7 8 1 4 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

|    |   |       |
|----|---|-------|
| 21 |    | 991,8 |
| 22 |    | 617,4 |
| 23 |    | 619,2 |
| 24 |    | 667,9 |
| 25 |    | 641,8 |
| 26 |  | 611,6 |
| 27 |  | 682,2 |

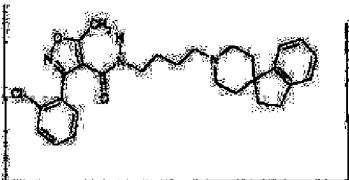
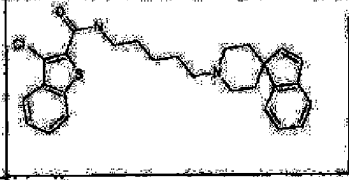
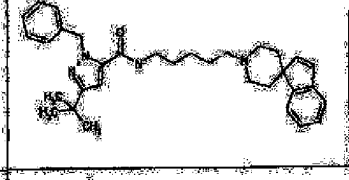
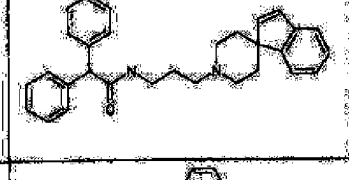
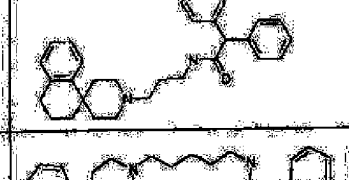

U A 7 7 8 1 4 C 2

U A 7 7 8 1 4 C 2

|    |    |   |       |
|----|----|---|-------|
| 5  | 28 |    | 549,1 |
| 10 | 29 |    | 490,7 |
| 15 | 30 |    | 555,6 |
| 20 | 31 |    | 212,5 |
| 25 | 32 |   | 387,9 |
| 30 | 33 |  | 490,9 |
| 35 | 34 |  | 382,8 |

45  
50  
55  
60  
65

U A 7 7 8 1 4 C 2

|    |    |   |       |
|----|----|---|-------|
| 5  | 35 |    | 824,7 |
| 10 | 36 |    | 735,4 |
| 15 | 37 |    | 783,7 |
| 20 | 38 |    | 6,5   |
| 25 | 39 |   | 128,4 |
| 30 | 40 |  | 384,4 |

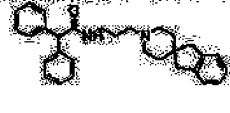
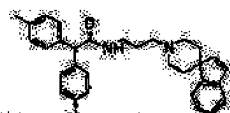








40  
45  
50  
55  
60  
65

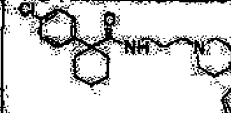



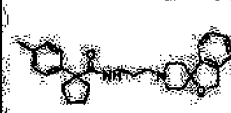
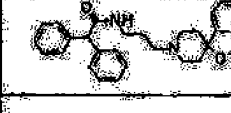




5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Экземп № | Структура | Ki (nM) |
|----------|-----------|---------|
| 41       |           | 103     |
| 42       |           | 545     |
| 43       |           | 507     |
| 44       |           | 82.4    |
| 45       |           | 802     |
| 47       |           | 54.3    |
| 48       |           | 29.7    |
| 49       |           | 21.5    |
| 50       |           | 194     |

| Экземп № | Структура | Ki (nM) |
|----------|-----------|---------|
| 46       |           | 84.1    |
| 52       |           | 112     |
| 53       |           | 56.9    |
| 54       |           | 208     |
| 55       |           | 8.6     |
| 56       |           | 108     |
| 57       |           | 8.2     |
| 58       |           | 150     |
| 59       |           | 175     |
| 60       |           | 42.3    |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Зразок № | Структура   | Ki (нМ) |
|----------|---|---------|
| 61       |    | 49      |
| 62       |    | 26      |
| 63       |    | 46      |
| 64       |    | 36      |
| 65       |    | 78      |
| 66       |   | 140     |
| 67       |  | 2,4     |
| 68       |  | 5,8     |
| 69       |  | 104     |
| 70       |  | 203     |

| Зразок № | Структура  | Ki (нМ) |
|----------|--|---------|
| 71       |    | 71      |
| 72       |    | 131     |
| 73       |    | 239     |
| 74       |    | 185     |
| 75       |    | 700     |
| 76       |   | 20,6    |
| 77       |  | 151     |
| 78       |  | 19,7    |
| 79       |  | 514     |
| 80       |  | 174     |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

| Зразок № | Структура | KI (нМ) |
|----------|-----------|---------|
| 81       |           | 185     |
| 82       |           | 679     |
| 83       |           | 557     |
| 84       |           | 4,9     |
| 85       |           | 183     |
| 86       |           | 376     |
| 87       |           | 417     |
| 88       |           | 144     |
| 89       |           | 481     |
| 90       |           | 5,4     |
| 91       |           | 391     |
| 103      |           | 14,7    |

| Зразок № | Структура | KI (нМ) |
|----------|-----------|---------|
| 92       |           | 61,6    |
| 93       |           | 783     |
| 94       |           | 600     |
| 95       |           | 84,6    |
| 96       |           | 128     |
| 97       |           | 428     |
| 98       |           | 582     |
| 99       |           | 11,6    |
| 100      |           | 2,6     |
| 101      |           | 5,8     |
| 102      |           | 162     |

V. Синтез сполуки А

Нижче описано синтез Сполуки А. Сполука А - це мічена радіоактивним ізотопом сполука, яку застосовували в аналізах зв'язування радіолігандів, описаних вище.

N-[3-(1,2,3,6-тетрагідро-4-піридиніл)феніл]ацетамід: Внаслідок реакції насиченого водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (25мл), трет-бутил 4-[[трифторметил]сульфоніл]окси-1,2,3,6-тетрагідро-1-піридинкарбоксилату (20ммоль), 3-ацетамідофенілборонової кислоти (30ммоль) та тетракістрифенілфосфінпаладію(0) (1,15г) у диметоксіетані

(40мл) при температурі дефлегмації протягом ночі отримали трет-бутил 4-[3-(ацетиламіно)феніл]-3,6-дигідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат. Внаслідок зняття захисту групи ВОС із застосуванням НСІ у діоксані з наступним підлужуванням (рН11-12) отримали бажаний продукт.

5 трет-бутил N-(3-бромпропіл)карбамат: одержали з гідроброміду 3-бромпропіламіну та ВОС<sub>2</sub>О у присутності основи в дихлорометані.

N-{3-[1-(3-амінопропіл)-1,2,3,6-тетрагідро-4-піридиніл]феніл]ацетамід: Внаслідок реакції трет-бутил N-(3-бромпропіл)карбамату та N-[3-(1,2,3,6-тетрагідро-4-піридиніл)феніл]ацетаміду у діоксані при кип'ятінні у колбі зі зворотним холодильником з каталізатором Вu<sub>4</sub>Nl та лугом, як показано на Схемі А, отримали трет-бутил 10 3-(4-[3-(ацетиламіно)феніл]-3,6-дигідро-1(2Н)-піридиніл)пропілкарбамат. Видалення захисної групи ВОС із застосуванням НСІ у діоксані з наступним підлужуванням (рН11-12) давало бажаний продукт.

Метил

(4S)-3-{{3-(4-[3-(ацетиламіно)феніл]-3,6-дигідро-1(2Н)-піридиніл)пропіл]аміно}карбоніл}-4-(3,4-дифторфеніл)-6 15 -(метоксиметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилат: одержували за реакцією 5-метил 1-(4-нітрофеніл)(65)-6-(3,4-дифторфеніл)-4-(метоксиметил)-2-оксо-3,6-дигідро-1,5(2Н)-піримідиндикарбоксилату (описано у РСТ публікації No.WO 00/37026, опублікованій 29 липня 2000 року) з N-{3-[1-(3-амінопропіл)-1,2,3,6-тетрагідро-4-піридиніл]феніл]ацетамідом: <sup>1</sup>Н ЯМР δ 8,90 (т, 1Н, J=3,6Гц), 7,75 (с, 1Н), 7,50-7,00 (м, 8Н), 6,68 (с, 1Н), 6,03 (ушир, с, 1Н), 4,67 (с, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 3,47 (с, 3Н), 3,38 (АВm, 2Н), 3,16 (м, 2Н), 2,71 (т, 2Н, J =5,4Гц), 2,56 (м, 4Н), 2,35-1,90 (ушир., 2Н), 2,17 (с, 3Н), 1,82 (п, 20 2Н, J=7,2Гц), ESMS, 612,25 (M+H)<sup>+</sup>.

Мічений

тритієм

метил

(4S)-3-{{3-(4-[3-(ацетиламіно)феніл]-1-піперидиніл)пропіл]аміно}карбоніл}-4-(3,4-дифторфеніл)-6-(метоксиметил) 25 )-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідин-карбоксилат: Метил

(4S)-3-{{3-(4-[3-(ацетиламіно)феніл]-3,6-дигідро-1(2Н)-піридиніл)пропіл]аміно}карбоніл}-4-(3,4-дифторфеніл)-6 25 -(метоксиметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилат мітили тритієм (Amersham), застосовуючи описаний холодний спосіб (Н<sub>2</sub>, балонний метод, метанол, Pd/C, протягом ночі), внаслідок чого отримали мічений тритієм метил

(4S)-3-{{3-(4-[3-(ацетиламіно)феніл]-1-піперидиніл)пропіл]аміно}карбоніл}-4-(3,4-дифторфеніл)-6-(метоксиметил) 30 )-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилат ((+)-ізомер), який, у свою чергу, застосовували як радіоліганд у фармакологічних аналізах МСН.

VI. Способи in-vivo

Наступні способи in vivo виконували для того, щоб визначити ефективність антагоністів МСН1 для лікування ожиріння (триденний тест ваги тіла та приймання підсолоджене згущеного молока), депресії (тест примусового 35 плавання), тривожного стану (тест соціальної взаємодії) та сечових порушень (DIRC (зумовлене розтягненням ритмічне скорочення) та CSTI (безперервна повільна трансвезикулярна інфузія)).

Вплив антагоністів МСН1 на вагу тіла (триденний)

Самців щурів Long Evans (Charles River), що мали вагу 180-200 грамів, розташували у групи по чотири самці з чергуванням кожні 12 годин періодів освітленості та темряви та необмеженим доступом до їжі та води. Сполуки, що випробувалися, вводили двічі на день шляхом внутрішньочеревинної ін'єкції за годину до циклу 40 темряви та через 2 години після включення світла протягом 3 днів. Вагу всіх щурів визначали щоденно після кожної ранкової ін'єкції. Загальні результати було представлено як вагу тіла (грами), набуту за день (середнє значення ± SEM), та аналізували шляхом двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Дані для кожного моменту часу проаналізували шляхом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а потім визначали post hoc критерій за Ньюманом-Кельсом (Newman-Keuls). Дані проаналізували із застосуванням GraphPad Prism (N 2.01) 45 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Усі дані було представлено як середнє ± SEM.

Вплив антагоністів МСН1 на споживання підсолоджене згущеного молока

Самців мишей C57BL/6 (Charles River), що мали вагу 17-19 грамів на початку експериментів, розташували у групи по чотири або п'ять самців з чергуванням кожні 12 годин періодів освітленості та темряви та необмеженим 50 доступом до їжі та води. Протягом 7 днів визначали вагу мишей, розташовували їх в окремих клітках та дозволяли їм пити підсолоджене згущене молоко (Nestle, розведене водою 1:3) протягом 1 години, 2-4 години під час циклу освітленості. Кількість випитого молока визначали зважуванням пляшки з молоком до та після кожного прийому. У день проведення тесту мишам вводили внутрішньочеревинною ін'єкцією випробувану сполуку (3, 10 або 30мг/кг у 0,01% молочній кислоті), носій (0,01% молочна кислота), д-фенфлурамін (10мг/кг в 0,01% молочній кислоті) за 30 хвилин до споживання молока. Кількість молока, спожитого у день експерименту (у мл молока/кг 55 ваги тіла), порівнювали з базисним споживанням для кожної миші, визначеним у попередні 2 дні. Дані для кожного моменту часу проаналізували шляхом однофакторного ANOVA.

Тест примусового плавання (FST) у щурів

Тварини

В усіх експериментах застосовували самців щурів Sprague-Dawley (Taconic Farms, NY). Щурів розташовували 60 групами по 5 самців на клітку та підтримували чергування періодів освітленості та темряви кожні 12 годин. Щурам давали звикнути до рук протягом 1 хвилини кожного дня протягом 4 днів до початку тестування поведінки.

Введення препарату

Тваринам довільно призначали введення єдиної внутрішньочеревинної ін'єкції наповнювача (2,5% EtOH/2,5% Tween-80), іміпраміну (позитивний контроль, 60мг/кг) або випробуваної сполуки за 60 хвилин до початку 65 5-хвилинного тесту. Усі ін'єкції здійснювали із застосуванням 1см<sup>3</sup> туберкулінового шприца з 26 голками розміром

3/8 (Becton-Dickinson VWR Scientific, Bridgeport, NJ). Об'єм ін'єкції становив 1мл/кг.

#### Схема експерименту

Процедура, яку застосовували у цьому досліді, була подібною до процедури, описаної раніше (Porsolt, et al., 1978), за винятком того, що глибина води у цій процедурі становила 31см. Більша глибина у цьому тесті запобігає тому, щоб щурі підтримували себе, торкаючись своїми лапами дна циліндра. Сеанс плавання виконували шляхом розташування щурів в окремих циліндрах з плексигласу (висота 46см × діаметр 20см), що містили воду з температурою 23-25°C та глибиною 31см. Тести плавання здійснювали завжди між 9:00 та 17:00 годинами, та вони склалися з початкового 15-хвилинного тренувального тесту, а потім через 24 години 5-хвилинного тесту. Препарат вводили за 60 хвилин до 5-хвилинного тесту. Після усіх сеансів плавання, щурів видаляли з циліндрів, висушували паперовими рушниками та поміщали у нагріту клітку на 15 хвилин, а потім повертали у їх клітки-домівки. Усі сеанси тесту знімали на відеоплівку, застосовуючи кольорову відеокамеру, та записували для наступного підрахунку.

#### Поведінкові показники

Поведінку щурів на 5-секундних інтервалах під час 5-хвилинного тесту оцінювала окрема людина, яка не знала про введення препарату. Показники поведінки були наступними.

1. Імобільність - щур залишається плавати у воді без ознак боротьби та робить тільки ті рухи, які необхідні для підтримання голови над поверхнею води;

2. Видряпування - щур робить активні рухи своїми передніми лапами у воді та над нею, звичайно рухаючись у напрямку до стінок;

3. Плавання - щур робить активні плавальні рухи, більш активно, ніж це необхідно для простого підтримання голови над поверхнею води, наприклад, рухаючись колами у циліндрі; та

4. Занурення - усе тіло щура було зануреним.

#### Аналіз даних

Дані тесту примусового плавання (імобільність, плавання, видряпування, занурення) рандомізували, проводили однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) та post hoc аналіз із застосуванням критерію за Ньюманом-Кельсом (Newman-Keuls). Дані проаналізували із застосуванням GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Усі дані представили як середнє  $\pm$  S.E.M.

#### Тест примусового плавання (FST) у мишей

##### Тварини

В усіх експериментах застосовували мишей DBA/2 (Taconic Farms, NY). Тварин розташовували групами по 5 мишей на кожну клітку з контрольованим навколишнім середовищем в умовах чергування кожні 12 годин періодів освітленості та темряви. Тваринам давали звикнути до рук протягом 1 хвилини кожного дня протягом 4 днів до початку експерименту. Ця процедура включала навчальне примусове харчування через 1,5-дюймову трубку для годування.

#### Введення препарату

Тваринам довільно призначали одноразове введення наповнювача (5% EtOH/5% Tween-80), випробуваної сполуки або іміпраміну (60мг/кг) шляхом перорального примусового введення за 1 годину до тесту плавання.

#### Схема експерименту

Процедура тесту примусового плавання мишей була подібною до процедури тесту примусового плавання, описаної вище для щурів, проте, мала деякі модифікації. Циліндр, який застосовували для тесту був 1-літровою лабораторною склянкою (10,5см у діаметрі ×15см висоти), заповненою до 800мл (глибина 10см) водою, температура якої становила 23-25°C. Для кожної миші виконували лише один 5-хвилинний тест плавання між 13:00 та 17:00 годинами. Препарат вводили за 30-60 хвилин до проведення 5-хвилинного тесту. Після усіх сеансів плавання, мишей виймали з циліндрів, висушували паперовими рушниками та поміщали у нагріту клітку на 15 хвилин. Усі сеанси тесту знімали на відеоплівку, застосовуючи кольорову відеокамеру Sony, та записували для наступного підрахунку.

#### Поведінкові показники

На телевізійному моніторі дослідники продивилися запис поведінки під час 2-5 хвилин тесту та оцінили її. Реєстрували загальний час, коли тварини залишалися іммобільними (тварини плавали з мінімальними рухами для того, щоб залишатися на плаву) та мобільними (плавання та рухи були більш активними, ніж необхідно для того, щоб утримуватися на плаву).

#### Аналіз даних

Дані тесту примусового плавання (час іммобільності, мобільності, у секундах) рандомізували, проводили однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) та post hoc аналіз із застосуванням критерію за Ньюманом-Кельсом (Newman-Keuls). Дані проаналізували із застосуванням GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Усі дані представили як середнє  $\pm$  S.E.M.

#### Тест соціальної взаємодії (SIT)

Щурам дозволили звикнути до сприятливих умов догляду протягом 5 днів та розташували їх окремо один від одного за 5 днів до експерименту. Тваринам давали звикнути до рук протягом 5 хвилин на день. Схему та спосіб проведення тесту соціальної взаємодії здійснювали, як це раніше було описано у Kennett et al., (1997). У день проведення експерименту парам незнайомих один з одним щурів, що мали однакову вагу ( $\pm$ 5%) зробили ідентичні ін'єкції та повернули у їх клітки-домівки. Тварин довільно розподілили на 5 груп, по 5 пар на кожну групу, та їм робили одну з наступних внутрішньочеревинних ін'єкцій: випробувана сполука (10, 30 або 100мг/кг), наповнювач (1мл/кг) або хлородіазепоксид (5мг/кг). Дозу вводили за 1 годину до тестування. Потім щурів на 15

хвилин поміщали у білу плексигласову коробку або арену (54×37×26см) для тесту, дно якої було розділено на 24 однакові квадрати. Кондиціонер застосовували для утворення фонового шуму та підтримування температури кімнати при приблизно 23,3°C (74°F). Усі сеанси знімали на відеоплівку, застосовуючи камеру JVC (модель GR-SZ1, Elmwood Park, NJ) та 30-хвилинні відеокасети TDK (останній бренд HG) або Sony. Усі сеанси виконували у період між 13:00 та 16:30 годинами. Активну соціальну взаємодію, визначену як догляд за поверхнею тіла, обнюхування, кусання, боксування, ігрова боротьба, переслідування та перелазування або підлазування, підраховували із застосуванням секундоміра (модель Sportsline no. 226, із роздільною здатністю 1/100 секунди). Підраховували кількість епізодів підйому на задні лапи (тварина повністю підіймає своє тіло на задніх кінцівках), догляду за поверхнею тіла (вилизування, покусування, шкрябання тіла) та умивання морди (тобто неодноразові рухи лап по морді), а також кількість квадратів, що перетиналися твариною. Пасивну соціальну взаємодію (тварини лежать поруч або одна на одній) не рахували. Уся поведінка пізніше оцінювалася дослідником, який нічого не знав про ін'єкції, зроблені кожній парі. Наприкінці кожного тесту коробку ретельно витирали зволженими паперовими рушниками.

#### 15 Тварини

Самців щурів-альбіносів Sprague-Dawley (Taconic Farms, NY) розміщували парами в умовах чергування кожні 12 годин періодів освітленості та темряви (світло вмикають о 07:00), при цьому вони мали необмежений доступ до води та їжі.

#### Введення препарату

20 Випробовану сполуку розчиняли або у 100% диметилсульфоксиді (DMSO), або у 5% молочній кислоті (об'ємних %) ((Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Хлородіазепоксид (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) розчиняли у двічі дистильованій воді. Наповнювач складався з 50% диметилсульфоксиду (об'ємних %) або 100% диметилацетаміду (DMA). Усі розчини препаратів виготовляли за 10 хвилин до ін'єкції та розчини виливали наприкінці кожного дня тестування. Об'єм розчину препаратів, який вводили, становив 1мл/кг.

#### 25 Аналіз даних

Дані тесту соціальної взаємодії (час взаємодії, підведення на задні лапи та перетинання квадратів) рандомізували та проводили однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) та post hoc аналіз із застосуванням критерію за Стьюдентом-Ньюманом-Кельсом (Student-Newman-Keuls). Дані аналізували на відповідність критерію нормальності за Шапіро-Уїлком (Shapiro-Wilk). Дані аналізували за допомогою програми GBSTAT, за версією 6,5 (Dynamics Microsystems, Inc., Silver Spring, MD, 1997). Усі дані представили як середнє  $\pm$ S.E.M.

#### Моделі рефлексу сечовипускання in vivo

Вплив сполук на рефлекс сечовипускання оцінювали на моделях щурів з "зумовленим розтягненням ритмічним скороченням" (DIRC), як описано у попередніх публікаціях (наприклад, Maggi et al., 1987, Morikawa et al., 1992), та з безперервною повільною трансвезикулярною інфузією (CSTI).

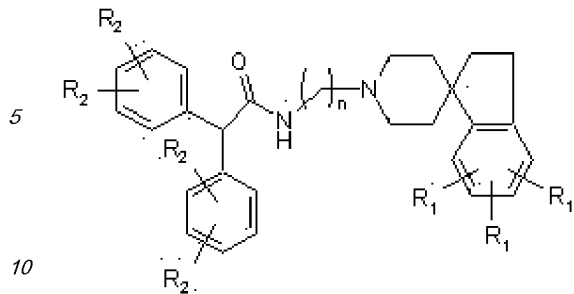
#### 35 Модель зумовленого розтягненням ритмічного скорочення (DIRO)

Самок щурів Sprague Dawley, вага яких становила приблизно 300г, анестезували підшкірним введенням уретану (1,2г/кг). У трахею ввели канюлю з трубкою PE240 для забезпечення безперешкодної прохідності дихальних шляхів під час усього експерименту. По серединній лінії черевини зробили розріз та ізолювали лівий та правий сечоводи. На сечоводи дистально наклали лігатуру (щоб запобігти витіканню рідини з сечового міхура), а проксимально в них ввели канюлю з трубкою PE10. Розріз зашили за допомогою шовкових ниток 4-0, залишивши кінець трубок PE10 зовні для виведення сечі. У сечовий міхур трансуретральню увели канюлю, застосовуючи трубку PE50, яку ввели на відстані 2,5см від отвору уретри. Цю канюлю закріпили на хвості за допомогою стрічки та з'єднали з датчиком тиску. Для того, щоб запобігти витіканню сечі з сечового міхура, канюлю міцно приєднали до зовнішнього отвору уретри, застосовуючи шовкові нитки 4-0. Для того, щоб стимулювати рефлекс сечовипускання, сечовий міхур спочатку спорожнили шляхом прикладання тиску на нижній відділ черевини, а потім заповнювали звичайним фізіологічним розчином з 100 збільшенням (максимум =2мл) до спонтанного скорочування сечового міхура (звичайно 20-40мм рт.ст.) зі швидкістю одне скорочення кожні 2-3 хвилини. Коли встановився регулярний ритм, наповнювач (фізіологічний розчин) або випробовані сполуки ввели шляхом внутрішньочеревиної або внутрішньосечовинної ін'єкції для того, щоб досліджувати їх вплив на активність сечового міхура. Як позитивний контрольний препарат застосовували антагоніст 5-HT<sub>1D</sub> WAY-100635. Дані представили як інтервал скорочення (у секундах) перед введенням препарату (базисні) або після застосування наповнювача або випробованої речовини.

#### Моделювання безперервної повільної трансвезикулярної інфузії (CSTI) на щурах

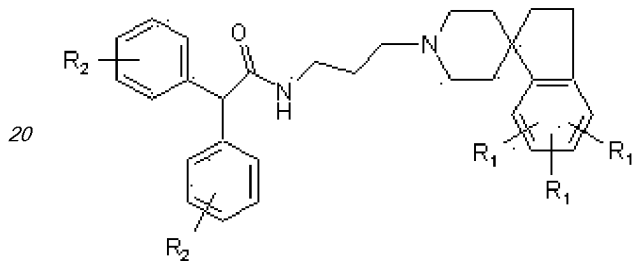
Для досліду застосовували самців щурів Sprague Dawley, вага яких становила приблизно 300г. Щурів анестезували пентобарбітоном натрію (50мг/кг, внутрішньочеревиною ін'єкція). Зробивши розріз посередині черевини, отримали доступ до сечового міхура, у який кризь невеликий надріз на куполі сечового міхура ввели поліетилєнову канюлю (PE50) та канюлю закріпили за допомогою касетного шва. Інший кінець канюлі вивели зовні кризь шкіру на дарсальній ділянці шиї. Подібно до цього, іншу канюлю (PE50) ввели у шлунок кризь парамедіальний розріз черевини, при цьому вільний кінець канюлі вивели зовні кризь шкіру на ділянці шиї. Хірургічні рани зашили шовковою ниткою 4-0 та тварин залишали відновлюватися, застосовуючи відповідний пост-хірургічний догляд. Наступного дня тварину розташовували у апараті для фіксування лап щурів. Відкритий кінець канюлі сечового міхура приєднали через трибічний запірний кран як до датчика тиску, так і до інфузійного насоса. Цикли спорожнення сечового міхура ініціювали безперервною інфузією звичайного фізіологічного розчину зі швидкістю 100мкл/хвилину. Повторні спорожнювальні стиснення реєстрували з використанням програмного забезпечення безпосереднього отримання даних Power Lab. Після реєстрування базисної картини спорожнення протягом години, безпосередньо у шлунок через внутрішньошлунковий катетер





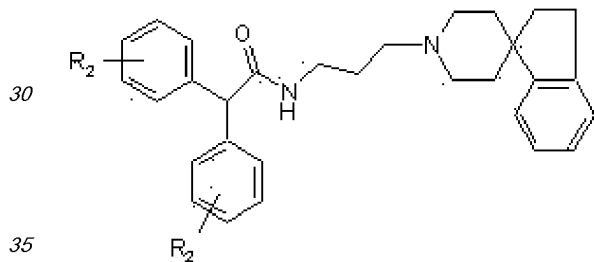
де кожний  $R_1$  та  $R_2$  являє собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I;  $C_{1-7}$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, арил або гетероарил; та де  $n$  є таким, як визначено у п. 1.

15 6. Сполука за п. 5, яка має структуру:



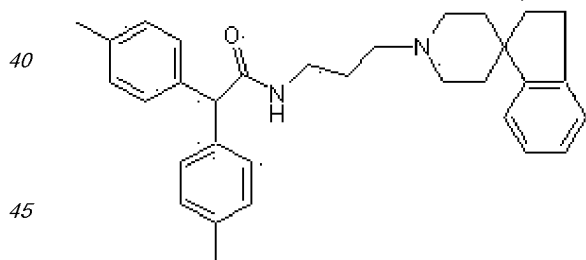
де  $R_1$  та  $R_2$  є такими, як визначено у п. 1.

7. Сполука за п. 6, яка має структуру

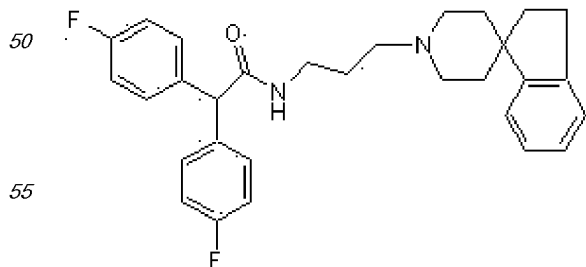


де кожний  $R_2$  є таким, як визначено у п. 1.

8. Сполука за п. 7, яка має структуру:



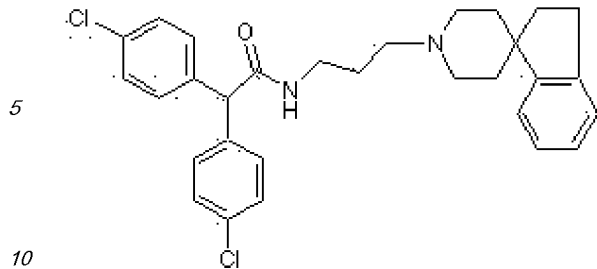
9. Сполука за п. 7, яка має структуру:



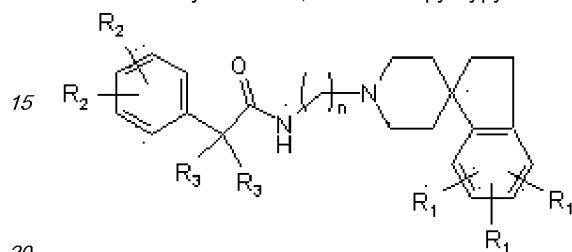
10. Сполука за п. 7, яка має структуру:

60

65

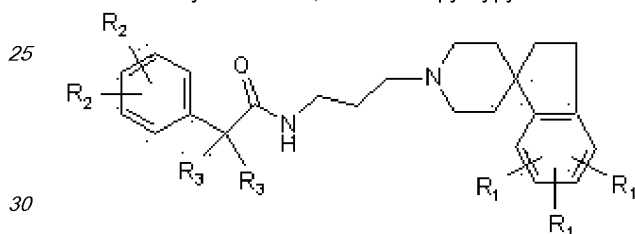


11. Сполука за п. 2, яка має структуру:



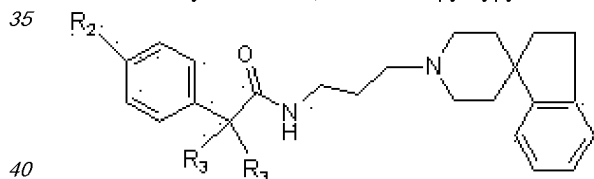
де кожний  $R_3$  являє собою незалежно H або  $C_1-C_6$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом; та де  $n$ ,  $R_1$  та  $R_2$  є такими, як визначено у п. 1.

12. Сполука за п. 11, яка має структуру:



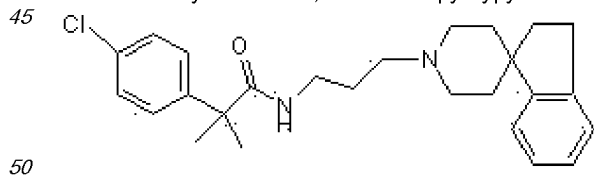
де кожний  $R_3$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом; та де  $R_1$  та  $R_2$  є такими, як визначено у п. 1.

13. Сполука за п. 12, яка має структуру:

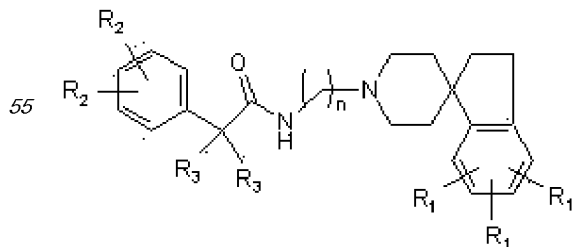


де кожний  $R_1$  являє собою F, Cl, Br або  $C_1-C_3$  алкіл; де кожний  $R_3$  являє собою незалежно H або  $C_1-C_7$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом; та де  $R_2$  є таким, як визначено у п. 1.

14. Сполука за п. 13, яка має структуру:



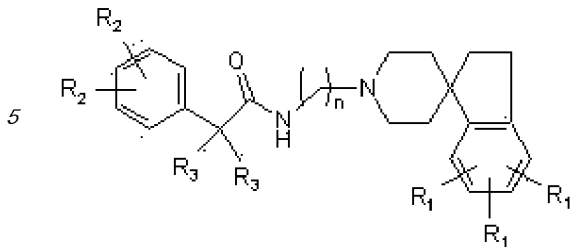
15. Сполука за п. 2, яка має структуру:



де дві складові  $R_3$ , узяті разом, утворюють  $C_3-C_6$  циклоалкіл; та де  $n$ ,  $R_1$  та  $R_2$  є такими, як визначено у п. 1.

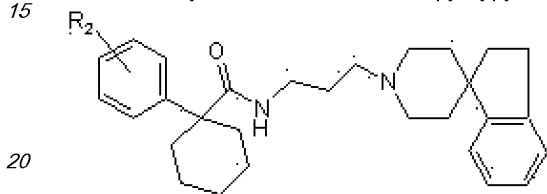
16. Сполука за п. 15, яка має структуру:

65



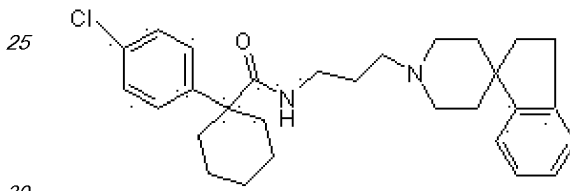
10 де дві складові R<sub>3</sub>, узяті разом, утворюють C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл;  
 де кожний R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> являє собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I; або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом; та  
 де n є таким, як визначено у п. 1.

17. Сполука за п. 16, яка має структуру:

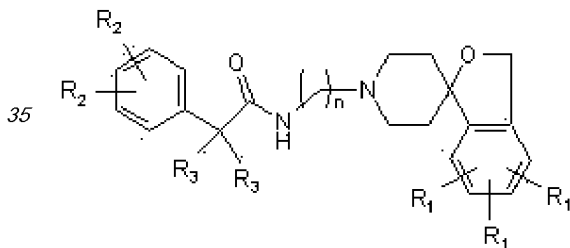


де R<sub>2</sub> являє собою -H, -F, -Cl, -Br, -I.

18. Сполука за п. 17, яка має структуру:

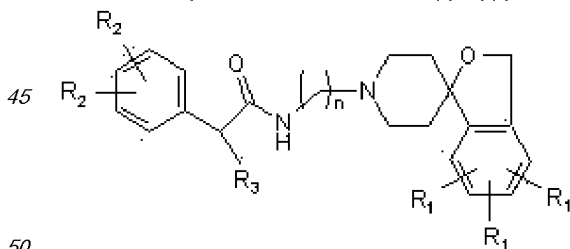


19. Сполука за п. 1, яка має структуру:



де n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> є такими, як визначено у п. 1.

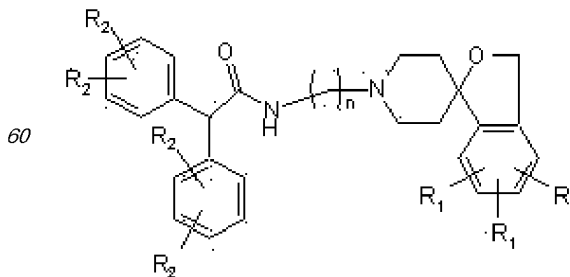
20. Сполука за п. 19, яка має структуру:



де R<sub>3</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом або арил, де арил необов'язково заміщений одним або більше -F, -Cl, -Br, -I, -R<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, арилом, фенокси або гетероарилом; та

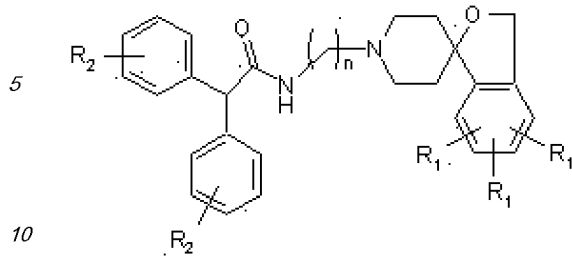
де n, R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> є такими, як визначено у п. 1.

21. Сполука за п. 20, яка має структуру:



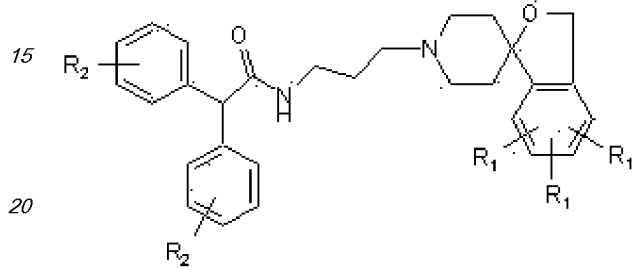
65 де n, R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> є такими, як визначено у п. 1.

22. Сполука за п. 21, яка має структуру:



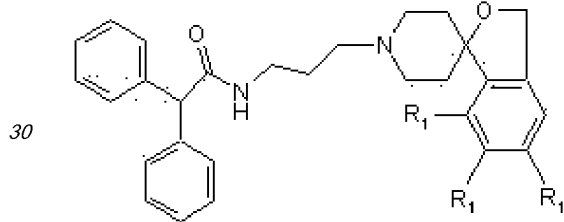
де  $n$ ,  $R_1$  та  $R_2$  є такими, як визначено у п. 1.

23. Сполука за п. 22, яка має структуру:



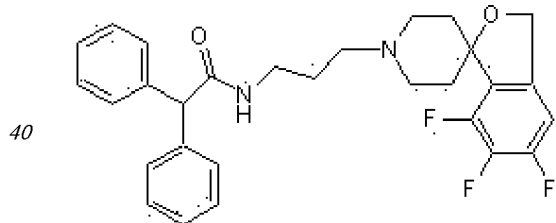
де кожний  $R_1$  та  $R_2$  являють собою незалежно -H, -F, -Cl, -Br, -I;  $C_1$ - $C_7$  алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом.

24. Сполука за п. 23, яка має структуру:

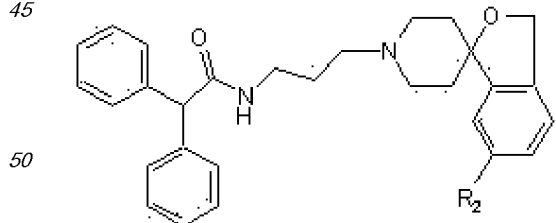


де кожний  $R_1$  являє собою незалежно -F, -Cl, -Br, -I або  $C_1$ - $C_7$  алкіл.

25. Сполука за п. 24, яка має структуру:

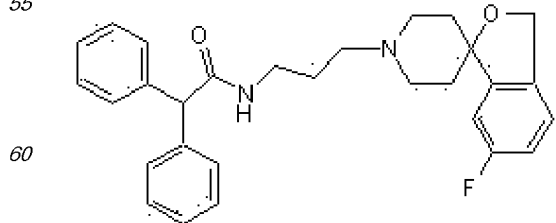


26. Сполука за п. 23, яка має структуру:



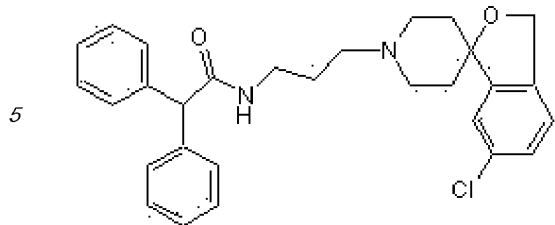
де кожний  $R_1$  являє собою F, Cl, Br, I або  $C_1$ - $C_7$  алкіл.

27. Сполука за п. 26, яка має структуру:

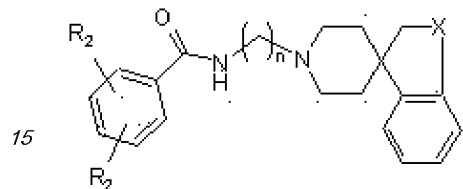


28. Сполука за п. 26, яка має структуру:

65



10 29. Сполуки, що мають структуру:

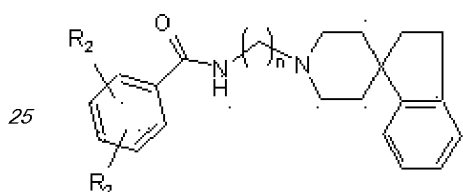


20 де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно H, F, Cl, Br, CN або C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом;

де X являє собою CH<sub>2</sub> або O; та

де n являє собою ціле число від 1 до 6 включно.

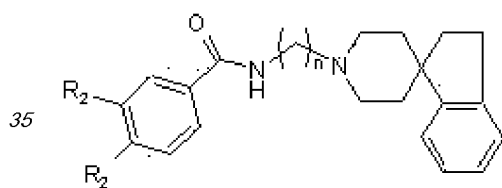
30. Сполука за п. 29, яка має структуру:



30 де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно H, F, Cl або Br; та

де n являє собою ціле число від 1 до 6 включно.

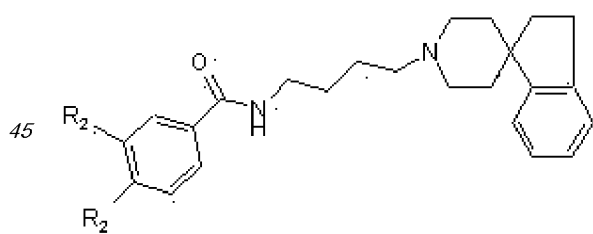
31. Сполука за п. 30, яка має структуру:



40 де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно H, F, Cl або Br; та

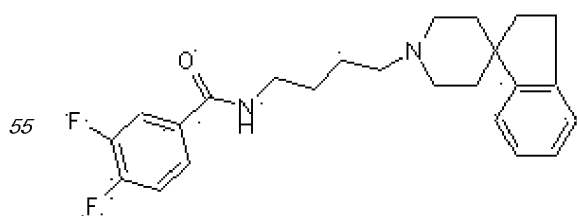
де n являє собою ціле число від 3 до 6 включно.

32. Сполука за п. 31, яка має структуру:



50 де кожний R<sub>2</sub> являє собою незалежно F, Cl або Br.

33. Сполука за п. 31, яка має структуру:



60 34. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

35. Фармацевтична композиція, виготовлена шляхом змішування сполуки за п. 1 та фармацевтично прийнятного носія.

36. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає змішування сполуки за п.1 з фармацевтично прийнятним носієм.

65 37. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на розлад, опосередкований рецептором MCH1, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

38. Спосіб за п. 37, де терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 0,03 до приблизно 300 мг.  
39. Спосіб за п. 37, де розлад являє собою депресію.  
40. Спосіб за п. 37, де розлад являє собою тривожний стан.  
5 41. Спосіб за п. 37, де розлад являє собою ожиріння.  
42. Спосіб за п. 37, де розлад являє собою нетримання сечі.  
43. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на депресію, тривожний стан, нетримання сечі або ожиріння, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.  
44. Спосіб за п. 43, де терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 0,03 до приблизно 300 мг.  
10 45. Спосіб за п. 43, де суб'єкт страждає на депресію.  
46. Спосіб за п. 43, де суб'єкт страждає на тривожний стан.  
47. Спосіб за п. 43, де суб'єкт страждає на ожиріння.  
48. Спосіб за п. 43, де суб'єкт страждає на нетримання сечі.

15 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U  
A  
7  
7  
8  
1  
4  
C  
2

U  
A  
7  
7  
8  
1  
4  
C  
2