



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104140** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 307/85** (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 405/12** (2006.01)**A61K 31/343** (2006.01)**A61P 3/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 13540</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Роше Дід'є (FR),</b> <b>Маутіно Жізель (FR),</b> <b>Кобер Інго (DE),</b> <b>Контард Франсіс (FR),</b> <b>Крістманн-Франк Серж (FR),</b> <b>Сенгупта Саумітра (IN),</b> <b>Сістла Рамеш (IN),</b> <b>Венкатешвар Рао Гуммаді (IN)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.03.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ,</b> Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany (DE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.01.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>08300183.4</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2003/125558 A1 (BATHE ANDREAS [DE] ET AL), 03.07.2003 DE 19932314 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]), 11.01.2001 PELLICCIARI R ET AL: "Farnesoid X receptor: from structure to potential clinical applications" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 17, 25 August 2005 (2005-08-25), pages 5383-5403 DE 4333254 A1 (MERCK PATENT [DE]), 06.04.1995 WO 2004/113325 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; HEINRICH TIMO [DE]; BOETTCHER HENNING [DE]), 29.12.2004 WO 2004/113326 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; HEINRICH TIMO [DE]; BOETTCHER HENNING [DE]), 29.12.2004 US 4259338 A (PAIONI ROMEO ET AL), 31.03.1981
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>18.04.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.01.2011, Бюл.№ 2</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2014, Бюл.№ 1</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2009/002297, 30.03.2009</b>	

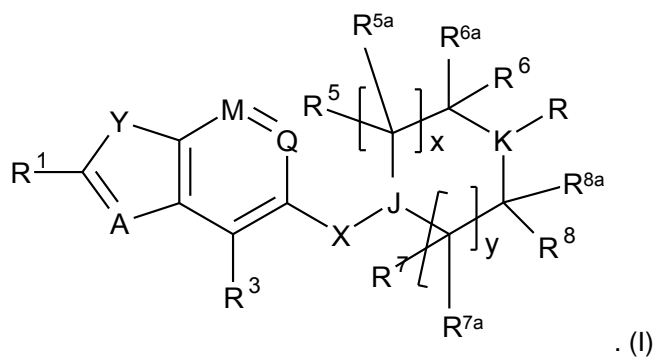
**(54) ПОХІДНІ БЕНЗОФУРАНУ, БЕНЗОТІОФЕНУ, БЕНЗОТІАЗОЛУ ЯК FXR-МОДУЛЯТОРИ****(57) Реферат:**

Похідні бензофурану, бензотіофену, бензотіазолу як FXR модулятори.

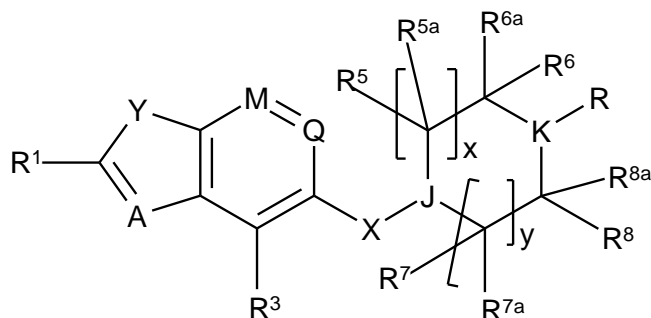
Даний винахід стосується сполук формули (I), у яких замісники мають значення, зазначені в пунктах формули винаходи, включаючи їх фармацевтичні композиції і їх застосування для

UA 104140 C2

лікування і/або запобігання, і/або полегшення одного або декількох симптомів захворювання або порушення, пов'язаного з активністю FXR.  
Винахід також належить до проміжних сполук і до способу одержання сполук формули (I).



Галузь техніки, до якої відноситься винахід  
 Даний винахід відноситься до хімічних композицій, способів їх одержання й застосуванням композицій. Зокрема, даний винахід відноситься до композицій сполук формули (I):



(I)

і їхньому застосуванню для модуляції активності FXR рецепторів і для лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів захворювання або порушення, пов'язаного з активністю рецепторів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, гіперхолестеринемію, гіперліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, дисліпідемію, ліподистрофію, холестаз/фіброз, холестеринову жовчнокам'яну хворобу, шлунково-кишкове захворювання або стан, гіперглікемію, цукровий діабет, діабет 2 типу, резистентність до інсуліну, відсутність метаболічної пластичності, нефропатію, захворювання печінки, атеросклероз, злоякісне новоутворення, запальні порушення, ожиріння, остеопороз, старіння шкіри, порушення регуляції росту волосся й пігментації, хвороба Паркінсона і/або хвороба Альцгеймера.

Передумови створення винаходу

Рецептор фарнезоїду X (FXR $\alpha$ , NR1H4) є представником суперсімейства ядерних гормональних рецепторів транскрипційних факторів, активовуваних лігандом і який був клонований в 1995 (Forman B.M. і ін., Cell, 1995, 81, 687-693; Seol W. і ін., Mol. Endocrinol., 1995, 9, 72-85).

FXR інтенсивно експресується в печінці, кишечнику, нирках, наднирковій залозі, білій жировій тканині і індукується при диференціації адипоцитів *in vitro* (Cariou B. і ін., J. Biol. Chem., 2006, 16, 11039-11049).

FXR містить консервативний ДНК-єднаний домен (DBD) і C-кінцевий ліганд-єднаний домен (LBD). Гетеродимер рецептора фарнезоїду X-RXR зв'язує з надзвичайно високою спорідненістю з інвертованим повтором-1 (IR-1) елемента відповіді, у якій консенсусні рецептор-єднальні гексамери розділено одним нуклеотидом. Рецептор фарнезоїду X є частиною взаємозалежного процесу, у тому розумінні, що рецептор активується жовчаними кислотами (кінцевий продукт обміну холестерину) (див., наприклад, Makishima M. і ін., Science, 1999, 284, 1362-1365; Parks D.J. і ін., Science, 1999, 284, 1365-1368; Wang H. і ін., Mol. Cell., 1999, 3, 543-553), що служить для інгібування катаболізму холестерину. Див. також, Urizar N.L. і ін., J. Biol. Chem., 2000, 275, 39313-39317. Одиначний FXR $\alpha$  ген у людей і мишей кодує ізоформи 4 FXR (FXR $\alpha$ 1, FXR $\alpha$ 2, FXR $\alpha$ 3 і FXR $\alpha$ 4). Вони відрізняються їх N-кінцями й інсерцією/делецією чотирьох амінокислот у шарнірній області. Багато цільових генів регулюються незалежним від ізоформ чином.

Другий FXR ген FXR $\beta$  (NR1H5) ідентифікований у гризунів, собак і курей, але він являє собою псевдоген у приматів і в людей (Otte K. і ін., Mol. Cell. Biol., 2003, 23, 864-872). FXR $\beta$  є сприймаючим елементом для ланостеролу і його фізіологічна роль дотепер не вивчена.

FXR регулює різні фізіологічні процеси. Цей ядерний рецептор являє собою внутрішньоклітинний "сприймаючий елемент" жовчних кислот і його основна фізіологічна роль складається в захисті клітин печінки від несприятливого впливу надлишку жовчних кислот (BA). Кишечник являє собою тканину, до якої була ідентифікована експресія першого FXR цільового гена. У дійсності IBAB-P експресується в ентероцитах і зв'язує жовчні кислоти, у такий спосіб обмежуючи вільну концентрацію BA усередині клітин і, згодом, їхня токсичність (Makishima M і ін., Science, 1999, 284, 1362-1365). FXR надзвичайно інтенсивно експресується в печінці й регулює ключові гени, залучені в синтез, метаболізм і транспорт BA, включаючи CYP7A1, UGT2B4, BSEP, MDR3, MRP2, ASBT, NTCP, OST $\alpha$  і OST $\beta$  у людей. Одним з ефектів активації

ofxg є понижувальна регуляція CYP7A1 і, таким чином, синтезу жовчних кислот; це здійснюється за допомогою індукції SHP (короткий гетеродимерний партнер), який потім репресує CYP7A1 транскрипцію (Claudel T. і ін., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, 25, 2020-2031).

Змінена експресія або порушення функціонування цих генів описано у пацієнтів з холестатичними захворюваннями печінки. Захисна роль FXR модуляторів при холестази передбачається в деяких дослідженнях на різних холестатичних моделях у тварин (Liu Y. і ін., *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1678-1687). Було виявлено, що 6-ECDA повністю перемикає в протилежну сторону погіршене виділення жовчі й захищає гепатоцити від ушкодження клітин печінки, викликаних цитотоксичною літохолевою кислотою (Pellicciari R. і ін., *J. Med. Chem.*, 2003, 45, 3569-3572).

Процес ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот також є важливим регулятором гемостазу холестерину в сироватці крові. Після біосинтезу з холестерину в печінці, BA секретуються з жовчю в порожнину тонкого кишечника для переварювання й абсорбції жиру й жиророзчинних вітамінів. Співвідношення різних BA визначає гідрофільність пулу жовчних кислот і його здатність солюбілізувати холестерин. Активування FXR підвищує гідрофобність пулу, знижуючи солюбілізацію холестерину в кишечнику, ефективно блокуючи її абсорбцію. Вважається, що зниження абсорбції буде приводити до зниження рівнів холестерину в плазмі. Дійсно, прямі інгібітори абсорбції холестерину, такі як езетиміб, знижують рівні холестерину в плазмі, що забезпечує певні підтвердження для цієї гіпотези. Проте, езетиміб має обмежену ефективність, яка проявляється завдяки підвищеній регуляції синтезу холестерину в клітинах з механізмом зворотного зв'язку, намагаючись компенсувати виснаження холестерину. Недавно отримані дані свідчать про те, що FXR здійснює свої дії частково шляхом прямого придушення експресії HMGCoA редуктази за допомогою механізму, що задіє SHP і LXR1 (Datta S і др., *Biol. Chem.*, 2006, 281, 807-812). Додатково, Hubbert ML і ін. (Hubbert M і ін., *Mol Endocrinol.*, 2007, 21, 1359-1369) описали, що FXR індукують експресію печіночного Insig-2, який пригнічує ланостерол 14альфа-деметилазу, і зменшує рівні білка HMG-CoA редуктази.

У більшості пацієнтів із захворюваннями коронарних артерій спостерігаються високі рівні в плазмі атерогенних LDL. Інгібітори HMGCoA редуктази (статири) ефективні щодо нормалізації рівнів LDL-C, але зменшують ризик таких серцевосудинних явищ, як удар і інфаркт міокарда тільки приблизно на 30 %. Існує потреба в додаткових терапіях, націлених на подальші зниження атерогенних LDL, а також інших ліпідних факторів ризику, таких як високі рівні тригліцеридів у плазмі крові й низькі HDL-C.

Отже, FXR є потенційною терапевтичною мішенню, яку можна модулювати для посилення видалення холестерину з організму.

У наступних дослідженнях було показано, що FXR також регулює набір генів, які контролюють специфічні аспекти метаболізму ліпопротеїнів. Sinal і ін. первісно припустили, що FXR контролює рівні ліпідів у плазмі крові (Sinal CJ і ін., *Cell*, 2000, 102, 731-44). Пізніше, FXR агоніст GW4064, при використанні для лікування db/db діабетичних мишей, більш суттєво зменшує TG у плазмі (Zhang Y. і ін., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, 103, 1006-1011). Активація FXR впливає на метаболізм TG за допомогою декількох шляхів. Деякі механізми, залучені в зменшення TG, включають понижувальну регуляцію транскрипційного фактора стерол-регуляторного елемента-єднального білка 1с  $\alpha$  Pineda-Torra I. і ін., *Mol. Endocrinol.*, 2005, 17, 259-272) регуляцію, що знижує, apoC-III (Claudel T. і ін., *Gastroenterology*, 2003, 125, 544-555) регуляцію, що підвищує, apoC-III (Kast H.R. і ін., *Mol. Endocrinol.*, 2001, 15, 1720-1728) і підвищувальну регуляцію синдекан-1 і VLDL рецептора. Підвищувальне окиснення жирних кислот являє собою інший механізм для FXR опосередкованого зменшення рівнів тригліцеридів у плазмі шляхом підвищеної регуляції кінази піруват-дегідрогенази (PDK4) (Savkur R.S. і ін., *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 2005, 329, 391-6).

Крім того, у дослідженнях Edwards P.A. і ін. (*J. Lipid Res.*, 2002, 1, 2-12) було показано, що FXR змінює транскрипцію деяких генів, залучених у синтез жирних кислот і тригліцеридів, а також у метаболізм ліпопротеїнів. Ці гени включають білок, що переносить фосфоліпіди (PLTP), синдекан-1 (SDC-1) і рецептор ліпопротеїну дуже низької щільності (VLDLR) (Urizar N.L. і ін., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 39313-39317; Anisfeld A.M. і ін., *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 20420-20428; Sirvent A. і ін., *FEBS Lett.*, 2004, 566, 173-177). Останнім часом нові сполуки, які є модуляторами FXR, проявляють здатність зменшувати як рівні тригліцеридів, так і рівні холестерину в плазмі на моделях нормальних і гіперліпидемічних тварин (див., наприклад, опубліковану міжнародну патентну заявку № WO 2007/070796).

Таким чином, сполуки, які модулюють активність FXR, можуть проявляти поліпшену терапевтичну ефективність щодо зниження рівнів холестерину й тригліцеридів у плазмі в порівнянні з існуючими в даний час терапіями.

Також було показано, що активація FXR знижувально регулює прозапальні ферменти iNOS і COX-2, а також міграцію гладких м'язових клітин судин (Li YTY і ін., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2007, 27, 2606-2611). Це захисна дія агоністів FXR на стабільність атеросклеротичних бляшок може бути корисними також для лікування запалення при діабетичній нефропатії.

Цікаві результати були отримані з речовинами, що підсилюють екскрецію ВА у рандомізованому, подвійному, сліпому схрещеному дослідженні. Уведення холестираміну поліпшує глікемічний контроль у пацієнтів з діабетом 2 типу й дисліпідемією (Garg A і ін., *Ann Intern Med*, 1994, 121, 416-422). У деяких дослідженнях було показано, що FXR бере участь у метаболізмі глюкози. У мишей, яких лікували за допомогою GW4064 або холевої кислоти або після інфікування зі злитим білком FXR-VP16 аденовірусу приводить до істотного зниження рівнів глюкози в плазмі крові й поліпшеної чутливості до інсуліну на трьох діабетичних моделях (db/db, ob/ob і KK-A(y) миші) (Cariou B. і ін., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 11039-11049; Zhang Y. і ін., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, 103, 1006-1011; Ma K. і ін., *J. Clin. Invest.*, 2006, 116, 1102-1109). Разом із цими даними, у мишей Fxg проявляється порушена толерантність у глюкози й резистентність до інсуліну (Cariou B. і ін., *J. Biol. Chem.*, 2006, 16, 11039-11049). Експресія FXR також стимулюється глюкозою й пригнічується інсуліном у первинних гепатоцитах пацієнтів (Duran-Sandoval D. і ін., *Diabetes*, 2004, 53, 890-898). Лікування GW4064 зменшує експресію фосфоенол піруват карбоксикинази (PEPCK) і глюкоза-6-фосфатази (G6Pase) у діабетичних мишей db/db, але GW4064 індукує експресію PEPCK і підвищує вироблення глюкози в первинних гепатоцитах in vitro (Stayrook K.R. і ін., *Endocrinology*, 2005, 146, 984-991).

У випадку діабету 2 типу, підвищений рівень глюкози в крові *per se* пов'язаний з підвищеною й передчасною летальністю внаслідок підвищеного ризику мікросудинних і макросудинних захворювань, включаючи ретинопатію (порушення або втрату зору внаслідок ушкодження кровоносних судин в очах); невропатію (ушкодження нервів і проблеми зі ступнями внаслідок ушкодження кровоносних судин у нервовій системі); і нефропатію (захворювання нирок внаслідок ушкодження кровоносних судин у нирках), гіпертонію, порушення мозкового кровообігу й захворювання серцевих судин. Отже, контролювання гомеостазу глюкози є важливим підходом для лікування діабету. Таким чином, FXR модулятори описані як придатні для лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів нечутливості або резистентності до інсуліну або для лікування ускладнень гіперглікемії (див., наприклад, опубліковану міжнародну патентну заявку WO 01/82917) На підставі цих даних, FXR селективні модулятори є потенційними фармацевтичними кандидатами для лікування діабету 2 типу й гіпертригліцеридемії, які є двома основними симптомами метаболічного синдрому.

FXR модулятори також придатні для лікування ожиріння, а також для лікування ускладнень ожиріння. Терміни "гладкий" і "ожиріння" ставляться, відповідно до вказівок ВОЗ, індекс маси тіла (BMI) більше, чим 27,8 кг/м<sup>2</sup> для чоловіків і 27,3 кг/м<sup>2</sup> для жінок (BMI дорівнює ваги (кг)/ріст (метри квадратні)). Ожиріння пов'язане з різними медичними станами, включаючи діабет і випадки атеросклеротичного захворювання. (см., наприклад, Barrett-Conner E., *Epidemiol. Rev.*, 1989, 11, 172-181; Tulloch-Reid M.K. і ін., *Diabetes Care*, 2003, 26, 2556-2561).

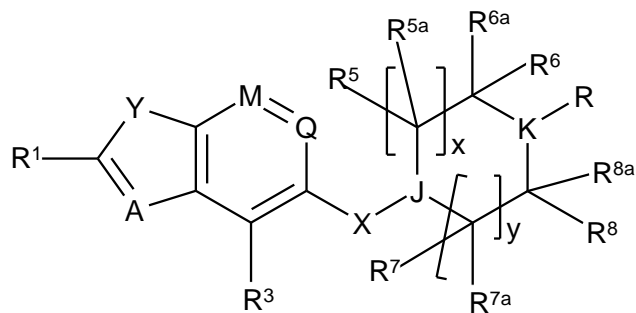
У недавніх дослідженнях було показано, що FXR залучені в злоякісну патологію, таку як рак печінки (Yang F. і ін., *Cancer Res.*, 2007, 67, 863-867); рак молочної залози (Swales K.E. і ін., *Cancer Res.*, 2006, 66, 10120-10126); рак ободочної і прямої кишки (De Gottardi A. і ін., *Dig Dis Sci* 2004, 49, 982-989; Debruyne P.R. і ін., *Oncogene* 2002, 21, 6740-6750); рак стравоходу (De Gottardi A. і ін., *Mol Cancer*, 2006, 5, 48-57).

Активність ядерних рецепторів, включаючи рецептор фарнезоїду X і/або активність ядерного орфанового рецептора, залучена в різні захворювання й порушення, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, захворювання шкіри й слизоватих оболонок і акне (див., наприклад, патент US №6071955 і 6187814), хвороба Паркінсона (Sacchetti P. і ін., *Nucleic Acids Res.*, 2006, 34, 5515-5527) і хвороба Альцгеймера (Wolozin B., *Neuron*, 2004, 41, 7-10).

Таким чином, існує потреба в новому класі сполук, які мають сприятливі властивості. Було виявлено, що клас сполук, який у даній заявці позначається як сполуки формули (I), придатний у якості засобів для лікування або запобігання різних захворювань або порушень, описаних у даній заявці.

Сутність винаходу

Даний винахід в одному аспекті відноситься до різних нових сполук структури:



(I)

і їх стереоізомерним формам, сумішам стереоізомерних форм, або їх формам фармацевтично прийнятних солей, де складові компоненти мають значення зазначені нижче.

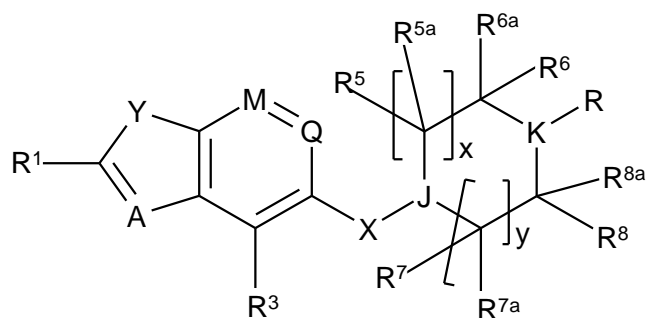
Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно із даним винаходом, де композиції містять один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів і терапевтично ефективна кількість щонайменше одної зі сполук згідно із даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

Іншим об'єктом даного винаходу є забезпечення способів лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів захворювання або порушення, пов'язаного з активністю рецепторів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, гіперхолестеринемію, гіперліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, дисліпідемію, ліподистрофію, холестаз/фіброз, холестеринову жовчнокам'яну хворобу, шлунково-кишкове захворювання або стан, гіперглікемію, цукровий діабет, діабет 2 типу, резистентність до інсуліну, відсутність метаболічної пластичності, нефропатію, захворювання печінки, атеросклероз, злоякісне новоутворення, запальні порушення, ожиріння, остеопороз, старіння шкіри, порушення регуляції росту волосся й пігментації, хвороба Паркінсона і/або хвороба Альцгеймера.

Ці й інші об'єкти, особливості й переваги сполук формули (I) будуть розкриті надалі у докладному описі даної патентної заявки.

Докладний опис винаходу

Відповідно до першого об'єкта, даний винахід забезпечує нові сполуки формули (I):



(I)

де

A являє собою  $CR^2$  або N;

Y являє собою  $CR^{2a}R^{2b}$ , O, S або  $-N(R^0)-$ , за умови, що коли Y являє собою  $-N(R^0)-$ , то A являє собою  $CR^2$ ;

M, Q кожний незалежно являють собою C- $R^{2c}$  або N;

-X- являє собою простий зв'язок, або являє собою  $-NR^{15}-$ ;

J, K кожний незалежно являють собою CH або N;

R являє собою 5-ти - 10-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1-3  $R^{16}$ , або

- R і R6, R6a разом, або R і R8, R8a разом, утворюють із атомами, до яких вони приєднані, 5-

ти або 6-ти карбоциклічне кільце; або

- R являє собою VR<sub>4</sub>, де:

V вибирають із C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілену, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилену, 5-ти - 10-ти членного гетероарилу, O, CO, S(O)<sub>z</sub>, NR<sup>15</sup>, (алкілен)-S(O)<sub>z</sub>, S(O)<sub>z</sub>(алкілен)-, NR<sup>11</sup>CO, CONR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>-S(O)<sub>z</sub> або S(O)<sub>z</sub>-NR<sup>11</sup>, де

5 зазначені алкіленові групи необов'язково заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом або C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилом; і R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, OR<sup>15</sup>, (алкілен)-CN, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> карбоциклічне кільце, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, аралкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилокси, 5-ти - 10-ти членне гетероциклічне кільце,

де зазначена гетероциклічна група необов'язково заміщена C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилом, або 5-ти - 10-ти членною гетероциклічною групою, і

10 де зазначені арильні й гетероциклічні групи необов'язково заміщено 1-3 R<sup>14</sup> групами;

R<sup>0</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл;

R<sup>1</sup> являє собою CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, COR<sup>15</sup>, CN, (алкілен)-CN, CH(OH)R<sup>15</sup>, C(OH)R<sup>15</sup>R<sup>15a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(=O)NOR<sup>15</sup>, 5-ти - 10-ти членний гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15 R<sup>2</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, аралкіл, 5-ти - 10-ти членний гетероарил, CN, галоген;

R<sup>2a</sup> і R<sup>2b</sup> кожний незалежно вибирають із C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, аралкілу або 5-ти - 10-ти членного гетероарилу;

R<sup>2c</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, або галоген;

20 R<sup>3</sup> являє собою H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси, CN, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил або 5-ти - 10-ти членний гетероарил;

R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup> кожний незалежно вибирають із:

- H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу; або

- групи, де R<sup>5</sup> і R<sup>5a</sup> разом, або R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> разом, або R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> разом, або R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> разом

25 утворюють =O компонент; або

- R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup> разом, і/або R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup> разом, і/або R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> разом, і/або R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> разом, утворюють із атомом (ами) вуглецю, до якого (их) вони приєднані, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкокси; або

- однієї групи, обраної з R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup> або R<sup>6a</sup> разом з однією групою, обраною з R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> або R<sup>8a</sup> утворюють C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілен або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіленокси групу;

30 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> у кожному випадку кожний незалежно вибирають із H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксіалкілу, діалкіламіноалкілу, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти - 10-ти членне гетероциклічне кільце;

R<sup>11</sup> у кожному випадку вибирають із H, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, і аралкілу, де зазначені арильні групи 35 необов'язково заміщено 1-3 галогенами;

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> у кожному випадку кожний незалежно вибирають із H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкілулкілу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, де зазначену арильну групу необов'язково заміщено одним - трьома R<sup>14</sup>;

40 R<sup>14</sup> у кожному випадку незалежно вибирають із F, Cl, Br, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу, CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN;

R<sup>15</sup> і R<sup>15a</sup> у кожному випадку кожний незалежно вибирають із H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу, або C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу;

45 R<sup>16</sup> незалежно вибирають із C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкінілу, галогену, або C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, де зазначена арильна група необов'язково заміщена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси;

x являє собою 0, 1, 2, 3, або 4;

y являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

50 z являє собою 0, 1 або 2;

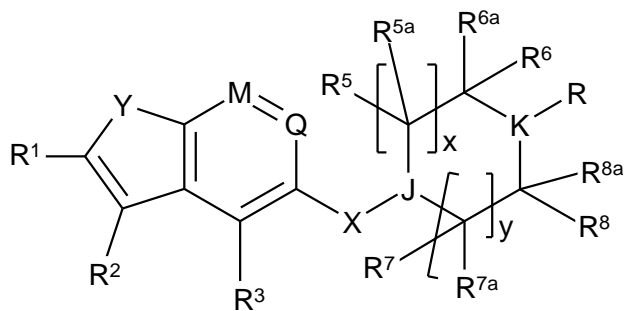
і їх стереоізомерні форми, суміші стереоізомерних форм або форми фармацевтично прийнятних солей.

Переважно, Y являє собою O або S.

Переважно, A являє собою CR<sup>2</sup>.

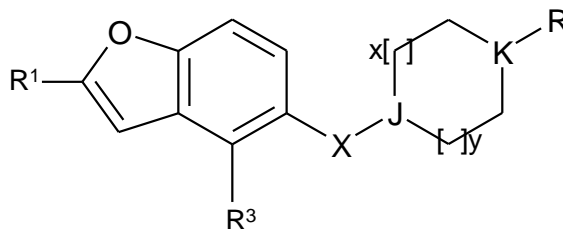
У кращому аспекті, сполука формули (I) являє собою сполука формули (A):

55



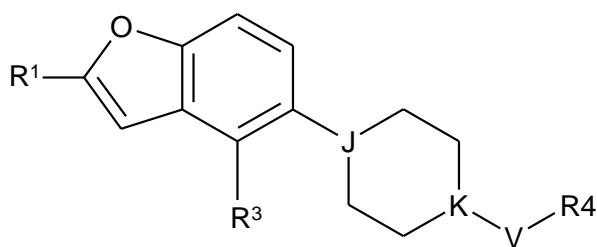
(A)

- Переважно, R<sup>2</sup> являє собою H.  
 Переважно, M і Q являють собою CH або N, більш переважно CH.  
 Переважно, R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> і/або R<sup>8a</sup> являє собою / являють собою H.  
 У кращому варіанті здійснення, охоплюються сполуки формули (Ia):



(Ia)

- 10 Переважно, x і/або y являє собою / являють собою 1 або 2.  
 Переважно, -X- являє собою простий зв'язок, що означає, що ароматичне або гетероароматичне кільце (включаючи M, Q заступників) безпосередньо пов'язане із циклічним кільцем (включаючи заступників J, K).  
 Переважно, R являє собою VR<sup>4</sup>.  
 15 У кращому варіанті здійснення, охоплюються сполуки формули (Ib):



(Ib)

- 20 Переважно, R<sup>1</sup> являє собою CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або 5-ти - 10-ти членний гетероарил, більш переважно CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>.  
 Переважно, R<sup>3</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкіл або галоген.  
 Переважно, J являє собою N.  
 Переважно, K являє собою N.  
 25 Переважно, V являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілен, O, CO, S(O)<sub>z</sub>, (алкілен)-S(O)<sub>z</sub>, S(O)<sub>z</sub>-(алкілен), NR<sup>11</sup>CO або CONR<sup>11</sup>, зокрема S(O)<sub>2</sub>, (алкілен)-S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>-(алкілен), NR<sup>11</sup>CO. Більш переважно, V являє собою O, CO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Найбільше переважно, V являє собою O, CO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>.  
 Переважно, R<sup>4</sup> вибирають із груп, обраних у межах:



- OR15, зокрема C1-C 6 алкокси, такий як трет-бутокс;  
 - NR12R13, з R12, R13, що представляють незалежно H, C1-C6 алкіл;  
 - C3-C 10 карбоциклічне кільце, зокрема C3-C10 циклоалкіл, такий як циклопропіл або адамантил;

5 - C6-C10 арил, зокрема феніл, необов'язково заміщений одним або двома F і/або Cl;  
 - 5-ти - 10-ти членне гетероциклічне кільце, таке як піролідиніл, бензоімідазоліл, піридиніл, піримідиніл, тіофеніл, або ізоксазоліл;

де зазначені арильні й гетероциклічні групи необов'язково заміщено 1-3 R<sup>14</sup> групами, зокрема обраними з Cl, F, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, CF<sub>3</sub> і CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>.

10 Більш переважно, R<sup>4</sup> вибирають із C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, 5-ти - 10-ти членного гетероциклічного кільця.

Винахід також відноситься до рацемічних форм, таутомерних форм, енантіомерам, діастереоізомерам, епімерам і органічним або мінеральним солям сполук загальної формули (I), а також їх кристалічним формам, включаючи їх поліморфні форми й поліморфні форми сполук формули (I).

15 Даний винахід відноситься не тільки до рацемічних сумішей цих сполук, але також до їхніх окремих стереоізомерів і/або діастереоізомерів, як таким або у вигляді їх сумішей у всіх співвідношеннях.

20 Винахід також відноситься до стереоізомерів (включаючи E, Z ізомери) і гідратам і сольватам цих сполук. Під сольватами сполук мають на увазі аддукти молекул інертного розчинника на сполуках, які утворюються завдяки їхній силі взаємного притягання. Сольвати являють собою, наприклад, моно- або дигідрати або алкоголяти.

Під фармацевтично придатними похідними мають на увазі, наприклад, солі сполук згідно із винаходом, а також так звані проліки сполук.

25 Під похідними проліків мають на увазі сполуки формули I, які є модифікованими, наприклад, алкільними або ацильними групами, цукрами або олігопептидами і які швидко розщеплюються в організмі з утворенням активних сполук згідно із винаходом.

Це поняття також включає похідні біорозкладаємих полімерів сполук згідно із винаходом, як описано, наприклад, в Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

30 Термін "проліки", як використовується в даній заявці, відноситься до будь-якої сполуки, яка при введенні в біологічну систему, утворює "лікарську" речовину (біологічно активна сполука) у результаті мимовільної (их) хімічної (их) реакції (й) і/або метаболічної (їх) хімічної (их) реакції (й).

Кращі сполуки формули (I) можуть бути обрані з:

35 - трет-бутилового ефіру 4-(4-бром-2-етоксикарбоніл-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

- трет-бутилового ефіру 4-(4-бром-2-карбокси-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

40 - трет-бутилового ефіру 4-(2-карбокси-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

- амід 5-[4-(3-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- амід 5-[4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- трет-бутилового ефіру 4-(2-етоксикарбоніл-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти

45 - амід 5-[4-(3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- амід 5-[4-(3-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- амід 5-[4-(3-фтор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- амід 5-[4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- амід 4-бром-5-[4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

50 - 5-(4-бензолсульфоніл-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонової кислоти

- 4-бром-5-[4-(3-фтор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- 4-бром-5-[4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- 4-бром-5-[4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

55 - 4-бром-5-[4-(піролідин-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти

- трет-бутилового ефіру 4-(2-карбокси-бензофуран-5-іламіно)-піперидин-1-карбонової

кислоти

- трет-бутилового ефіру 2-[4-(4-бром-2-карбокси-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбоніл]-піролідин-1-карбонової кислоти

60 - трет-бутилового ефіру 4-(4-хлор-2-етоксикарбоніл-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-

- [illegible]

- [illegible]

- 5-[4-(3-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(3-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-метил-5-[4-(3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5 - 4-метил-5-[4-(3-трифторметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової
- 5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 5-[4-(3-хлор-фенілметансульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової
- 10 кислоти
- 4-бром-5-[4-(2-хлор-6-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(3-хлор-фенілметансульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 15 - 4-хлор-5-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 4-бром-5-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(3-хлор-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(4-трифторметил-піримідин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- 20 кислоти
- 4-бром-5-[4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 25 - 5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 4-бром-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- 30 кислоти
- 5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 35 - 4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- 4-бром-5-[4-(2,3-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-метил-5-[4-(3-трифторметил-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-метил-5-[4-(2-метил-1H-бензоімідазол-4-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-
- 40 карбонової кислоти
- 5-[4-(2-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2-хлор-6-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(3,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 45 - 5-[4-(3,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(3,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(3-аліл-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2,3-диметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(5-хлор-тиофен-2-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 50 - 4-метил-5-[4-(5-трифторметил-піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- кислоти
- трет-бутилового ефіру 4-(2-карбокси-4-ціано-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової
- кислоти
- 4-бром-5-[4-(4-хлор-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 55 - 4-бром-5-[4-(3-етокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- бензиламід 4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-
- карбонової кислоти
- 5-[4-(3,5-дихлор-2-гідрокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-
- карбонової кислоти
- 60 - 5-(4-бензо[1,3]діоксол-4-ілметил-піперазин-1-іл)-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти

- 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(2,4-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2-алілокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(3-трифторметил-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5 - 4-бром-5-[4-(4-трифторметил-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(циклопропанкарбоніл-(2,4-дихлор-феніл)-аміно)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(4-хлор-бензил)-циклопропанкарбоніл-аміно]-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 10 - 5-[4-(3-(2,6-дихлор-феніл)-5-ізопропіл-ізоксазол-4-карбоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(2-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(3-алілокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(3-аліл-2-метокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 15 - 4-бром-5-[4-(3-трет-бутил-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-метил-5-(4-нафталін-1-ілметил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(2-гідрокси-нафталін-1-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 20 - 4-бром-5-[4-(2-трифторметил-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- 25 кислоти
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанону
- 30 - {5-[4-(3,5-дихлор-2-гідрокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- {4-бром-5-[4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- {4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанону
- 35 - {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанону
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- 40 - 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(3-аліл-2-гідрокси-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(3,5-дихлор-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-метил-5-[4-(2,3,6-трихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 45 - 5-[4-(2,3-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(4-бром-5-(4-фтор-2-метокси-феніл)-3-метил-піразол-1-іл)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(5-(4-фтор-2-метокси-феніл)-3-метил-піразол-1-іл)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 50 - 4-бром-5-(4-[(4-хлор-бензил)-циклопропілметил-аміно]-метил)-піперидин-1-іл)-бензофуран-2-карбонової кислоти
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон
- 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 55 - 4-хлор-5-[1-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- {4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанону
- 60

- (2-диметиламіно-етил)-аміду 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- {5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- 5 - 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 10 - {5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- 4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- {4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- 15 - 4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- {4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- 20 - 5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- {5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- {4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанону
- 25 - 4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-метокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(3-етокси-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2-хлор-3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової
- 30 кислоти
- 5-[4-[3-(2,6-дихлор-феніл)-5-ізопропіл-ізоксазол-4-ілметил]-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- аміду 5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 35 - {5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанону
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанону
- 4-бром-5-[1-(2,6-дихлор-бензоіл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 40 - 4-бром-5-[1-(2,3-дихлор-бензоіл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2,3-дигідро-індол-1-іл)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- трет-бутилового ефіру 4-[2-(1-тетразол-5-іл)-бензофуран-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти
- 5-(4-бензгідріл-піперазин-1-іл)-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 45 - 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніламіно)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(2-метил-5-тиофен-2-іл-2Н-піразол-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 5-[(1S, 4S)-5-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-2,5-діаза-бицикло[2.2.1]гепт-2-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 50 - 5-[4-(2,4-дихлор-фенілкарбамоіл)-піперидин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти.
- Найбільш кращими сполуками є:
- трет-бутиловий ефір 4-(4-бром-2-карбокси-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової
- 55 кислоти
- трет-бутиловий ефір 4-(2-карбокси-бензофуран-5-іламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти
- трет-бутиловий ефір 4-(2-карбокси-4-хлор-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти
- 4-бром-5-[4-(піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 60 - 4-бром-5-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота

- 4-хлор-5-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-бром-5-[4-(5-трифторметил-піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 5 трет-бутиловий ефір 4-(2-карбокси-4-хлор-бензофуран-5-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти
- 4-хлор-5-[4-(5-трифторметил-піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 10 - 5-[4-(2,6-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-бром-5-[4-(4-трифторметил-піримідин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота
- 15 - 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 5-[4-(2-хлор-6-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота
- 5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота
- 20 - 4-метил-5-[4-(5-трифторметил-піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон
- 25 - {5-[4-(3,5-дихлор-2-гідрокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон
- {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанон
- 30 - {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон
- 4-бром-5-{4-[5-(4-фтор-2-метокси-феніл)-3-метил-піразол-1-іл]-піперидин-1-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-хлор-5-[1-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 35 - {4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон
- 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота (2-диметиламіно-етил)-амід
- 40 - {5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон
- 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота
- 45 - 4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 5-{4-[3-(2,6-дихлор-феніл)-5-ізопропіл-ізоксазол-4-ілметил]-піперазин-1-іл}-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота
- амід 5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти
- 50 - 5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота
- {5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон
- 4-бром-5-[1-(2,6-дихлор-бензоїл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота
- 4-хлор-5-[4-(2,3-дигідро-індол-1-іл)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота.
- 55 У відповідності із другим об'єктом даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає сполуки формули (I), де композиції включають один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів і терапевтично ефективну кількість, принаймні, одної зі сполук за даним винаходом або фармацевтично прийнятної солі або її складного ефіру.
- В особливому втіленні даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка додатково
- 60 включає одну або більш додаткових сполук, обраних із групи, що складається з фізіологічно

прийнятих наповнювачів, допоміжних речовин, ад'ювантів, розріджувачів, носіїв і фармацевтично активних агентів, відмінних від сполук згідно із винаходом.

В особливому втіленні даний винахід забезпечує комплект (набір), що включає окремі пакети, що полягають із:

- 5 а) терапевтично ефективної кількості одної або більш сполук згідно із винаходом й,
- б) терапевтично ефективної кількості одного або більш додаткових фармацевтично активних агентів, відмінних від сполук згідно із винаходом.

Сполуки структурної формули I можуть використовуватися в комбінації з одним або більше інших лікарських засобів для лікування, запобігання, супресії або ослаблення захворювань або станів, для яких застосовуються сполуки структурної формули I або інші лікарські засоби. Типово, комбінація лікарських засобів є більш безпечною або більш ефективною, ніж один лікарський засіб, або комбінація є більш безпечною або більш ефективною, ніж можна було б очікувати, ґрунтуючись на адитивних властивостях індивідуальних лікарських засобів. Такий(і) інший(і) лікарський(і) засіб(и) може вводитися у відповідності зі способом і в кількості, яка звичайно використовуються, одночасно або послідовно зі сполукою структурної формули I. Коли сполука структурної формули I використовується одночасно з одним або більше іншими лікарськими засобами, то комбінаційний продукт, що містить такий(і) інший (і) лікарський(і) засіб(и) і сполука структурної формули I, є краща. Однак комбінаційна терапія також включає терапії, у яких сполука структурної формули I і один або більше інших лікарських засобів уводяться на основі різних режимів, що перекриваються. Мається на увазі, що при використанні в комбінації з іншими активними інгредієнтами сполуку даного винаходу або інший активний інгредієнт, або обоє можуть використовуватися ефективно в більш низьких дозах, ніж тоді, коли кожне з них використовується самостійно. Відповідно до цього фармацевтичні композиції за даним винаходом включають ті, які містять один або більше інших активних інгредієнтів, на додаток до сполуки структурної формули I.

Приклади інших активних інгредієнтів, які можуть вводитися в комбінації зі сполукою структурної формули I, або вводитися окремо, або в тій же фармацевтичній композиції, включають, але не обмежені: інгібітори дипептидил пептидази IV (DP-IV); інсулін-сенситілізуючі препарати, включаючи PPAR $\gamma$  агоністи такі, як глітазони (наприклад, троглітазон, піоглітазон, енглітазон, MCC-555, розиглітазон і подібні їм) і інші PPAR ліганди, включаючи PPAR $\alpha/\gamma$  двоїсті агоністи, такі, як KRP-297, і PPAR $\alpha$  агоністи, такі, як гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат і безафібрат, бігуаніди, такі, як метформін і фенформін; інсулін або міметики інсуліну; сульфоналсечовинний, інші стимулятори секреції інсуліну, такі, як толбутамід, гліпізид, меглітинид і родинні матеріали; інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, такі, як акарбоза; антагоністи рецептора глюкагону, такі, як ті, що розкриті в WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 і WO 00/69810; GLP-1, аналоги GLP-1 і агоністи рецептора GLP-1, такі, як ті, що розкрито в WO00/42026 і WO00/59887; GIP, GIP міметики, такі, як ті, що розкрито в WO00/58360, і агоністи GIP рецептора; PACAP, PACAP міметики, агоністи рецептора 3 PACAP, такі, як ті, що розкриті в WO 01/23420; агенти, що знижують рівень холестерину, такі, як інгібітори HMG-CoA редуктази (ловастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин, флувастатин, аторвастатин, ітавастатин, росувастатин і інші статини), агенти, що сприяють виведенню жовчних кислот: холестирамін, коlestипол і діалкіламіноалкільні похідні поперечнозв'язаного декстрану), нікотиніловий спирт, ніотинову кислоту або її сіль, інгібітори абсорбції холестерину, такі, як езетиміб і бета-ситостерол, інгібітори ацил CoA:холестерин ацилтрансферази, такі, як, наприклад, авасиміб, і антиоксиданти, такі, як пробукол; PPAR $\delta$  агоністи, такі, як ті, що розкриті в WO97/28149; сполуки, спрямовані проти ожиріння, такі, як фенфлурамін, декстенфлурамін, фентермін, сибутрамін, орлистат, антагоністи Y1 або Y5, зворотні агоністи й антагоністи рецептора CB 1, агоністи адренергічного рецептора, агоністи рецептора меланокортину, зокрема, агоністи рецептора меланокортину-4, антагоністи греліну, і антагоністи рецептора меланінконцентрувального гормону (MCH);

інгібітори транспорту жовчної кислоти; агенти, призначені для застосування при запальних станах, відмінні від глюкокортикоїдів, такі, як аспірин, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, азулфідин, і селективні інгібітори циклооксигенази-2; інгібітори протеїнтирозин фосфатази 1B (PTP-1B); антигіпертензивні агенти, включаючи ті, що впливають на системи ангиотензина й реніну, такі, як інгібітори ферменту, що перетворює ангиотензин, антагоністи рецептора ангиотензину II або інгібітори реніну, такі, як каптоприл, цилазаприл, еналаприл, фозиноприл, лізиноприл, квинаприл, рамаприл, зофеноприл, кандесартан, цилексетил, епросартан, ирбесартан, лозартан, тазосартан, телнисартан і валсартан; інгібітори білка-переносника складного ефіру холестерину (CETP). Зазначені вище комбінації включають сполуки структурної формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольвати, з одним або



більш іншими активними сполуками. Необмежуючі приклади включають комбінації сполуки структурної формули I із двома або більш активними сполуками, обраними з бігуанідів, сульфонілмочевин, інгібіторів HMG-CoA редуктази, PPAR агоністів, РТР-1В інгібіторів, DP-IV інгібіторів і сполук, спрямованих проти ожиріння.

5       Додаткове втілення за даним винаходом являє собою спосіб виробництва зазначених фармацевтичних композицій, який характеризується тим, що одна або більш сполук згідно із винаходом й одна або більш сполук, обраних із групи, що складається із твердих, рідких або напіврідких наповнювачів, допоміжних речовин, ад'ювантів, розріджувачів, носіїв і фармацевтично активних агентів, відмінних від сполук згідно із винаходом, перетворюють у прийнятну дозовану форму.

10       Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть вводитися за допомогою будь-яких засобів, які дозволяють досягти бажаної мети. Наприклад, введення може бути пероральним, парентеральним, місцевим, ентеральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, інгаляційним, назальним, внутрішньосуглобним, інтраспінальним, транстрахеальним, трансокулярним, підшкірним, інтраперитонеальним, трансдермальним або букальним.

15       Альтернативно, або паралельно, введення може здійснюватися пероральним шляхом, доза, що вводиться, буде залежати від віку, стану здоров'я й ваги тіла реципієнта, способу супутнього лікування, якщо це має місце, періодичності лікування й природи бажаного ефекту. Парентеральне введення є кращим. Пероральне введення є особливо кращим.

20       Прийнятні дозовані форми включають, але не обмежені, капсули, таблетки, пігулки, драже, напівтверді речовини, порошки, гранули, супозиторії, мазі, креми, лосьйони, засоби, застосовувані при інгаляціях, ін'єкції, припарки, гелі, пластири, очні краплі, розчин, сиропи, аерозолі, суспензію, емульсію, які можуть бути отримані у відповідності зі способами, відомими в галузі техніки, наприклад, так, як описано нижче:

25       Таблетки: змішування активного(их) інгредієнта(ів) і допоміжних речовин, ущільнення зазначеної суміші в таблетці (безпосереднє ущільнення), необов'язкова грануляція частини суміші перед ущільненням.

30       Капсули: змішування активного(их) інгредієнта(ів) і допоміжних речовин з одержанням рідкоплинного порошку, необов'язкова грануляція порошку, введення порошоків/грануляту у відкриті капсули, герметизація капсул.

35       Напівтверді речовини (мазі, гелі, креми): розчинення/диспергування активного(их) інгредієнта(ів) у водному або жировому носії; наступне змішування водної/ жирової фази з комплементарної жирової/ водною фазою, гомогенізація (тільки кремів).

40       Супозиторії (ректальні й вагінальні): розчинення/диспергування активного(их) інгредієнта(ів) у матеріалі носія, зрідженого шляхом нагрівання (ректальні: матеріал носія звичайно являє собою віск; вагінальні: носій звичайно являє собою нагрітий розчин гелеутворюючого агента), заливання зазначеної суміші у форми для супозиторія, відпустка й вилучення супозиторіїв з форм.

45       Аерозолі: диспергування/розчинення активного(их) інгредієнта(ів) у газі-витискувачі, розлив зазначеної суміші в обладнання для розпилення.

50       У загальному випадку, нехімічні шляхи одержання фармацевтичних композицій і/або фармацевтичних препаратів включають етапи обробки на прийнятних механічних обладнаннях, відомих в галузі техніки, які переносять одну або більш сполук згідно із винаходом в дозовану форму, прийнятну для введення пацієнтові, що потребує таке лікування. Звичайно перенос одної або більш сполук згідно із винаходом в таку дозовану форму включає додавання одної або більш сполук, обраних із групи, що складається з носіїв, наповнювачів, допоміжних речовин і фармацевтичних активних інгредієнтів, відмінних від сполук згідно із винаходом. Прийнятні етапи обробки включають, але не обмежені, сполуку, здрібнювання, змішування, грануляцію, розчинення, диспергування, гомогенізацію, заливання і/або ущільнення відповідного активного й неактивного інгредієнтів. Механічні засоби для здійснення зазначених етапів обробки є відомими в галузі техніки, наприклад, з Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5-оє изд. У цьому зв'язку активні інгредієнти переважно являють собою, принаймні, одну сполуку за даним винаходом й одну або більш додаткових сполук, відмінних від сполук згідно із винаходом, які демонструють цінні фармацевтичні властивості, переважно ті фармацевтичні активні агенти, відмінні від сполук згідно із винаходом, які є розкритими в даній заявці.

55       Особливо прийнятними для перорального застосування є таблетки, пігулки, таблетки з покриттям, капсули, порошки, гранули, сиропи, соки або краплі, прийнятними для ректального застосування є супозиторії, прийнятними для парентерального застосування є розчини, переважно розчини на основі масла або водяні розчини, а також суспензії, емульсії або імплантати, а прийнятними для місцевого застосування є мазі, креми або порошки. Нові сполуки

можуть також бути ліофілізованими, і отримані ліофілізати використовуються, наприклад, для одержання ін'єкційних препаратів. Зазначені препарати можуть бути стерилізованими і/або включають допоміжні речовини, такі, як лубриканти, консерванти, стабілізатори і/або змочувальні агенти, емульгатори, солі для модифікації осмотичного тиску, буферні речовини, барвники, смакові або ароматичні добавки і/або безліч додаткових активних інгредієнтів, наприклад, один або більш вітамінів.

Прийнятні наповнювачі являють собою органічні або неорганічні речовини, які є прийнятними для ентерального (наприклад, перорального), парентерального або місцевого введення й не вступають у реакцію з новими сполуками, наприклад, воду, рослинні олії, бензилові спирти, алкіленгліколі, поліетиленгліколі, гліцеринтриацетат, желатин, вуглеводи, такі, як лактоза, сахароза, маніт, сорбіт або крохмаль (кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль), препарати целюлози і/або фосфати кальцію, наприклад, фосфат трикальцію або гідрофосфат кальцію, стеарат магнію, тальк, желатин, трагакант, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, полівінілпіролідон і/або вазелін.

Якщо це є бажаним, то можуть додаватися дезінтегруючі агенти такі, як згадані вище крохмалі, а також карбоксиметилкрохмаль, поперечно зв'язаний полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота або її сіль, така, як альгінат натрію. Допоміжні речовини включають, але без обмеження агенти, що регулюють плинність, і лубриканти, наприклад, двоокис кремнію, тальк, стеаринову кислоту або її солі, такі, як стеарат магнію або стеарат кальцію, і/або поліетиленгліколь. Ядра драже забезпечуються із прийнятними покриттями, які, якщо це є бажаним, є стійкими до шлункового соку. Із цією метою можуть використовуватися концентровані розчини сахаридів, які можуть необов'язково містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, розчини глазурі й прийнятні органічні розчинники або суміші розчинників. Для того, щоб одержати покриття, стійке до шлункового соку, або для забезпечення дозованої форми перевагою пролонгованого впливу, таблетка, драже або пігулка можуть включати внутрішній або зовнішній компонент дозування, при цьому останній перебуває у формі оболонки навколо попереднього. Два компоненти можуть бути розділені ентеросолюбильним шаром, який служить для додання стійкості до дезінтеграції в шлунку й дозволяє внутрішньому компоненту проходити в інтактному стані у дванадцятипалу кишку або відстрочити вивільнення. Різноманітні матеріали можуть використовуватися для таких ентеросолюбильних шарів або покриттів, такі матеріали включають ряд використовуваних полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, ацетиловий спирт, розчини прийнятних препаратів целюлози, такі, як фталат ацетилцелюлози, ацетат целюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. Барвники або пігменти можуть додаватися до покриттів таблеток або драже, наприклад, для ідентифікації або для того, щоб охарактеризувати комбінації доз активної сполуки.

Прийнятні речовини носія являють собою органічні або неорганічні речовини, які є прийнятними для ентерального (наприклад, перорального) або парентерального введення або місцевого застосування, і не вступають у реакцію з новими сполуками, наприклад, воду, рослинні олії, бензилові спирти, поліетиленгліколі, желатин, вуглеводи, такі, як лактоза або крохмаль, стеарат магнію, тальк і вазелінове олія. Зокрема, таблетки, таблетки з покриттям, капсули, сиропи, суспензії, краплі або супозиторії використовуються для ентерального введення, розчини, переважно масляні або водяні розчини, а також суспензії, емульсії або імплантати використовуються для парентерального введення, а мазі, креми або порошки використовуються для місцевого застосування. Нові сполуки можуть також бути ліофілізованими, а отримані ліофілізати можуть використовуватися, наприклад, для одержання ін'єкційних препаратів.

Зазначені препарати можуть бути стерилізованими і/або можуть містити наповнювачі, такі, як лубриканти, консерванти, стабілізатори і/або змочувальні агенти, емульгатори, солі для модифікації осмотичного тиску, буферні речовини, барвники, смакові агенти і/або ароматизатори. Вони можуть, якщо це є бажаним, також містити один або більш додаткових активних сполук, наприклад, один або більш вітамінів.

Інші фармацевтичні препарати, які можуть використовуватися для перорального введення, включають щільно впаковані капсули, виготовлені з желатину, а також м'які, герметизовані капсули, виготовлені з желатину й пластифікатору, такого, як гліцерин або сорбіт. Щільно впаковані капсули можуть містити активні сполуки у формі гранул, які можуть змішуватися з наповнювачами, такими, як лактоза, зв'язувальними агентами такими, як крохмалі, і/або лубрикантами, такими, як тальк або стеарат магнію й, необов'язково, стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки переважно розчиняються або суспендуються в прийнятних рідинах,

таких, як жирні масла або рідкий парафін. Додатково можуть додаватися стабілізатори.

Рідкі форми, у які нові композиції за даним винаходом можуть уводитися для перорального введення, включають водяні розчини, сиропи, яким надають прийнятний смак, водні або масляні суспензії, а також емульсії, що містять смакові агенти, з їстівними маслами, такими, як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири й подібні фармацевтичні носії. Прийнятні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні й природні камеді такі, як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, полівінілпіролідон або желатин.

Прийнятні композиції для парентерального введення включають водяні розчини активних сполук у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинні солі й лужні розчини. Крім того, можуть уводитися суспензії активних сполук у вигляді прийнятних масляних ін'єкційних суспензій. Прийнятні ліпофільні розчинники або носії включають жирні масла, наприклад, кунжутна олія, або синтетичні ефіри жирних кислот, наприклад, етил олеат або тригліцериди або поліетиленгліколь-400 (сполуки є розчинними в ПЕГ-400).

Водні ін'єкційні суспензії можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії, включаючи, наприклад, карбоксиметилцелюлозу натрію, сорбіт і/або декстран, необов'язково, суспензія може також містити стабілізатори.

Для введення у вигляді інгаляційного аерозолю є можливим використовувати аерозолі, у яких активний інгредієнт є або розчинним, або суспендованим у газі-витискувачі або суміші газів-витискувачів (наприклад, CO<sub>2</sub> або хлорфторвуглеці). Активний інгредієнт переважно використовується в даній заявці в мікронізованій формі, у цьому випадку можуть бути присутнім один або більш додаткових фізіологічно прийнятних розчинників, наприклад, етанол. Інгаляційні розчини можуть уводитися за допомогою традиційних інгаляторів.

Імовірні фармацевтичні препарати, які можуть використовуватися ректально, включають, наприклад, супозиторії, які складаються з комбінації одної або більш активних сполук з основою супозиторія. Прийнятні основи супозиторія являють собою, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди або парафінові вуглеводні. Крім того, є також можливим використовувати желатинові ректальні капсули, які складаються з комбінації активних сполук з основою. Можливі матеріали основи включають, наприклад, рідкі тригліцериди, поліетиленгліколи або парафінові вуглеводні.

Для застосування в медицині сполуки за даним винаходом будуть перебувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Інші солі можуть, однак, також бути корисними в одержанні сполук згідно із винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Можливі фармацевтично прийнятні солі сполук згідно із винаходом включають солі приєднання кислоти, які можуть, наприклад, бути отримані шляхом змішування розчину сполуки згідно із винаходом з розчином фармацевтично прийнятої кислоти, такої, як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, щавлева кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота або фосфорна кислота. Крім того, якщо сполуки згідно із винаходом несуть кислотний залишок, то їх можливі фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужного металу, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі, утворені із прийнятними органічними снуваннями, наприклад, солі четвертинного амонію.

Даний винахід включає у свій об'єм пролікарські форми сполук відповідно до даного винаходу, що наведені вище. У загальному випадку такі пролікарські форми будуть являти собою функціональні похідні сполук за даним винаходом, які є легко перетворюваними в умовах *in vivo* у необхідні сполуки за даним винаходом. Традиційні процедури для відбору й одержання прийнятних пролікарських похідних є описаними, наприклад, в *Design of Prodrugs*, ред. Н. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Фармацевтичні препарати можуть використовуватися в якості лікарських засобів у медицині й ветеринарії. Як використовується в даній заявці, термін "ефективна кількість" являє собою кількість лікарського засобу або фармацевтичного агента, який буде викликати біологічну або медичну відповідь у тканини, системі, тварини або людини, яка є бажаною, наприклад, для дослідника або лікаря. Крім того, термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, яка, у порівнянні з відповідним суб'єктом, який не одержував такої кількості, приводить до поліпшеного лікування, загоєння, запобігання або полегшення захворювання, розладу або побічного ефекту, або зниженню швидкості прогресування захворювання або розладу. Термін також включає у свій об'єм кількості, ефективні для поліпшення нормальної фізіологічної функції. Зазначена терапевтично ефективна кількість одної або більш сполук згідно із винаходом є відомим кваліфікованому фахівцеві в даній галузі техніки або може бути легко визначено за допомогою стандартних способів, відомих в галузі техніки.

Речовини згідно із винаходом в загальному випадку вводяться аналогічно комерційним препаратам. Звичайно прийнятні дози, які є терапевтично ефективними, лежать в інтервалі від 0,0005 мг до 1000 мг, переважно від 0,005 мг до 500 мг і, зокрема, від 0,5 до 100 мг на одиничну дозу. Добова доза переважно становить від 0,001 до 10 мг/кг ваги тіла.

5 Фахівець може легко оцінити, що рівні доз можуть варіювати як функція специфічної сполуки, тяжкості симптомів і схильності суб'єкта до побічних ефектів. Деякі зі специфічних сполук є могутнішими, ніж інші. Кращі дозування для даної сполуки можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі техніки за допомогою різноманітних способів. Кращі способи полягають у вимірі фізіологічної ефективності даної сполуки.

10 Хазяїн або пацієнт можуть являти собою види ссавців, наприклад, види приматів, зокрема, людину; гризунів, включаючи мишей, пацюків і хом'яків; кроликів; коней, велику рогату худобу, собак, кішок і т.д. Тваринні моделі становлять інтерес для експериментальних досліджень, забезпечуючи модель лікування захворювання в людини.

15 Специфічна доза для індивідуального пацієнта залежить, однак, від безлічі факторів, наприклад, від ефективності специфічних використовуваних сполук, від віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, виду дієти, від часу й способу введення, від швидкості виведення, від способу введення дозованої форми, що уводиться, фармацевтичної комбінації й тяжкості приватного розладу, на який спрямована терапія. Специфічна терапевтично ефективна доза для індивідуального пацієнта може бути легко визначена за допомогою звичайного експериментування, наприклад, доктором або лікарем, який призначає або здійснює

20 терапевтичне лікування.  
У випадку багатьох розладів сприйнятливість певної клітини до лікування за допомогою сполук, які становлять предмет даного винаходу, може бути визначена за допомогою *in vitro* аналізу. Звичайно культуру клітин з'єднують із досліджуваною сполукою при різних концентраціях протягом періоду часу, достатнього для того, щоб дозволити активним агентам продемонструвати релевантну реакцію, звичайно від приблизно однієї години до одного тижня. Для *in vitro* дослідження можуть використовуватися культивовані клітини, отримані зі зразка біопсії.

Відповідно до третього об'єкта даний винахід забезпечує застосування сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей для виробництва лікарського засобу для лікування, запобігання або ослаблення одного або більш симптомів захворювань або розладів, які модулюються або іншим способом зазнають впливу за допомогою активності фарнезоїд X рецептора або в які залучений фарнезоїд X рецептор.

35 В одному втіленні сполуки, які забезпечуються в даній заявці, являють собою агоністи к фарнезоїд X рецептора. В іншому втіленні сполуки, які забезпечуються в даній заявці, являють собою антагоністи фарнезоїд X рецептора. В іншому втіленні сполуки, які забезпечуються в даній заявці, являють собою зворотні агоністи, часткові агоністи або часткові антагоністи фарнезоїд X рецептора. Агоністи, які демонструють низьку ефективність, являють собою в деяких втіленнях антагоністи.

40 Відповідно до четвертого об'єкта даний винахід забезпечує спосіб лікування, запобігання, інгібування або ослаблення одного або більш симптомів захворювань або розладів, опосередкованих фарнезоїд X рецептором, або тих, у які залучений фарнезоїд X рецептор, що включає введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

45 У кращому аспекті даний винахід забезпечує способи лікування, запобігання, інгібування або ослаблення одного або більш симптомів захворювань або розладів, обраних з гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії, гіпертригліцеридемії, дисліпідемії, ліподистрофії, холестази/фіброзу, жовчнокам'яної хвороби, шлунково-кишкового захворювання або стану, гіперглікемії, цукрового діабету, діабету типу 2, стійкості до інсуліну, відсутності метаболічної гнучкості, нефропатії, захворювань печінки, атеросклерозу, злоякісного новоутворення, запальних розладів, ожиріння, остеопорозу, старіння шкіри, регуляції росту волосся й розладів пігментації, хвороби Паркінсона і/або хвороби Альцгеймера.

В інших своїх аспектах винахід забезпечує спосіб зниження ризику розвитку стану, обраного із групи, що складається з гіперглікемії, низької толерантності до глюкози, стійкості до інсуліну, ожиріння, ліпідних розладів, дисліпідемії, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, низьких рівнів HDL, високих рівнів LDL, атеросклерозу і його ускладнень, васкулярного рестенозу, панкреатиту, абдомінального ожиріння, нейродегенеративного захворювання, ретинопатії, нефропатії, нейропатії, метаболічного синдрому, гіпертензії й інших станів і розладів, де стійкість до інсуліну являє собою компонент, у пацієнта, що є ссавцем, який потребує такого лікування, при цьому зазначений спосіб включає введення пацієнтові сполуки у

відповідності зі структурною формулою I у кількості, яка є ефективною для зниження ризику розвитку зазначеного стану.

В іншому своєму аспекті винахід забезпечує спосіб лікування стану, обраного із групи, що складається з гіперглікемії, низької толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, ожиріння, ліпідних розладів, дисліпідемії, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, низьких рівнів HDL, високих рівнів LDL, атеросклерозу і його ускладнень, васкулярного рестенозу, панкреатиту, абдомінального ожиріння, нейродегенеративного захворювання, ретинопатії, нефропатії, нейропатії, метаболічного синдрому, гіпертензії й інших станів і розладів, де стійкість до інсуліну являє собою компонент, у пацієнта, що є ссавцем, який потребує такого лікування, при цьому зазначений спосіб включає введення пацієнтові ефективною кількістю сполуки, як визначається структурною формулою I, і сполуки, обраної із групи, що складається з: інгібіторів дипептидил пептидази IV (DP-IV); інсулін-сенситілізуючих препаратів, обраних їхні групи, що складається з PPAR $\gamma$  агоністів, PPAR $\alpha$  агоністів, PPAR $\alpha/\gamma$  двоїстих агоністів, бігуанідів, інсуліну або міметиків інсуліну; сульфоналсечовини інших стимуляторів секреції інсуліну; інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази; антагоністів рецептора глюкагону, агоністів GLP-1 рецептора; GIP, GIP міметиків і агоністів GIP рецептора; PACAP, PACAP міметиків і агоністів рецептора 3 PACAP; агентів, що знижують рівень холестерину, обраних із групи, що складається з інгібіторів HMG-CoA редуктази, агентів, що підсилюють екскрецію, нікотинілового спирту, ніотинової кислоти або її солей, інгібіторів абсорбції холестерину, інгібіторів ацил CoA:холестерин ацилтрансферази, антиоксидантів; PPAR $\delta$  агоністів; сполук, спрямованих проти ожиріння; інгібіторів транспорту жовчної кислоти; агентів, призначених для застосування при запальних станах, відмінних від глюкокортикоїдів, інгібіторів тирозин фосфатази 1B (PTP-1B); антигіпертензивних агентів, включаючи ті, що впливають на системи ангіотензину й реніну, такі, як інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, антагоністи рецептора ангіотензину II або інгібітори реніну, такі, як каптоприл, цилазаприл, еналаприл, фозіноприл, лізіноприл, квінаприл, рамаприл, зофеноприл, кандесартан, цилексетил, епросартан, ірбесартан, лосартан, тазосартан, телісартан і валсартан; при цьому зазначені сполуки вводяться пацієнтові в кількості, яка є ефективною для лікування зазначеного стану. Інгібітори дипептидил пептидази IV, які можуть сполучатися зі сполуками структурної формули I, включають ті, що розкриті в WO 03/004498, WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/00025; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180 і WO 03/000181. Специфічні сполуки інгібітору DP-IV включають ізолейцин тіазолідид; NVP-DPP728; P32/98; і LAF 237.

Сполуки, спрямовані проти ожиріння, які можуть сполучатися зі сполуками структурної формули I, включають фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентермін, сибутрамін, орлістат, антагоністи нейропептиду Y1 або Y5, антагоністи рецептора каннабіноїду CB 1 або зворотні агоністи, агоністи рецептора меланокортину, зокрема, агоністи рецептора меланокортину-4, антагоністи греліну, і антагоністи рецептора меланінконцентруючого гормону (MCH). Для огляду сполук, спрямованих проти ожиріння, які можуть сполучатися зі сполуками структурної формули I, дивися S. Chaki і ін., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity, " Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) і D. Spanswick і K. Lee, "Emerging antiobesity drugs, " Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003).

Антагоністи нейропептиду Y5, які можуть сполучатися зі сполуками структурної формули I, включають ті, що розкриті в патенті США № 6,335,345 і WO 01/14376; і специфічні сполуки, ідентифіковані як GW59884A; GW569180A; LY366377 і COP-71683A.

Антагоністи рецептора каннабіноїду CB 1, які можуть сполучатися зі сполуками формули I, включають ті, що розкриті в публікації WO 03/007887; патенті США № 5,624,941, такі, як римонабант; публікації WO 02/076949, такі, як SLV-319; патенті США № 6,028,084; публікації WO 98/41519; публікації WO 00/10968; публікації WO 99/02499; патенті США № 5,532,237; і патенті США № 5,292,736.

Агоністи рецептора меланокортину, які можуть сполучатися зі сполуками формули I, включають ті, що розкриті в WO 03/009847; WO 02/068388; WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708 і WO 01/70337, а також ті, що розкриті в J.D. Speake і ін., "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists, Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

В іншому своєму аспекті винахід забезпечує спосіб лікування станів, обраних із групи, що складається з гіперхолестеринемії, атеросклерозу, низьких рівнів HDL, високих рівнів LDL, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії й дисліпідемії в пацієнта, який являє собою ссавця, що потребує такого лікування, при цьому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективною кількістю сполуки, як визначено в структурній формулі I, і інгібітору редуктази HMG-CoA.

Зокрема, у своєму іншому аспекті винахід забезпечує спосіб лікування станів, обраних із групи, що складається з гіперхолестеринемії, атеросклерозу, низьких рівнів HDL, високих рівнів LDL, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії й дисліпідемії, у пацієнта, який являє собою ссавця, що потребує такого лікування, як визначено вище, де інгібітор редуктази HMG-CoA являє собою статин.

Зокрема, у своєму іншому аспекті, винахід забезпечує спосіб лікування станів, обраних із групи, що складається з гіперхолестеринемії, атеросклерозу, низьких рівнів HDL, високих рівнів LDL, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії й дисліпідемії, у пацієнта, який являє собою ссавця, що потребує такого лікування, як визначено вище, де інгібітор HMG-CoA редуктази являє собою статин, обраний із групи, що складається з ловастатину, симвастину, правастину, церивастину, флувастину, аторвастатин, ітавастатину, росувастатину.

В іншому своєму аспекті винахід забезпечує спосіб зниження ризику розвитку станів, обраних із групи, що складається з гіперхолестеринемії, атеросклерозу, низьких рівнів HDL, високих рівнів LDL, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії й дисліпідемії, і наслідків таких станів, при цьому зазначений спосіб включає введення пацієнтові, який являє собою ссавця, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, як визначено в структурній формулі I, і інгібітору HMG-CoA редуктази.

В іншому своєму аспекті винахід забезпечує спосіб, який дозволяє відстрочити початок або знизити ризик розвитку атеросклерозу в пацієнта, який являє собою людину, що потребує такого лікування, при цьому зазначений спосіб включає введення зазначеному пацієнтові ефективної кількості сполуки, як визначено в структурній формулі I, і інгібітору HMG-CoA редуктази.

Зокрема, винахід забезпечує спосіб, який дозволяє відстрочити початок або знизити ризик розвитку атеросклерозу в пацієнта, який являє собою людину, що потребує такого лікування, як визначено вище, де інгібітор HMG-CoA редуктази являє собою статин.

Зокрема, винахід забезпечує спосіб, який дозволяє відстрочити початок або знизити ризик розвитку атеросклерозу в пацієнта, який являє собою людину, що потребує такого лікування, як визначено вище, де інгібітор HMG-CoA редуктази являє собою статин, обраний із групи, що складається з: ловастатину, симвастину, правастину, церивастину, флувастину, аторвастатину, ітавастатину й росувастатину.

Зокрема, винахід забезпечує спосіб, який дозволяє відстрочити початок або знизити ризик розвитку атеросклерозу в пацієнта, який являє собою людину, що потребує такого лікування, як визначено вище, де статин являє собою симвастатин.

В іншому своєму аспекті винахід забезпечує спосіб, який дозволяє відстрочити початок або знизити ризик розвитку атеросклерозу в пацієнта, який являє собою людину, що потребує такого лікування, як визначено вище, де інгібітор HMG-CoA редуктази являє собою статин, і додатково включає введення інгібітору абсорбції холестерину.

Зокрема, у своєму іншому аспекті, винахід забезпечує спосіб, який дозволяє відстрочити початок або знизити ризик розвитку атеросклерозу в пацієнта, який являє собою людину, що потребує такого лікування, як визначено вище, де інгібітор HMG-CoA редуктази являє собою статин, а інгібітор абсорбції холестерину являє собою езетиміб.

В іншому аспекті розкривається фармацевтична композиція, яка включає сполуку у відповідності зі структурною формулою I, сполука, обрана із групи, що складається з: DP-IV інгібіторів; агентів сенсibilізації для інсуліну I, обраних із групи, що складається з PPAR $\alpha$  агоністів; PPAR $\gamma$  агоністів, PPAR $\alpha/\gamma$  двоїстих агоністів, бігуанідів, інсуліну або міметиків інсуліну; сульфоналсечовини інших стимуляторів секреції інсуліну; інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази; антагоністів рецептора глюкагону, GLP-1, аналогів GLP-1, агоністів рецептора GLP-1; GIP, GIP міметиків і агоністів GIP рецептора; PACAP, PACAP міметиків і агоністів рецептора 3 PACAP; агентів, що знижують рівень холестерину, обраних із групи, що складається з інгібіторів HMG-CoA редуктази, агентів, що підсилюють екскрецію, нікотинілового спирту, ніотинової кислоти або її солі, інгібіторів абсорбції холестерину, інгібіторів ацил CoA:холестерин ацилтрансферази, антиоксидантів; PPAR $\delta$  агоністів; сполук, спрямованих проти ожиріння; інгібіторів транспорту жовчної кислоти; протизапальних агентів, відмінних від глюкокортикоїдів, інгібіторів протеїнтирозин фосфатази 1B (PTP-1B); і антигіпертензивних агентів, включаючи ті, що впливають на системи ангіотензину й реніну, такі, як інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, антагоністи рецептора ангіотензину II або інгібітори реніну, такі, як каптоприл, цилазаприл, еналаприл, фозіноприл, лізіноприл, квінаприл, рамаприл, зофеноприл, кандесартан, цилексетил, епросартан, ірбесартан, лосартан, тазосартан, телнисартан і валсартан; інгібіторів білка-переносника складного ефіру холестерину (CETP); і фармацевтично прийнятний носій.

Ці й інші об'єкти, характеристики й переваги сполук формули (I) будуть докладно розкриті далі в описі розкриття патенту.

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Наступні терміни й вираження, які містяться в даній заявці, є такими, як визначено нижче:

5 Як використовується в даній заявці, термін "алкіл" відноситься до аліфатичної вуглеводневої групи, яка може бути нерозгалуженою або розгалуженою й містить від 1 до 8 атомів вуглецю, такої, як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, тре-бутіл, пентил, ізоаміл, неопентил, 1- етилпропіл, 3-метилпентил, 2, 2-диметилбутіл, 2, 3-диметилбутіл, гексил, октил, і т.д. Залишок алкілу алкілутримуючих груп, таких, як алкокси, алкоксикарбоніл, і

10 алкіламінокарбонільних груп має те ж значення, що й для алкілу, визначеного вище. Групи нижчого алкілу, які є кращими, являють собою алкільні групи, як визначено вище, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Позначення, таке, як "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл" відноситься до алкільного радикалу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю.

15 Як використовується в даній заявці, термін "алкеніл" відноситься до нерозгалуженого ланцюга або розгалужених вуглеводневими ланцюгами, що містять от 2 до 8 атомів вуглецю, що й мають, принаймні, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Позначення "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкеніл" відноситься до алкенільного радикалу, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, ізопропеніл, 2, 4-пентадієніл, і т.д.

20 Як використовується в даній заявці, термін "алкініл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить потрібний зв'язок вуглець-вуглець, яка може бути нерозгалуженою або розгалуженою й містить від 2 до 8 атомів вуглецю в ланцюзі. "Розгалужена" означає, що одна або більш груп нижчого алкілу, такого, як метил, етил або пропіл, є приєднаними до лінійної алкінільної ланцюги. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, н-бутиніл, 2-бутиніл, 3-метилбутиніл, н-пентиніл, гептиніл, октиніл.

25 Як використовується в даній заявці, термін "алкілен" означає нерозгалужений або розгалужений бівалентний вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю. Кращі групи алкілену являють собою групи нижчого алкілену, що містять від 1 до приблизно 4 атомів вуглецю. Приклади таких груп включають метилен (-CH<sub>2</sub>-) і етилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

30 Як використовується в даній заявці, термін "алкокси" означає алкіл-О-групу, де алкільна група є такою, як описано в даній заявці. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси й гептокси.

Як використовується в даній заявці, термін "алкіленокси" означає алкілен-О-групу, де група алкілену є такою, як визначено в даній заявці.

35 Як використовується в даній заявці, терміни "атом галогену" або "галоген" відноситься до атома фтору, хлору, бромю або йоду, переважно атому бромю, фтору й хлору.

Як використовується в даній заявці, термін "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної одним або більш атомами галогену, де зазначена алкільна група й атоми галогену є такими, як визначено вище. Галогеноалкільні групи включають, зокрема, пергалогеноалкільні групи, такі, як перфторалкільні групи формули C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-. Приклади галогеналкільних груп

40 включають трифторметил (CF<sub>3</sub>).

Як використовується в даній заявці, термін "галогеналкокси" відноситься до алкільної групи, заміщеної одним або більш атомами галогену, де зазначена алкоксигрупа й атоми галогену є такими, як визначено вище.

45 Як використовується в даній заявці, терміни "карбоцикл", "карбоциклічний" або "карбоцикліл" відносяться до заміщеної або незаміщеної, стабільної моноциклічної або біциклічної вуглеводневої кільцевої системи, яка є насиченою, частково насиченою або ненасиченою й містить від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Відповідно до цього карбоциклічна група може бути ароматичною або неароматичною й включає сполуки циклоалкілу й арилу, визначені в даній заявці. Зв'язки, що з'єднують ендациклічні атоми вуглецю карбоциклічної групи, можуть

50 бути одинарними, подвійними, потрійними й частиною злитого ароматичного залишку.

Як використовується в даній заявці, термін "циклоалкіл" відноситься до насиченої або частково насиченої моно- або біциклічної алкільної кільцевої системи, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю. Позначення, таке, як "C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл", відноситься до циклоалкільного радикалу, що містить від 5 до 7 кільцевих атомів вуглецю. Кращі циклоалкільні групи включають такі, що містять 5 або 6 кільцевих атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних груп включають такі групи, як циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, піненіл і адамантил.

Як використовується в даній заявці, термін "циклоалкокси" означає циклоалкіл-О- групу, де циклоалкільна група є такою, як описано в даній заявці.

60 Як використовується в даній заявці, термін "циклоалкілалкіл" означає групу циклоалкіл-

алкіл-, де циклоалкільна й алкільна групи являюся такими, як описано в даній заявці.

Як використовується в даній заявці, термін "арил" відноситься до заміщеної або незаміщеної, моно- або біциклічної вуглеводневої ароматичної кільцевої системи, що містить від 6 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Приклади включають феніл і нафтил. Кращі арильні групи включають незаміщені або заміщені фенільні й нафтильні групи. Включеними у визначення "арилу" є злиті кільцеві системи, що включають, наприклад, кільцеві системи, у яких ароматичне кільце є злитим із циклоалкілним кільцем. Приклади таких злитих кільцевих систем включають, наприклад, індан, інден і тетрагідронафталін.

Як використовується в даній заявці, термін "арилокси" означає арил-О- групу, де арильна група є такою, як описано в даній заявці. Приклади груп арилокси включають групу фенілокси.

Як використовується в даній заявці, терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" або "гетероцикліл" відносяться до заміщеної або незаміщеної карбоциклічної групи, у якій кільцева частина включає, принаймні, один гетероатом, такий, як О, N або S. Гетероатоми азоту й сірки можуть бути необов'язково окисненими, і азот може бути необов'язково заміщеним у неароматичних кільцях. Гетероцикли є призначеними для включення гетероарильних і гетероциклоалкільних груп.

Як використовується в даній заявці, термін "гетероарил" відноситься до ароматичної групи, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів вуглецю, у якій один або більш кільцевих атомів вуглецю є заміщеними, принаймні, одним гетероатомом, таких, як -О-, -N- або -S-. Приклади гетероарильних груп включають піроліл, фураніл, тіеніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксатіоліл, оксадіазоліл, триазоліл, оксатриазоліл, фуразаніл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, пуриніл, хіназолініл, хінолін, ізохінолін, бензоімідазоліл, бензотіазоліл, бензотіофеніл, тіанафтеніл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, цинолініл, фталазиніл, нафтиридиніл і хіноксалініл. Включеними у визначення "гетероарил" є злиті кільцеві системи, включаючи, наприклад, кільцеві системи, у яких ароматичне кільце є злитим з гетероциклоалкілним кільцем. Приклади таких злитих кільцевих систем включають, наприклад, фталамід, фталевий ангідрид, індолін, ізоіндолін, тетрагідроізохінолін, хроман, ізохроман, хромен і ізохромен.

Як використовується в даній заявці, термін "гетероциклоалкіл" означає неароматичну насичену моноциклічну, бі- або мультициклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 14 атомів вуглецю, переважно від 5 до 10 атомів вуглецю, де один або більш атомів вуглецю в кільцевій системі представляє(ють) собою гетероеlement(и), відмінні від вуглецю, наприклад азот, кисень або сірку. Кращі розміри кілець кільцевої системи включають від 5 до 6 кільцевих атомів. Гетероциклоалкіл може бути необов'язково заміщеним. Атом азоту або сірки гетероциклоалкілу може також бути необов'язково окисненим до відповідного окислу: N-окислу, S-окислу або S, S-діокислу. Приклади моноциклічних гетероциклоалкільних кілець включають піпериділ, піролідініл, піперазиніл, морфолініл, імідазолідініл, піразолідініл, тіоморфолініл, тiazолідініл, 1,3-діоксоланіл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл.

Як використовується в даній заявці, термін "арилалкіл" або "аралкіл" відноситься до алкільної групи, яка є заміщеною арильною групою. Приклади арилалкільних груп включають, але не обмежені, бензил, фенетил, бензгідріл, дифенілметил, трифенілметил, дифенілетил, нафтилметил, і т.д.

Як використовується в даній заявці, терміни "алкіл", "арил", "гетероарил" і подібні їм відносяться також до відповідних "алкілену", "арилену", "гетероарилену" і подібним їм, які є отриманими шляхом видалення двох атомів водню.

Як використовується в даній заявці термін "діалкіламіноалкіл" означає  $(Alk_1)(Alk_2)N$ -алкіл-, де  $Alk_1$  і  $Alk_2$  означає алкільну групу, при цьому зазначена алкільна група є такою, як визначено в даній заявці.

Як використовується в даній заявці, термін "суб'єкт" відноситься до теплокровної тварини, такої, як ссавець, переважно до людини або дитини, які страждають або потенційно можуть страждати від одного або більш захворювань і станів, описаних у даній заявці.

Як використовується в даній заявці, термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки за даним винаходом, ефективному для запобігання або лікування симптомів приватного розладу. Такі розлади включають, але не обмежені, ті патологічні й неврологічні розлади, які є асоційованими з аберантною активністю рецепторів, описаних у даній заявці, де лікування або запобігання включає інгібування, індукування або посилення їх активності шляхом контакту рецептора зі сполукою за даним винаходом.

Як використовується в даній заявці, термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до таких сполук, матеріалів, композицій, і/або дозованим формам, які перебувають у рамках



логічного медичного висновку прийнятими для контакту із тканинами людського організму й тварин без надлишкової токсичності, роздратування, алергійної відповіді або інших проблемних ускладнень, порівнянними з доцільним співвідношенням вигода/ризик.

Усі інші терміни, які використовуються в описі за даним винаходом, мають такі ж значення, як і ті, що є відомими в галузі техніки.

В іншому аспекті даний винахід є спрямованим на фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних вище. Як використовується в даній заявці, термін "фармацевтично прийнятні солі" включає солі сполук за даним винаходом, які отримані з комбінації таких сполук з нетоксичною кислотою, або солі приєднання основи.

Солі приєднання кислоти включають солі неорганічних кислот таких, як хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, азотна й фосфорна кислота, а також органічних кислот, таких, як оцтова, лимонна, пропіонова, винна, глутамінова, саліцилова, щавлева, метансульфонова, паратолуолсульфонова, бурштинова й бензойна кислота, і родинних неорганічних і органічних кислот.

Солі приєднання основи включають ті, які мають походження від неорганічних основ, таких, як гідроокису амонію, лужних і лужноземельних металів, карбонатів, бікарбонатів, і подібних їм, а також солі, які мають походження від основних органічних амінів, таких, як аліфатичні й ароматичні аміни, аліфатичні діаміни, гідроксіалкаміни подібні їм. Такі основи, корисні в одержанні солей згідно із винаходом, таким чином, включають гідроокис амонію, карбонат калію, бікарбонат натрію, гідроокис кальцію, метиламін, діетиламін, етилендіамін, циклогексиламін, етаноламін і т.д.

На додаток до фармацевтично прийнятної солі, інші солі також є включеними у винахід. Вони можуть служити в якості проміжних сполук при очищенні сполук, при одержанні інших солей, або для ідентифікації й характеристики сполук або проміжних сполук.

Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом можуть також існувати у вигляді різних сольватів, таких, як з водою, метанолом, етанолом, диметилформамідом, етилацетатом і подібним їм, можуть бути також отримані суміші таких сольватів. Джерело такого сольвату може мати походження з розчинника кристалізації, успадкованого в розчиннику препарату або кристалізації, або непередбачуваного для такого розчинника. Такі сольвати також входять в об'єм даного винаходу.

Визнається, що сполуки за даним винаходом можуть існувати в різних стереоізомерних формах. Як такі, сполуки за даним винаходом включають як діастереоізомери, так і енантіомери. Сполуки звичайно одержують у вигляді рацематів, і вони можуть традиційно використовуватися як такі, але індивідуальні енантіомери можуть бути ізольовані або синтезовані при використанні звичайних методик, якщо це є бажаним. Такі рацемати й індивідуальні енантіомери і їх суміші утворюють частину даного винаходу.

Є добре відомим в галузі техніки, як одержати й ізолювати такі оптично активні форми. Специфічні стереоізомери можуть бути отримані шляхом стереоспецифічного синтезу при використанні енантіомерно чистих або збагачених енантіомерами вихідних матеріалів. Специфічні стереоізомери або вихідні матеріали, або продукти можуть бути розділені й виділені за допомогою методик, відомих в галузі техніки, таких, як поділ рацемічних форм, нормальна хроматографія, хроматографія зі зверненою фазою, хіральна хроматографія, перекристалізація, ферментативний поділ або фракційна перекристалізація адитивної солі, утвореної за допомогою реагентів, які використовуються для цієї мети. Корисні способи поділу й виділення специфічних стереоізомерів є описаними в джерелах Eliel, E. L.; Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: New York, 1994, і Jacques, J., і ін., Enantiomers, Racemates, and Resolution; Wiley: New York, 1981, кожний з яких уведений у дану заявку як посилання у своїй цілісності.

### СИНТЕЗ

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані за допомогою ряду способів, добре відомих у даній галузі техніки, включаючи, але без обмежуючи, ті, що описані нижче, або за допомогою модифікацій цих способів при використанні стандартних методик, відомих фахівцеві в галузі органічного синтезу. Усі процеси, розкриті у зв'язку із даним винаходом, передбачаються здійсненими в будь-якому масштабі, включаючи об'єм у міліграмах, грамах, мультиграмах, кілограмах, мультикілограмах або комерційний промисловий об'єм.

Слід прийняти до уваги, що сполуки за даним винаходом можуть містити один або більш асиметрично заміщених атомів вуглецю й можуть бути ізольовані в оптично активних або рацемічних формах. Таким чином, передбачаються всі хіральні, діастереоізомерні, рацемічні форми й усі геометричні ізомерні форми структури, якщо специфічна стереохімічна або ізомерна форма спеціально не зазначена. Є добре відомим в галузі техніки, як одержати такі

оптично активні форми. Наприклад, суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою стандартних методик, включаючи, але без обмеження, повторне розчинення рацемічних форм, нормальну хроматографію, хроматографію зі зверненою фазою, хіральну хроматографію, утворення кращої солі, перекристалізацію й подібні їх методики, або за допомогою хірального синтезу з активних вихідних матеріалів, або шляхом контрольованого хірального синтезу заданих центрів.

У реакціях, описаних у даній заявці далі, може бути необхідним захистити реактивну функціональну групу, наприклад, гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбоксигрупи, якщо ці групи є бажаними в заключному продукті, для усунення їх небажаної участі в цих реакціях. Традиційні захисні групи можуть використовуватися у відповідності зі стандартною практикою, для прикладів дивися T.W. Greene і P. G. M. Wuts в *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley і Sons, 1991; J. F. W. Mcomie в *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Деякі реакції можуть здійснюватися в присутності основи. Не існує ніякого окремого обмеження відносно природи основи, яка використовується в цій реакції, і будь-яка основа, традиційно використовувана в реакціях цього типу, може рівною мірою використовуватися в цій заявці, за умови, що вона не виявляє ніякого шкідливого впливу на інші частини молекули. Приклади прийнятних основ включають: гідроокис натрію, карбонат калію, триетиламін, гідриди лужного металу, такі, як гідрид натрію й гідрид калію; сполуки алкіллітію, такі, як метиллітію і бутиллітію; і алкоксидилужних металів, такі, як метоксид натрію й етоксид натрію.

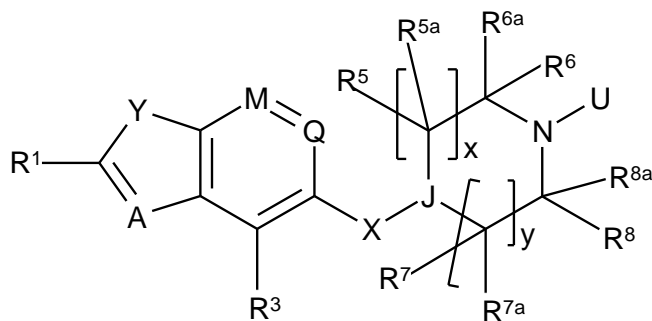
Звичайно реакції здійснюються в прийнятному розчиннику. Можуть використовуватися різноманітні розчинники, за умови, що вони не виявляють шкідливого впливу на реакцію або на залучені в неї реагенти. Приклади прийнятних розчинників включають: вуглеводні, які можуть бути ароматичними, аліфатичними або циклоаліфатичними вуглеводнями, такими, як гексан, циклогексан, бензол, толуол і ксилен; аміді, такі, як диметилформамід; спирти, такі, як етанол і метанол і ефіри, такі, як діетиловий ефір і тетрагідрофуран.

Реакції можуть здійснюватися в широкому інтервалі температур. У загальному випадку ми виявили, що є прийнятним здійснювати реакцію при температурі від 0 °C до 150 °C (більш переважно від приблизно кімнатної температури до 100 °C). Час, необхідний для здійснення реакції, може також варіювати в широких межах, залежно від безлічі факторів, зокрема, від температури, реакції й природи реагентів. Однак, за умови, що реакція здійснюється при кращих умовах, описаних вище, період часу від 3 годин до 20 буде звичайно достатнім.

Сполуки, отримані таким чином, можуть бути виділені з реакційної суміші при використанні звичайних засобів. Наприклад, сполуки можуть бути виділені шляхом відгону розчинника з реакційної суміші або, якщо це є необхідним, після відгону розчинника з реакційної суміші, виливання залишку у воду, після чого здійснюють екстракцію при використанні органічного розчинника, що змішується з водою, і відгін розчинника з екстракту. Крім того, продукт може, якщо це є бажаним, зазнати додаткового очищення при використанні різних, добре відомих методик, таких, як перекристалізація, повторне осадження, або різних хроматографічних методик, зокрема, колоночної хроматографії або препаративної тонкошарової хроматографії.

Спосіб одержання сполук формули (I) згідно із винаходом являє собою інший об'єкт за даним винаходом.

Відповідно до першого аспекту сполуки згідно із винаходом формули (I) можуть бути отримані у відповідності зі способом, що включає реакцію сполук формули (II):



(II)

де R<sup>1</sup>, Y, A, M, Q, R<sup>3</sup>, X, J, R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, x и y є такими, як визначено у формулі

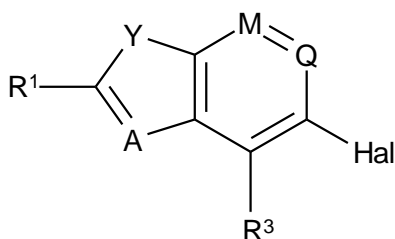
(I), а U являє собою H або амінозахисну групу.

"Амінозахисна група" означає групу, що легко віддаляється, яка є відомою в галузі техніки для захисту аміногрупи від небажаних реакцій при здійсненні синтетичних процедур і яка може бути вибірково вилучена. Застосування амінозахисних груп є добре відомим в галузі техніки для захисту груп від небажаних реакцій при здійсненні синтетичної процедури, і багато з таких захисних груп є відомими, наприклад, T.H. Greene і P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-ое изд., John Wiley & Sons, New York (1991). Кращі амінозахисні групи являють собою ацил, включаючи форміл, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, о-нітрофенілацетил, о-нітрофеноксіацетил, трифтороацетил, ацетоацетил, 4-хлорбутирил, ізобутирил, о-нітроциннамоїл, піколіноїл, ацилізотіоціанат, амінокапроїл, бензоїл і т.д., а також ацилокси, включаючи метоксикарбоніл, 9-фторенілметоксикарбоніл, 2,2,2-трифтороетоксикарбоніл, 2-триметилсилілетоксикарбоніл, вінілоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, м-бутилоксикарбоніл (Boc), 1,1-диметилпропінілоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл (CBz), п-нітробензилоксикарбоніл, 2, 4-дихлорбензилоксикарбоніл і подібні їм.

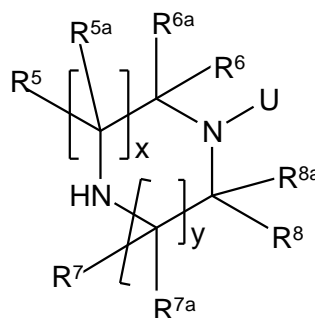
У загальному випадку здійснюють зняття захисту, заміщення або реакцію функціоналізації U з одержанням бажаної групи R.

Точніше, коли R являє собою групу  $VR^4$ , як визначено вище, то сполука формули (I) може бути отримана шляхом реакції сполуки формули (II), у якій U являє собою H, з  $R^4V-Hal$ , де Hal являє собою атом галогену, у присутності прийнятної основи, зокрема, гідрооксиди лужного або лужноземельного металу, такого, як LiOH.

Відповідно до першого втілення сполука формули (II) може бути отримана у відповідності зі способом, що включає реакцію сполуки формули (III) зі сполукою формули (IV):



(III)

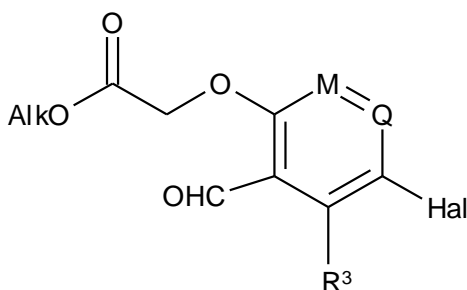


(IV)

де  $R^1$ , Y, A, M, Q,  $R^3$ , X, J,  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ , x, y і U є такими, як визначено у формулі (II), а Hal являє собою атом галогену.

У загальному випадку здійснюють ароматичне заміщення Hal групи сполуки формули (III) сполукою формули (IV), зокрема, у присутності палладієвого каталізатора, наприклад, у присутності  $Pd(OAc)_2$  і BINAP.

У приватному аспекті сполука формули (III) може бути отримана у відповідності зі способом, що включає реакцію сполуки формули (V):

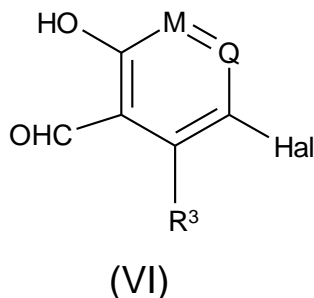


(V)

де M, Q,  $R^3$ , Hal є такими, як визначено у формулі (III), а Alk являє собою  $C_{1-6}$  алкілну групу.

У загальному випадку циклізацію сполуки формули (III) здійснюють у присутності прийнятної основи, такої, як металевий алкоксид, такої, як метанолат натрію.

У окремому аспекті сполуку формули (V) одержують у відповідності зі способом, що включає реакцію сполуку формули (VI):



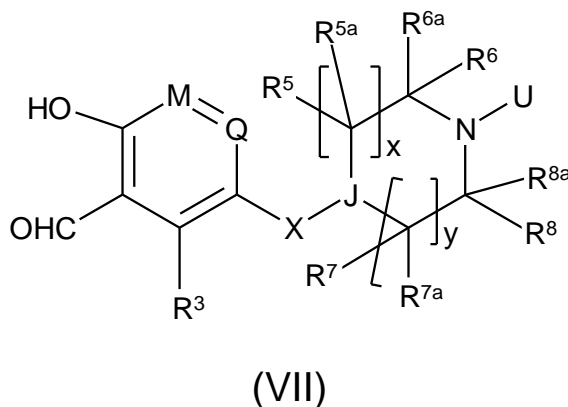
5

де M, Q, R<sup>3</sup> і Hal є такими, як визначено у формулі (V).

У загальному випадку сполуку формули (V) одержують шляхом реакції сполуку формули (III) зі сполукою Hal-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Alk, де Hal являє собою атом галогену, а Alk є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, у присутності прийнятого основи, такого, як гідрид металу, такий, як гідрид натрію.

10

У відповідності із другим втіленням сполуку формули (II) одержують у відповідності зі способом, що включає реакцію сполуку формули (VII):



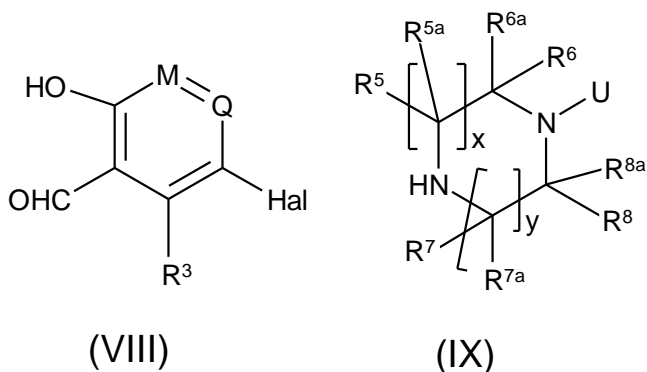
15

де M, Q, R<sup>3</sup>, X, J, R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, x, y і U є такими, як визначено у формулі (II).

У загальному випадку сполуку формули (II) одержують шляхом реакції сполуку формули (VII) зі сполукою Hal-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Alk, де Hal являє собою атом галогену, а Alk є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільною групою, у присутності прийнятої основи, такої, як карбонат лужного металу, такої, як карбонат калію.

20

У приватному аспекті сполуку формули (VII) одержують у відповідності зі способом, що включає реакцію сполуку формули (VIII) зі сполукою формули (IX):



25

де M, Q, R<sup>3</sup>, Hal, R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, U, x і y є такими, як визначено у формулі (VII).

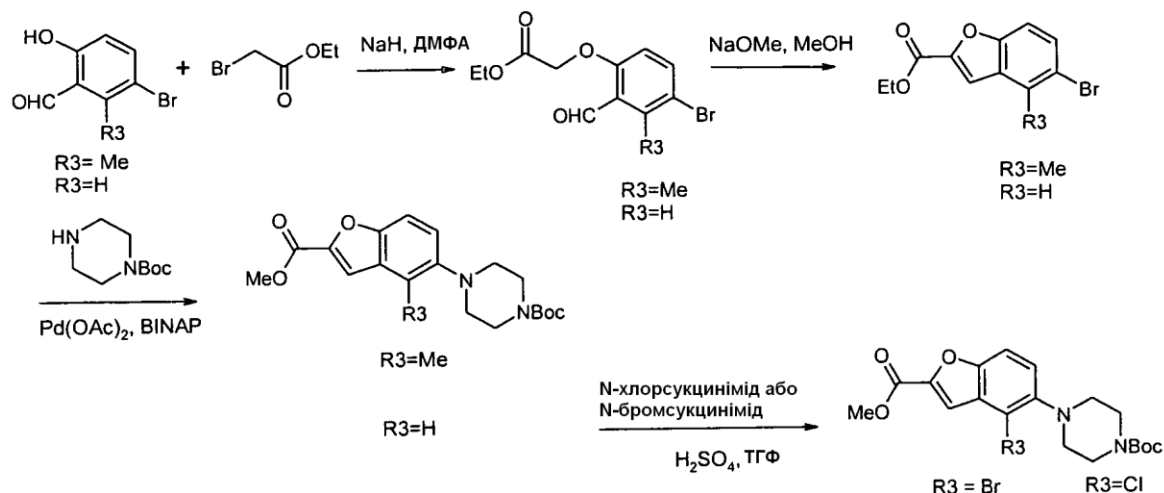
У загальному випадку сполуку формули (VII) одержують шляхом конденсації сполуку формули (VIII) зі сполукою формули (IX) у присутності палладієвого каталізатора, наприклад, у

присутності  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  і  $\text{tBu}_3\text{P}$ .

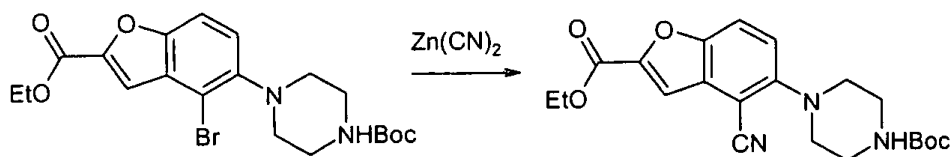
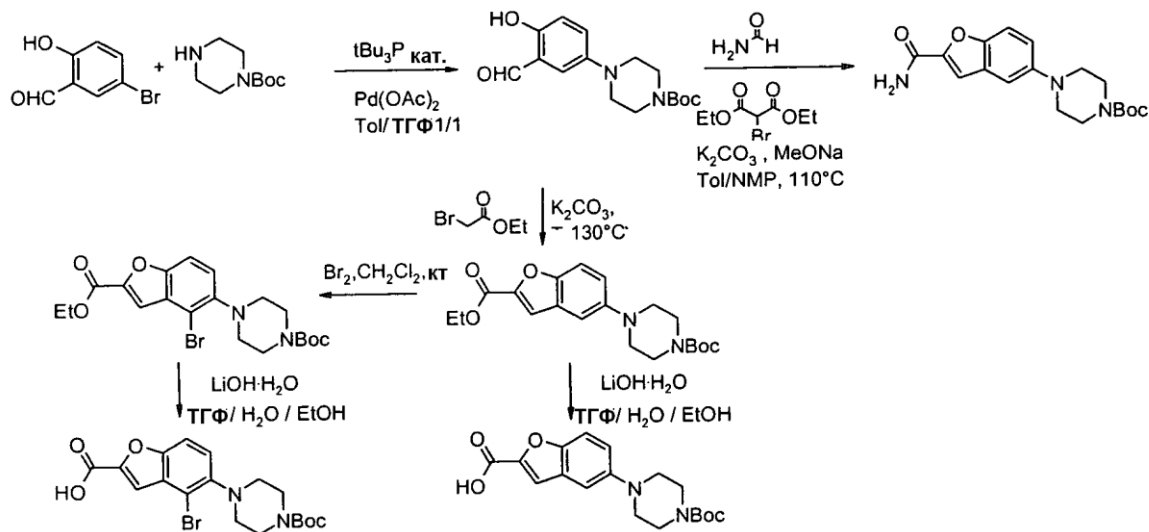
Крім того, спосіб згідно із винаходом може також включати додатковий етап ізоляції сполуки формули (I). Це може бути здійснено кваліфікованим фахівцем при використанні кожного з відомих традиційних способів, таких, як способи відновлення, описані вище.

5 Вихідні продукти є комерційно доступними або можуть бути отримані при використанні або адаптації кожного з відомих способів або тих, що описані в прикладах.

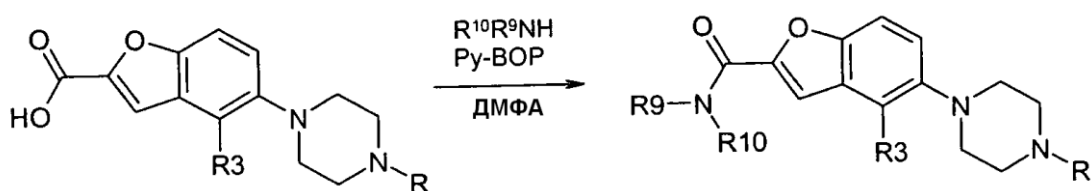
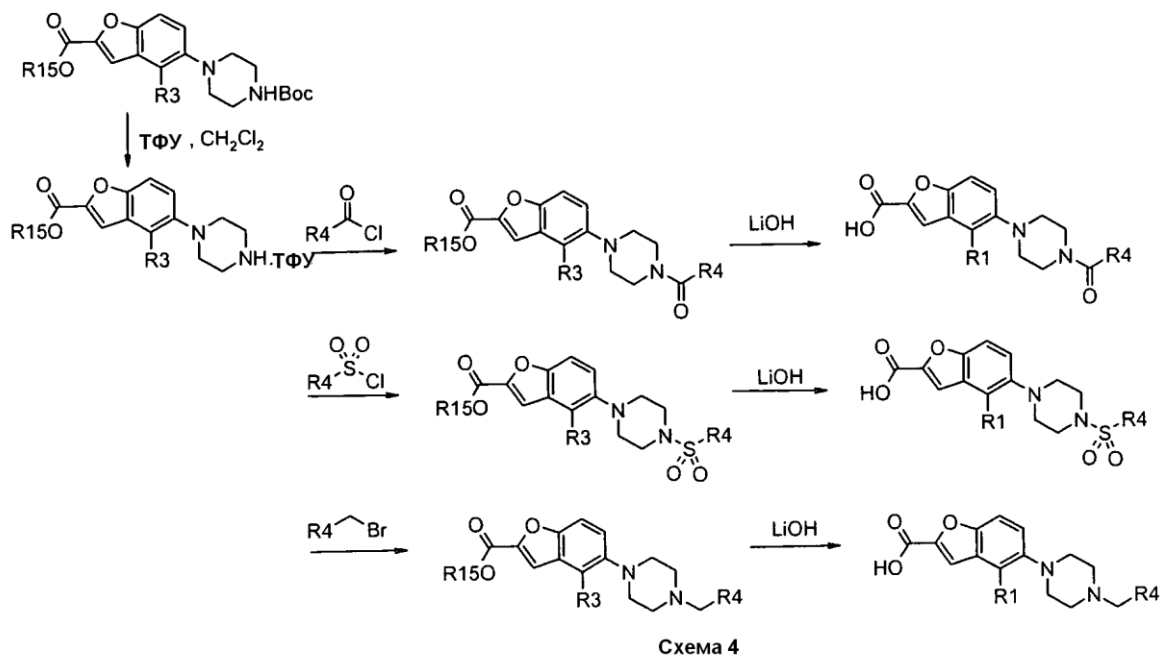
Характерні схеми процесів згідно із винаходом підсумовані нижче: усі замісники в схемах синтезу, якщо не зазначено інше, є такими, як визначено раніше.



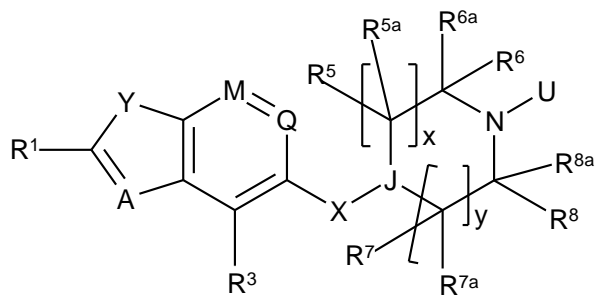
10



15

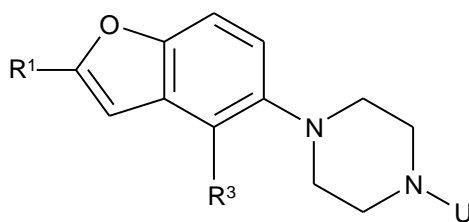


5 Відповідно до іншого об'єкта винахід є спрямованим на сполуки формули (II):



(II)

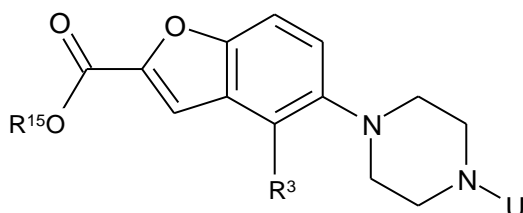
де  $R^1$ ,  $Y$ ,  $A$ ,  $M$ ,  $Q$ ,  $X$ ,  $J$ ,  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $x$  і  $y$  є такими, як визначено у формулі (I);  
 $R^3$  являє собою галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеноалкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_1$ - $C_6$  алкокси або CN; а  
 $U$  являє собою H або амінозахисну групу.  
 Переважно, коли сполуки формули (II) є такими як формули (IIa):



(IIa)

де  $R^1$ ,  $R^3$  і  $U$  є такими, як визначено у формулі (II).

У кращому аспекті сполуки формули (II) являють собою такі формули (IIb):



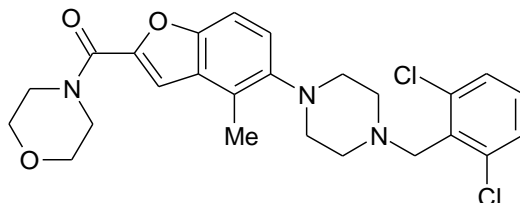
(IIb)

де  $U$  і  $R^3$  є такими, як визначено у формулі (IIa), а  $R^{15}$  є таким, як визначено у формулі (I).

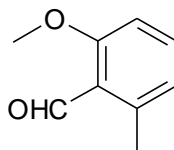
#### ПРИКЛАДИ

Інші характеристики винаходу будуть зрозумілими в ході наступного опису типових втілень. Ці приклади наведені для ілюстрації згідно із винаходом й не є призначеними для його обмеження.

Приклад 1: {5-[4-(2, 6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-іл}морфолін-4-ілметанон



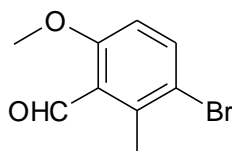
#### 2-Метокси-6-метилбензальдегід



Пероксидисульфат калію (89,31 г, 0,33 моля) і пентагідрат сульфату міді (II) (27,22 г, 0,11 моля) додавали до розчину 2,3-диметиланізола (15 г, 0,11 моля) у суміші ацетонітрилу й води (750 мл, 1:1). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. при кипінні доти, поки залишався вихідний матеріал, як оцінювали за допомогою ТСХ (тонкошарова хроматографія). Охолоджували реакційну суміш до кімнатної температури, продукт екстрагували в дихлорметані (2 × 225 мл). Органічний шар промивали водою (2 × 100 мл) і сольовим розчином (100 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію й концентрували під зниженим тиском з одержанням сировинного продукту. Колоночна хроматографія при використанні суміші 4/96 етилацетат/гексан забезпечувала одержання 2-метокси-6-метилбензальдегіду (7,32 г, 44,2 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2,60 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,80 (2H, t), 7,40 (1H, t), 10,65 (1H, s).

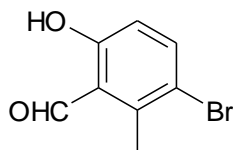
#### 3-Бром-6-метокси-2-метилбензальдегід



2-Метокси-6-метилбензальдегід (7,32 г, 0,049 моля) у четирихлористому вуглеці (183 мл) охолоджували до  $-10^{\circ}\text{C}$  і до суміші додавали порошок заліза (150 мг, 0,002 моля). Додавали  
 5 бром (3,0 мл, 0,058 моля) протягом періоду часу 10 хвилин. Суміш перемішували протягом 1 години й потім виливали у воду (225 мл). Органічний шар промивали розчином тіосульфату натрію ( $2 \times 50$  мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію й концентрували під зниженим тиском з одержанням 3-бром-6-метокси-2-метилбензальдегіду (10,32 г, 92,5 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2,65 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,78 (1H, d), 7,64 (1H, d), 10,50 (1H, s).

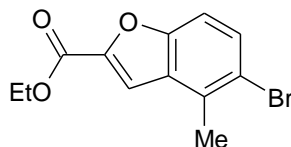
3-Бром-6-гідрокси-2-метилбензальдегід



Розчин трибромістого йоду (12,62 мл, 0,087 моля) у дихлорметані (50 мл) додавали до перемішаного розчину 3-бром-6-метокси-2-метилбензальдегіду (20,0 г, 0,087 моля) у дихлорметані (350 мл) в атмосфері азоту при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години. Обережно додавали воду (400 мл), і суміш перемішували протягом 15 хв. Органічний шар промивали розчином бікарбонату натрію (200 мл), водою (200 мл) і сольовим розчином (200 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію й концентрували під зниженим тиском з одержанням сировинного продукту у вигляді помаранчево-коричневої твердої речовини. Колоночна хроматографія при використанні суміші 3/97 етилацетат/гексан забезпечувала одержання 3-бром-6-гідрокси-2-метилбензальдегіду (13,82 г, 73,6 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2,60 (3H, s), 6,76 (1H, d), 7,62 (1H, d), 10,4 (1H, s), 12,1 (1H, s).

Етиловий ефір 5-бром-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти

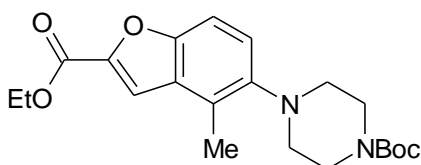


До розчину 3-бром-6-гідрокси-2-метилбензальдегіду (6,8 г, 0,032 моля) у безводному ДМФА (50 мл) додавали карбонат калію (13,1 г, 0,095 моля) і охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$ . Повільно додавали брометилацетат (7,1 мл, 0,063 моля). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години при  $0^{\circ}\text{C}$ . Завершення реакції підтверджували за допомогою ТСХ. Реакційну суміш потім нагрівали до  $100^{\circ}\text{C}$  і підтримували при цій температурі протягом 2 годин. Після охолодження до  
 35 кімнатної температури додавали крижану воду (250 мл), і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Відокремлювали фільтруванням тверду речовину, промивали водою (100 мл) і висушували під вакуумом для одержання сировинного продукту. Колоночна хроматографія при використанні суміші 2/5 етилацетат/гексан забезпечувала одержання етилового ефіру 5-бром-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти (6,2 г, 69,6 %)

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  1,4 (3H, t), 2,60 (3H, s), 4,4 (2H, qt), 7,30 (1H, d), 7,44 (2H, m).

Тре-бутиловий ефір 4-(2-етоксикарбоніл-4-метилбензофуран-5-іл) піперазин-1-карбонової кислоти

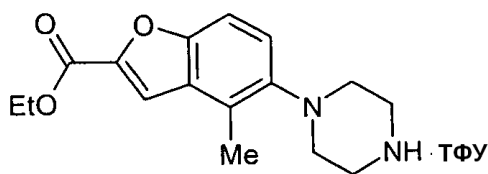




Толуол (30 мл) перемішували в атмосфері аргону протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Карбонат цезію (4,83 г, 0,015 моля), ацетат палладію (0,19 г, 0,0008 моля), BINAP (0,66 г, 0,001 моля), етиловий ефір 5-бром-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти (3 г, 0,010 моля) і тре-бутиловий ефір піперазин-1-карбонової кислоти (2,16 г, 0,001 моля) додавали з регулярними інтервалами протягом 30 хвилин в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі й потім нагрівали до кипіння. Суміш підтримували при кипінні протягом 16 годин. Реакційну суміш розділяли етилацетатом (50 мл) і відфільтровували неорганічний матеріал. Потім фільтрат промивали водою (2 × 15 мл), сольовим розчином (50 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію й концентрували під зниженим тиском з одержанням сировинного продукту у вигляді темно-коричневої твердої речовини. Колоночна хроматографія при використанні суміші 5/95 етилацетат/гексан забезпечувала одержання тре-бутилового ефіру 4-(2-етоксикарбоніл-4-метилбензофуран-5-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,4 г, 34,1 %)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CdCl<sub>3</sub>), δ 1,5 (3H, t), 1,5 (9H, s), 2,5 (3H, s), 2,8 (4H, t), 3,5 (4H, t), 4,4 (2H, qt), 7,18 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, s).

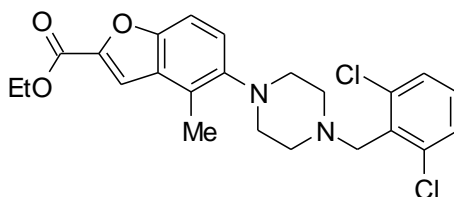
Сіль трифтороцтової кислоти етилового ефіру 4-метил-5-піперазин-1-іл-бензофуран-2-карбонової кислоти



Трифтороцтовою кислоту (3 мл) додавали до перемішаного розчину тре-бутилового ефіру 4-(2-етоксикарбонел-4-мети-бензофуран-5-іл)піперазин-1- карбонової кислоти (1,4 г, 0,003 моля) у дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник концентрували під зниженим тиском, залишок розтирали з діетиловим ефіром (20 мл) для ізоляції солі трифтороцтової кислоти етилового ефіру 4-метил-5-піперазин-1-ілбензофуран-2-карбонової кислоти (1,25 г, 86,2 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 1,4 (3H, t), 2,4 (3H, s), 2,9 (4H, t), 3,4 (4H, t), 4,4 (2H, qt) 7,20 (1H, d), 7,3-7,4 (2H, m).

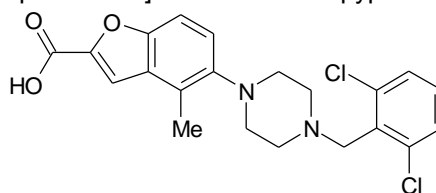
Етиловий ефір 5-[4-(2,6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран - 2- карбонової кислоти



До перемішаного розчину етилового ефіру 4-метил-5-[4-(2,2,2-трифторацетил)піперазин-1-іл]бензофуран-2- карбонової кислоти (0,15 г, 0,0003 моля) у сухому ТГФ додавали триетиламін (0,15 мл, 0,001 моля), охолоджували до 0 °С і перемішували під азотом. Додавали 2,6 дихлорбензилбромід (0,107 г, 0,00045 моля) і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Завершення реакції підтверджували за допомогою ТСХ. Розчинник концентрували під зниженим тиском, додавали воду. Тверду речовину відокремлювали фільтруванням і промивали водою (10 мл). Після висушування у вакуумі, сировинний продукт ізолювали у вигляді коричневої твердої речовини. Колоночна хроматографія при використанні суміші 10/90 етилацетат/гексан забезпечувала одержання етилового ефіру 5-[4-(2,6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти (0,13 г, 78 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,4 (3H, t), 2,5 (3H, s), 2,8 (4H, s), 2,9 (4H, s), 3,9 (2H, s), 4,5 (2H, qt), 7,2 (2H, m), 7,4 (2H, m), 7,6 (1H, s).

5-[4-(2,6-Дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонова кислота



5

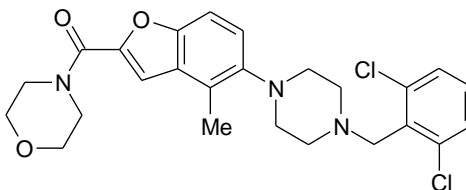
До розчину етилового ефіру 5-[4-(2,6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти (0,08 г, 0,0001 моля) у суміші ТГФ: вода: метанол (3:2:1) (19 мл) додавали гідроокис літію (0,02 г, 0,0005 моля) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Завершення реакції підтверджували за допомогою ТСХ. Розчинник концентрували під зниженим тиском, додавали крижану воду. рН суміші доводили до кислотного значення при використанні 1N HCl, і тверду речовину відокремлювали фільтруванням. Після висушування у вакуумі ізолювали 5-[4-(2,6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонову кислоту (70 мг, 94 %).

10

$^1\text{H}$  ЯМР: (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,2 (4H, s), 3,62 (4H, S), 4,72 (2H, s), 7,28 (1H, D), 7,7 (5H, m), 10,0 (1H, bs).

15

{5-[4-(2,6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон



20

До розчину 5-[4-(2,6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2- карбонової кислоти (0,07 г, 0,00017 моля) у безводному ДМФА (275 мл) додавали діізопропілетиламін (0,08 мл, 0,0005 моля) і морфолін (0,16 мл, 0,00018 моля) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, додавали Py-BOP (0,11 г, 0,0002 моля) і перемішували протягом 1 години. Завершення реакції підтверджували за допомогою ТСХ. Реакційну суміш гасили в крижаній воді. Тверду речовину відокремлювали фільтруванням. Після висушування у вакуумі сировинний продукт ізолювали у вигляді білої твердої речовини. Сировинний продукт очищали за допомогою препаративної ВЕЖХ при використанні Zorbax C-18 колонки з мобільною фазою, яка являла собою суміш 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді (А) /ацетонітрил (В) зі швидкістю витікання 20 мл/хв. з одержанням {5-[4-(2,6-дихлорбензил)піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-іл}морфолін-4-іл-метанону (35 мг, 43 %).

25

30

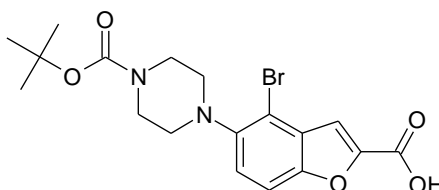
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,4 (7H, s), 3,7 (5H, s), 3,9 (4H, s), 4,6 (2H, s), 7,2 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,4 (2H, d), 7,5 (2H, d).

ЖХМС (рідинна хроматографічна мас-спектрометрія (m/z) 488

ВЕЖХ: 98,23 %

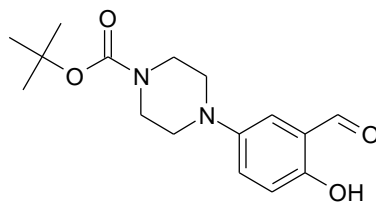
35

Приклад 2: 4-Бром-5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)бензофуран-2-карбонова кислота



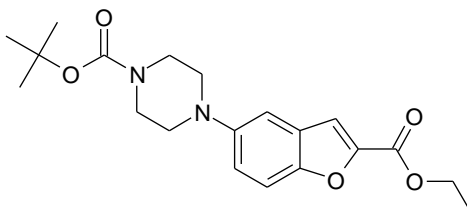
40

5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)- 2-гідроксибензальдегід



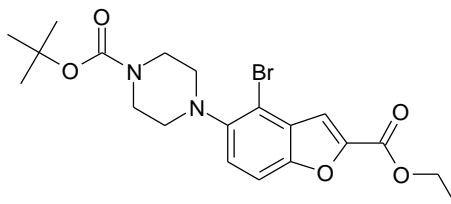
Толуол (9,7 л) вводили в реактор і піддавали дегазації при використанні вакууму/азоту. В атмосфері азоту при 23 °С завантажували ацетат палладію (11,0 г, 0,049 моля, 0,01 екв.), і суміш перемішували до повного розчинення палладію. Потім додавали розчин три-трет-бутилфосфіну (10,0 г, 0,049 моля, 0,01 екв.) у толуолі (0,3 л), після чого здійснювали додавання 5-бром-2-гідроксибензальдегіду (1000 г, 4,97 моля, 1 екв.), трет-бутил-1-піперазинкарбоксилату (1065,4 г, 5,72 моля, 1,1 екв.) і трет-бутоксиду натрію (1052,4 г, 10,9 моля, 2,2 екв.). Отриманий жовто-жовтогарячий розчин перемішували протягом 22 годин при 42 °С. Червоно-коричневий глинистий залишок перемішували із сумішшю (рН приблизно 5-6) дистильованої води (8 л) і крижаної оцтової кислоти (800 мл), перемішування здійснювали протягом 10 хвилин. Органічну фазу відокремлювали від водної фази й двічі промивали дистильованою водою (2 × 8 л). Потім органічну фазу висушували шляхом додавання сульфату натрію (2,5 кг), перемішували протягом 30 хв. і фільтрували. Отриману темно-жовтогарячу органічну фазу зважували (9,65 кг) і відбирали аліквоту (100 г). Аліквоту концентрували у вакуумі з одержанням темно-жовтогарячого масла, яке очищали за допомогою колоночної хроматографії (SiO<sub>2</sub>, висота: 30 см, діаметр: 4 см, елюент: МТБЕ/гептан 1:1). Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтих кристалів (8,9 г). Підрахунок загального виходу з аліквоти давав значення 56 %. MS (ES<sup>+</sup>): 307 (M+H).

Етиловий ефір 5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)бензофуран-2- карбонової кислоти



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 мг, 1,8 ммоль) і етил бромацетат (0,20 мл, 1,7 ммоль) додавали до розчину гідроксибензальдегіду в NMP (5 мл). Суміш перемішували протягом 4 годин при 110 °С. Реакцію зупиняли за допомогою додавання H<sub>2</sub>O, екстрагували при використанні EtOAc, промивали сольовим розчином і водою. Після випарювання EtOAc залишок перекристалізовували в суміші МТБЕ/гептан 5/1 з одержанням жовтих кристалів (0,45 г, 70 %). MS (ES<sup>+</sup>): 375 (M+H).

Етиловий ефір 4-бром-5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)- бензофуран-2- карбонової кислоти



Бром (12 мл, 0,23 моля) додавали до розчину ефіру (73 г, 0,19 моля) у присутності залізного каталізатора (0,8 г, 14,3 ммоль) у дихлорметані (900 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Відфільтровували бромогідрат і висушували під вакуумом. Концентрували матковий розчин, масляний залишок перенесли в iPrOH і розтирали за допомогою шпателя. Відфільтровували й висушували отриманий преципітат. Об'єднання двох фільтратів забезпечувало одержання 88 г, 70 % бажаної сполуки. MS (ES<sup>+</sup>): 454 (M+H).

4-Бром-5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)бензофуран-2-карбонова кислота

5

10

34

N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
22	5-(4-бензил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	337
23	4-бром-5-[4-(3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	484
24	5-[4-(3-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	417
25	4-бром-5-[4-(3-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	496
26	4-бром-5-[4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	496
27	4-бром-5-[4-(піролідин-2-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	423
28	5-[4-(адамантан-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	488
29	4-бром-5-[4-(3-хлор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	465
30	4-бром-5-[4-(2-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	434
31	4-бром-5-[4-(3-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	434
32	5-(4-бензоіл-піперазин-1-іл)-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	430
33	амід 5-[4-(3,5-дифтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	372
34	4-бром-5-[4-(3-трифторметил-бензилокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	499
35	4-бром-5-[4-(3-хлор-бензилокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	466
36	4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	501
37	4-бром-5-[4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	501
38	4-бром-5-[4-(4-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	434
39	4-бром-5-[4-(2-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	451
40	4-бром-5-[4-(4-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	451
41	4-бром-5-[4-(піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	418
42	амід 4-бром-5-[4-(3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	483
43	амід 5-[4-(3-трифторметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	420
44	амід 4-бром-5-[4-(3-трифторметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	499
45	4-бром-5-[4-(3-ціано-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	491
46	4-бром-5-(4-трет-бутилкарбамоіл-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	425
47	амід 4-бром-5-[4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	483
48	амід 4-бром-5-[4-(3,5-дихлор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	498
49	амід 4-бром-5-[4-(3,5-дифтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	451
50	4-бром-5-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	417
51	4-бром-5-(4-піридин-4-ілметил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	417
52	4-бром-5-[4-(3-трифторметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	500

N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
53	4-бром-5-[4-(3-фенокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	508
54	4-бром-5-[4-(3,5-диметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	476
55	5-[4-(3-аліл-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	472
56	5-(4-бензолсульфоніл-піперазин-1-іл)-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	466
57	4-бром-5-(4-трет-бутилкарбамоїл-піперидин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	424
58	4-хлор-5-[4-(2-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	406
59	4-хлор-5-[4-(3-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	406
60	4-хлор-5-[4-(4-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	406
61	4-хлор-5-[4-(2-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	390
62	4-хлор-5-[4-(3-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	390
63	4-хлор-5-[4-(4-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	390
64	4-хлор-5-[4-(3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	440
65	4-хлор-5-[4-(3-трифторметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	456
66	5-[4-(3-карбокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-хлор-бензофуран-2-карбонова кислота	416
67	4-хлор-5-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	373
68	4-хлор-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	456
69	4-хлор-5-[4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	456
70	4-хлор-5-[4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	456
71	4-хлор-5-[4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	452
72	4-хлор-5-[4-(3-метокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	452
73	4-хлор-5-[4-(3-фтор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	404
74	4-хлор-5-[4-(3,5-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	455
75	4-хлор-5-[4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	440
76	4-хлор-5-[4-(3-ціано-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	447
77	амід 4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	500
78	етокси-амід 4-бром-5-[4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	527
79	4-бром-5-[4-(3-трифторметил-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	498
80	4-бром-5-[4-(3-трифторметокси-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	514
81	4-бром-5-[4-(3-метокси-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	460
82	4-бром-5-[4-(2,5-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	499
83	4-бром-5-[4-(3,5-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	499

N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
84	4-бром-5-[4-(2-метил-1Н-бензоімідазол-4-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	484
85	4-бром-5-[4-(5-трифторметил-піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	486
86	4-бром-5-[1-(3-хлор-бензил)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота	465
87	4-хлор-5-[4-(3-хлор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	420
88	4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	455
89	4-хлор-5-[4-(3-метокси-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	416
90	4-хлор-5-[4-(3-трифторметил-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	454
91	4-хлор-5-[4-(3-трифторметокси-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	470
92	4-хлор-5-[4-(2-метил-1Н-бензоімідазол-4-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	440
93	5-[4-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-піперазин-1-іл]-4-хлор-бензофуран-2-карбонова кислота	426
94	4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	441
95	4-хлор-5-[4-(3,5-диметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	432
96	4-хлор-5-[4-(3-хлор-фенілметансульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	470
97	5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	436
98	5-[4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	419
99	трет-бутиловий ефір 4-(2-карбокси-4-метил-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти	361
100	трет-бутиловий ефір 4-(2-карбокси-4-хлор-бензофуран-5-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти	396
101	трет-бутиловий ефір 4-(4-бром-2-карбокси-бензофуран-5-іл)-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти	440
102	4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	515
103	4-хлор-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	470
104	4-хлор-5-[4-(5-трифторметил-піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	442
105	4-бром-5-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота	515
106	{4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	570
107	4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота (2-метокси-етил)-амід	558
108	4-бром-5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	535
109	4-бром-5-[4-(2,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	485
110	5-[4-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	470
111	4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	499

N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
112	5-[4-(2,6-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	434
113	5-[4-(2,5-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	434
114	5-[4-(3,5-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	434
115	4-метил-5-[4-(3-трифторметокси-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	449
116	5-[4-(2-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	386
117	5-[4-(3-хлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	386
118	5-[4-(2,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	420
119	5-[4-(3-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	369
120	4-метил-5-[4-(3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	419
121	4-метил-5-[4-(3-трифторметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	435
122	5-[4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	436
123	5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	470
124	5-[4-(3-хлор-фенілметансульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	450
125	4-бром-5-[4-(2-хлор-6-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	469
126	4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	424
127	4-бром-5-[4-(3-хлор-фенілметансульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	515
128	4-хлор-5-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота	470
129	4-бром-5-(3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	373
130	4-бром-5-[4-(3-хлор-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	452
131	4-бром-5-[4-(4-трифторметил-піримідин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	487
132	4-бром-5-[4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	484
133	5-[4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	419
134	4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	535
135	5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	470
136	4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	491
137	4-бром-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	535
138	5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	470



N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
139	4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	491
140	4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	491
141	4-бром-5-[4-(2,3-дихлор-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	499
142	4-метил-5-[4-(3-трифторметил-бензоїл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	433
143	4-метил-5-[4-(2-метил-1Н-бензоімідазол-4-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	419
144	5-[4-(2-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	369
145	5-[4-(2-хлор-6-фтор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	404
146	5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	420
147	4-бром-5-[4-(3,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	485
148	5-[4-(3,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	420
149	4-хлор-5-[4-(3,5-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	441
150	5-[4-(3-аліл-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	408
151	5-[4-(2,3-диметокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	411
152	4-бром-5-[4-(5-хлор-тіофен-2-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	457
153	4-метил-5-[4-(5-трифторметил-піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	421
154	трет-бутиловий ефір 4-(2-карбокси-4-ціано-бензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонова кислота	372
155	4-бром-5-[4-(4-хлор-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	452
156	4-бром-5-[4-(3-етокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	460
157	бензиламід 4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	590
158	5-[4-(3,5-дихлор-2-гідрокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	486
159	5-(4-бензо[1,3]діоксол-4-ілметил-піперазин-1-іл)-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	460
160	4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	485
161	4-бром-5-[4-(2,4-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	485
162	5-[4-(2-алілокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	472
163	4-бром-5-[4-(3-трифторметил-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	485
164	4-бром-5-[4-(4-трифторметил-фенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	485

N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
165	4-бром-5-{4-[циклопропанкарбоніл-(2,4-дихлор-феніл)-аміно]-піперидин-1-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота	553
166	4-бром-5-{4-[(4-хлор-бензил)-циклопропанкарбоніл-аміно]-піперидин-1-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота	533
167	5-{4-[3-(2,6-дихлор-феніл)-5-ізопропіл-ізоксазол-4-карбоніл]-піперазин-1-іл}-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	543
168	4-бром-5-[4-(2-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	484
169	5-[4-(3-алілокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	472
170	5-[4-(3-аліл-2-метокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	422
171	4-бром-5-[4-(3-трет-бутил-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	488
172	4-метил-5-(4-нафталін-1-ілметил-піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	401
173	4-бром-5-[4-(2-гідрокси-нафталін-1-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	482
174	4-бром-5-[4-(2-трифторметил-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	534
175	4-бром-5-[4-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	534
176	4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	549
177	{4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	618
178	{4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанон	616
179	{5-[4-(3,5-дихлор-2-гідрокси-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	555
180	{4-бром-5-[4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	553
181	{4-бром-5-[4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанон	568
182	{4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанон	602
183	{4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	604
184	4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоїл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	513
185	5-[4-(3-аліл-2-гідрокси-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонова кислота	486
186	5-[4-(3,5-дихлор-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	436
187	4-метил-5-[4-(2,3,6-трихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	455
188	5-[4-(2,3-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	420
189	4-бром-5-{4-[4-бром-5-(4-фтор-2-метокси-феніл)-3-метил-піразол-1-іл]-піперидин-1-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота	608
190	4-бром-5-{4-[5-(4-фтор-2-метокси-феніл)-3-метил-піразол-1-іл]-піперидин-1-іл}-бензофуран-2-карбонова кислота	529

N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
191	4-бром-5-(4-[(4-хлор-бензил)-циклопропілметил-аміно]-метил)-піперидин-1-іл)-бензофуран-2-карбонова кислота	533
192	{4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	582
193	4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	455
194	4-хлор-5-[1-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота	505
195	{4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	560
196	{4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон	617
197	(2-диметиламіно-етил)-амід 4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти	605
198	4-хлор-5-[4-(2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	388
199	{5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	489
200	4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	505
201	5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	484
202	{5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	553
203	4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	505
204	{4-хлор-5-[4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	574
205	4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	505
206	{4-хлор-5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	574
207	5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	484
208	{5-[4-(2,5-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	553
209	{4-хлор-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон	574
210	4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	422
211	4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-метокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	436
212	4-хлор-5-[4-(3-етокси-2-гідрокси-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	432
213	4-хлор-5-[4-(2-хлор-3-трифторметил-бензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	474
214	5-{4-[3-(2,6-дихлор-феніл)-5-ізопропіл-ізоксазол-4-ілметил]-піперазин-1-іл}-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	529
215	амід 5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-піперазин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонової кислоти	419
216	5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	434

N	Хімічна назва	Аналітичні дані МС (ES+):(M+H)
217	{5-[4-(2,6-дихлор-бензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон	516
218	{4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-іл-метанон	580
219	4-бром-5-[1-(2,6-дихлор-бензоіл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота	513
220	4-бром-5-[1-(2,3-дихлор-бензоіл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонова кислота	513
221	4-хлор-5-[4-(2,3-дигідро-індол-1-іл)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	398
222	5-(4-бензгідріл-піперазин-1-іл)-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	427
223	4-бром-5-[4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніламіно)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	549
224	4-хлор-5-[4-(2-метил-5-тіофен-2-іл-2Н-піразол-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонова кислота	457
225	5-[(1S, 4S)-5-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	482
226	5-[4-(2,4-дихлор-фенілкарбамоіл)-піперидин-1-іл]-4-метил-бензофуран-2-карбонова кислота	448

#### Біологічні дослідження

#### Дослідження захоплення кофактора FXR-SRC-1

- 5 Звичайно в дослідженні використовували рекомбінантний злитий білок глутатіон-S-трансфераза (GST)-ядерний рецептор ліганд зв'язувальний домен (LBD) і синтетичну послідовність біотинільовану пептид, що має походження з домену, взаємодіючого з рецептором, ко-активаторного пептиду, такого як коактиватор стероїдного рецептора 1 (SRC-1). GST-LBD мітили за допомогою хелату європія (донор) посередництво міченого європієм анти-  
10 GST антитіла, і співактиваторний пептид мітили за допомогою аллофікоціанин-APC (акцептор) за допомогою зв'язку стерптавідин-біотин.

- У присутності агоніста для ядерного рецептора, пептид захоплюється GST-LBD, безпосередньо зближаючи європій і аллофікоціанин таким чином, що стає можливим перенос енергії від хелату європію на аллофікоціанин. При порушенні комплексу світлом при 340 нм, енергія порушення, абсорбована хелатом європію, передається на аллофікоціаніновий  
15 компонент із емісією при 665 нм. Якщо хелат європію не перебуває в безпосередній близькості до аллофікоціаніновому компоненту, але віддається незначна кількість енергії або енергія не передається й порушення хелату європію приводить до емісії при 615 нм. Таким чином, інтенсивність світла, випромінюваного при 665 нм, надає інформацію про силу білок-білкової  
20 взаємодії. Активність агоністу ядерного рецептора можна визначити шляхом виміру здатності сполуки зв'язувати ядерний рецептор у цьому тесті (EC50) і порівняння здатності еталонної сполуки при зв'язуванні її з ідентичним ядерним рецептором.

#### Матеріали

- 25 - Синтетичний біотинільований пептид, на основі залишків 676-760 коактиватора 1 стероїдного рецептора (SRC-1), як описано Lannone, M.A. і ін., Cytometry 44:326-337 (2001): пептид синтезували на замовлення, біотинілювали на N-кінці й C-кінці, карбокси-підкисляли за допомогою Invitrogen.

- Стрептавідин, кон'югований з Surelight-Аллофікоціанін і Lancer Eu-W 1024-міченим анти-GST антитілом, одержували від Perkinelmer.

- 30 - Чорні планшети на 384 лунок одержували від Greiner.

- Готування злитого білка рецептор фарнезоїду X людини ліганд-зв'язувальний домен - GST (GST-FXR LBD)

- 35 Кодуючу послідовність, FXR-LBD людини (амінокислоти 248-476) одержували з Genbank під реєстраційним номером NM\_005123. Кодуючу ділянку FXR ліганд-єднального домену клонували в модифікованому pGEX4T1 векторі, використовуючи Gateway Technology відповідно до протоколу виробника, одержуючи вектор pGEXDest-TEV-FXR (248-476). GST-FXR LBD злитий білок експресували в E. coli BL21 при 18 °C протягом 6 годин в 2TY середовищі шляхом індукції з 0,1 mM b-d-тіоіагалактопіранозидом (IPTG) при ОП 0,6.Т.

Клітини лізували за допомогою "французького" преса й після центрифугування, супернатант очищали за допомогою колонки із глутатіон-сефарозою 4FF. FXR пул концентрували й завантажували на колонку Superdex 200 гель-фільтрації. Фракції, що містять FXR, поєднували, концентрували й зберігали в аліквотах при -80 °C.

- 5 - Буфер для дослідження: 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM KCl, 20 mM Hepes, 10 % гліцерин, pH 7,5. Безпосередньо перед використанням, до буфера для дослідження додавали твердий DTT до кінцевої концентрації 1 mM.

#### Методи

- 10 Тестовані сполуки й контролю серійно розводили в ДМСО в 100 раз до кінцевої тестованої концентрації. Потім це серійне розведення розводили 1:13,05 у буфері для дослідження й 3 мкл розведеного продукту додавали в 384 лунки для дослідження.

#### Готовили 2 суміші:

- 15 - Білкову суміш: на лунку, 50 нг GST-FXRLBD злитого білка в 10 мкл буфера для дослідження + 11,44 %BSA  
 - Пептидну суміш: на лунку, 40 нг SRC1 пептиду, 80 нг стрептавідину кон'югованого з SureLight<sup>R</sup>-Аллофікоціаніном, 1 нг Lancer<sup>R</sup> Eu-W 1024-міченого анти-GST антитіла в 10 мкл буфера для дослідження + 8,8 % BSA.

- 20 Також готовили суміш без пептиду (ідентична пептидній суміші, але в якій пептид заміняли водою) і для кожної сполуки (кожної тестованої концентрації) визначали рівень вихідної флуоресценції для визначення самофлуоресціюючих сполук.

У кожній лунці змішували 10 мкл білкової суміші, 3 мкл сполуки й 10 мкл пептидної суміші.

Планшети інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі й флуоресценцію вимірювали в режимі з тимчасовим дозволом на приладі Wallac/Perkin Elmer Victor2.

#### Обробка даних

- 25 Для кожної концентрації сполуки, розраховували співвідношення флуоресцентного сигналу: F665/F615 × 1000. Віднімали фоновий контроль (без сполуки, ДМСО).

Розраховували EC50 (далі в даній заявці позначається як EC50 FXR SRC-1), графічно обробляючи дані за допомогою програмного забезпечення Graphpad Prism4

#### Дослідження трансактивації

- 30 Це дослідження на клітинах використовували для ідентифікації сполук, для яких їх зв'язування з FXR-LBD індукує трансактивацію репортерного гена.

- 35 Клітини короточасно со-трансфектували експресійною плазмідною, де химерний ядерний рецептор, що містить FXR ліганд-єднальний домен, злитий з Gal4 ДНК єднальним доменом, і репортерною плазмідною, де люциферазний ген перебуває під контролем індукційного промотору, що містить п'ять Gal4 елементів відповіді.

Обробка тимчасово сотрансфектованих клітин агоністом для FXR ядерного рецептора індукує конформаційні зміни в химерному рецепторі, підвищуючи його транскрипційну активність, що супроводжується підвищенням експресії репортерного гена (люциферази), що визначається за допомогою аналізу люциферази.

- 40 Матеріали

- Репортерну плазмиду конструювали шляхом поміщення κДНК, кодуєчого люциферазу світляка, безпосередньо нижче в напрямку трансляції від промотору тимідинкінази вірусу герпесу й 5-ти кратного Gal4 відповідного елемента.

- 45 - Експресійну плазмиду конструювали шляхом поміщення під контроль CMV промотору Gal4 ДНК єднального домену в рамці з FXR ліганд-зв'язувальним доменом (реєстраційний номер Genbank NM\_005123 основи 1086-1796).

#### Методи

- 50 CV-1 Clone 5 клітини (фібробласти клітин африканської зеленої мавпочки) культивували в DMEM GlutaMax середовищі, що містить 10 % FBS при 37 °C в атмосфері 95 % CO<sub>2</sub>: 5 % O<sub>2</sub>. Клітини висівали в планшети на 96 лунок при щільності 20 тис. клітин/лунку й трансфектували за допомогою Gal4-FXRLBD химерної плазмиди й плазмиди з люциферазним репортером. Трансфекцію здійснювали, використовуючи ліпофектаміновий реагент (Invitrogen) відповідно до протоколу й використовуючи 5 нг Gal4-FXRLBD химерної плазмиди для 150 нг люциферазної репортерної плазмиди в об'ємі 60 мкл на лунку. Через 4 години після трансфекції, середовище заміняли на 100 мкл свіжого культурального середовища. Через 24 години після трансфекції, здійснювали шляхом безпосереднього додавання в лунки 100 мкл тестуємої сполуки в культуральному середовищі (максимально 2 % ДМСО).

- 60 Після інкубування клітин протягом 24 годин зі сполуками, середовище відбирали, клітини промивали один раз за допомогою 200 мкл PBS і до лізованим клітинам додавали 100 мкл Steady-Glo Luciferase Assay System (Promega, E2510) і ініціювали люциферазну реакцію. Після

інкубування в темряві при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, визначали люмінесценцію як показник люциферазної активності, використовуючи Luminoscan (Perkin Elmer).

#### Обробка даних

Транскрипційну активацію в присутності тестуємої сполуки виражали в кратності зміни люмінесценції в порівнянні із клітинами, яку інкубували без тестованих сполук (ДМСО контроль).

Розраховували EC50 значення (далі в даній заявці позначається як EC50 FXR TA), представляючи дані графічно за допомогою програмного забезпечення Graphpad Prism4.

#### Результати

Сполуки формули (I) мають активність щонайменше в одному з вищеописаних досліджень (EC50 SRC-1, EC50 TA), особливо EC50 у діапазоні 10 нМ - 10 мкМ.

Приклад	EC50 FXR SRC-1 (мкМ)	EC50 FXR TA (мкМ)
165	0,106	н.д.
135	0,015	1,95

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Сполука, вибрана з групи:  
трет-бутилового ефіру 4-(4-бром-2-етоксикарбонілбензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти,  
трет-бутилового ефіру 4-(4-бром-2-карбоксибензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти,  
аміду 5-[4-(3-метоксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
аміду 5-[4-(4-метоксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
аміду 5-[4-(3-трифторметилбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
аміду 5-[4-(3-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
аміду 5-[4-(3-фторбензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
аміду 5-[4-(3-хлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
аміду 4-бром-5-[4-(4-метоксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
5-(4-бензолсульфоніл)піперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-фторбензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-хлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-фторбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(піролідин-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
трет-бутилового ефіру 4-(2-карбоксибензофуран-5-іламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти,  
трет-бутилового ефіру 2-[4-(4-бром-2-карбоксибензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбоніл]-піролідин-1-карбонової кислоти,  
трет-бутилового ефіру 4-(4-хлор-2-етоксикарбонілбензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти,  
трет-бутилового ефіру 4-(2-карбокси-4-хлорбензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-трифторметилбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
5-[4-(3-метоксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-метоксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(4-метоксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(піролідин-2-карбоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
5-[4-(адамantan-1-карбоніл)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-хлорбензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(2-фторбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-фторбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
5-(4-бензоіл-піперазин-1-іл)-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
аміду 5-[4-(3,5-дифторбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-трифторметилбензилокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-хлорбензилокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(2-хлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(4-хлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(4-фторбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(2-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(4-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(піридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,

- [illegible]

- [illegible]



- 4-бром-5-[4-(5-хлортіофен-2-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-метил-5-[4-(5-трифторметилпіридин-2-ілокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової  
кислоти,  
трет-бутилового ефіру 4-(2-карбокси-4-ціанобензофуран-5-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти,  
5 4-бром-5-[4-(4-хлорфенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-етоксибензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
бензиламід 4-бром-5-[4-(2-хлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової  
кислоти,  
10 5-[4-(3,5-дихлор-2-гідроксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової  
кислоти,  
5-(4-бензо[1,3]діоксол-4-ілметилпіперазин-1-іл)-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(2,4-дихлорбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
15 5-[4-(2-алілоксибензил)-піперазин-1-іл]-4-бром-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-трифторметилфенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(4-трифторметилфенокси)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(циклопропанкарбоніл-(2,4-дихлорфеніл)-аміно)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-  
карбонової кислоти,  
20 4-бром-5-[4-(4-хлорбензил)-циклопропанкарбоніламіно]-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-  
карбонової кислоти,  
5-[4-[3-(2,6-дихлорфеніл)-5-ізопропілізоксазол-4-карбоніл]-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-  
2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(2-трифторметилбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
25 5-[4-(3-алілоксибензил)-піперазин-1-іл]-4-бромбензофуран-2-карбонової кислоти,  
5-[4-(3-аліл-2-метоксибензил)-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-трет-бутил-2-гідроксибензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-метил-5-(4-нафталін-1-ілметилпіперазин-1-іл)-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-(2-гідроксинафталін-1-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
30 4-бром-5-[4-(2-трифторметилбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової  
кислоти,  
4-бром-5-[4-(3-трифторметилбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової  
кислоти,  
4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
35 {4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-  
ілметанону,  
{4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-  
ілметанону,  
{5-[4-(3,5-дихлор-2-гідроксибензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-іл}-  
морфолін-4-ілметанону,  
40 {4-бром-5-[4-(2-фторбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-ілметанону,  
{4-бром-5-[4-(2-хлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-ілметанону,  
{4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл}-піперидин-1-  
ілметанону,  
45 {4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
5-[4-(3-аліл-2-гідроксибензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-бромбензофуран-2-карбонової кислоти,  
5-[4-(3,5-дихлор-2-гідроксибензил)-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-метил-5-[4-(2,3,6-трихлорбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
50 5-[4-(2,3-дихлорбензил)-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-[4-бром-5-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилпіразол-1-іл]-піперидин-1-іл]-  
бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-бром-5-[4-[5-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилпіразол-1-іл]-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-  
карбонової кислоти,  
55 4-бром-5-(4-{[(4-хлорбензил)-циклопропілметиламіно]-метил}-піперидин-1-іл)-бензофуран-2-  
карбонової кислоти,  
{4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл}-морфолін-4-ілметанону,  
4-хлор-5-[4-(2,6-дихлорбензоіл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
4-хлор-5-[1-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонової  
60 кислоти,

- {4-хлор-5-[4-(2,3-дихлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл]-морфолін-4-ілметанону,  
 {4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-іл]-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанону,  
 5 (2-диметиламіноетил)-аміду 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 4-хлор-5-[4-(2-гідроксибензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 {5-[4-(2,6-дихлорбензил)-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-іл]-морфолін-4-ілметанону,  
 4-хлор-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 10 {5-[4-(2,3-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
 {5-[4-(2,3-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метилбензофуран-2-іл]-морфолін-4-ілметанону,  
 4-хлор-5-[4-(2,3-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 {4-хлор-5-[4-(2,3-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл]-морфолін-4-ілметанону,  
 15 4-хлор-5-[4-(2,5-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 {4-хлор-5-[4-(2,5-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл]-морфолін-4-ілметанону,  
 5-[4-(2,5-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
 20 {5-[4-(2,5-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метилбензофуран-2-іл]-морфолін-4-ілметанону,  
 {4-хлор-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл]-морфолін-4-ілметанону,  
 4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-гідроксибензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 25 4-хлор-5-[4-(2-хлор-6-метоксибензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 4-хлор-5-[4-(3-етокси-2-гідроксибензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 4-хлор-5-[4-(2-хлор-3-трифторметилбензил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 5-{4-[3-(2,6-дихлорфеніл)-5-ізопропілізоксазол-4-ілметил]-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
 30 аміду 5-[4-(2,6-дихлорбензил)-піперазин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
 5-[4-(2,6-дихлорбензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
 {5-[4-(2,6-дихлорбензил)-[1,4]діазепан-1-іл]-4-метилбензофуран-2-іл]-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанону,  
 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензоіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-бензофуран-2-іл]-піперидин-1-ілметанону,  
 35 4-бром-5-[1-(2,6-дихлорбензоіл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 4-бром-5-[1-(2,3-дихлорбензоіл)-піперидин-4-іламіно]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 4-хлор-5-[4-(2,3-дигідроіндол-1-іл)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 трет-бутилового ефіру 4-[2-(1H-тетразол-5-іл)-бензофуран-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти,  
 5-(4-бензгідрілпіперазин-1-іл)-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
 40 4-бром-5-[4-(2,6-дихлорбензолсульфоніламіно)-піперидин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 4-хлор-5-[4-(2-метил-5-тіофен-2-іл-2H-піразол-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-бензофуран-2-карбонової кислоти,  
 5-[(13,48)-5-(2,6-дихлорбензолсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти,  
 45 5-[4-(2,4-дихлорфенілкарбамоіл)-піперидин-1-іл]-4-метилбензофуран-2-карбонової кислоти;  
 або її стереоізомерні форми, суміші стереоізомерних форм або форми фармацевтично прийнятних солей.  
 2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 у суміші з одним або декількома  
 50 фармацевтично прийнятними наповнювачами.  
 3. Застосування сполуки за п. 1 для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання або порушення, яке вибирається з гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії, гіпертригліцеридемії, дисліпідемії, ліподистрофії, холестази/фіброзу, холестеринової жовчнокам'яної хвороби, шлунково-кишкового захворювання або стану, гіперглікемії, цукрового  
 55 діабету, діабету 2 типу, резистентності до інсуліну, відсутності аболічної пластичності, нефропатії, захворювання печінки, атеросклерозу, злоякісного новоутворення, запальних порушень, ожиріння, остеопорозу, старіння шкіри, порушення регуляції росту волосся й пігментації, хвороби Паркінсона і/або хвороби Альцгеймера.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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