

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391401** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.20

(22) Дата подачи заявки
2021.11.24

(51) Int.Cl. *C07D 307/84* (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *A61K 31/4525* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *A61K 31/5386* (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(54) **АРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ, ОПОСРЕДОВАННЫХ TRPM3**

(31) **20209570.9**

(32) **2020.11.24**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/082853**

(87) **WO 2022/112345 2022.06.02**

(71) Заявитель:
**КАТОЛИКЕ УНИВЕРСИТЕЙТ
ЛЁВЕН (BE)**

(72) Изобретатель:

**Алласия Сара, Арзель Филипп,
Чалтин Патрик, Килонда Амури,
Марчанд Арнауд, Ванхерк Жан-
Кристоф, Воетс Томас, Вриенс Йорис
(BE), Рейх Мелани, Вэлберс Андре
(DE)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям, которые пригодны для профилактики или лечения опосредованных TRPM3 расстройств, конкретнее расстройств, выбранных из боли и воспалительной гиперчувствительности. Изобретение также относится к способу профилактики или лечения указанных опосредованных TRPM3 расстройств.

A1

**202391401
104162702**

202391401

A1

АРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ, ОПОСРЕДОВАННЫХ TRPM3

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Изобретение относится к соединениям, которые пригодны для профилактики или лечения опосредованных TRPM3 расстройств, конкретнее расстройств, выбранных из боли и воспалительной гиперчувствительности. Изобретение также относится к способу профилактики или лечения указанных опосредованных TRPM3 расстройств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Суперсемейство TRP состоит из белков с шестью трансмембранными доменами (6ТМ), которые объединены в виде гомо- или гетеротетрамеров с образованием проницаемых для катионов ионных каналов.

10 Название TRP происходит от мутанта *trp* (транзиторный рецепторный потенциал) *Drosophila*, который характеризуется транзиторным рецепторным потенциалом в фоторецепторах мухи в ответ на постоянный свет. За последние 15 лет каналы, связанные с *trp*, были идентифицированы у дрожжей, червей, насекомых, рыб и млекопитающих, включая 27 TRP у людей. На основании гомологии последовательностей каналы TRP можно разделить на семь подсемейств: TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP, TRPML и TRPN.

15 [0003] Члены надсемейства TRP экспрессируются, вероятно, во всех органах и типах клеток млекопитающих, и в последние годы был достигнут большой прогресс в понимании их физиологической роли. Индивидуальная селективность определенных каналов TRP позволяет им играть ключевую роль в клеточном поглощении и/или трансэпителиальном транспорте ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и микроэлементов. Более того, чувствительность TRP-каналов к широкому спектру химических и физических раздражителей позволяет им функционировать как специальные биологические сенсоры, участвующие в процессах, варьирующихся от

20 зрения до вкуса и тактильных ощущений. В частности, некоторые члены надсемейства TRP проявляют очень высокую чувствительность к температуре. Эти так называемые термоTRP в высокой степени экспрессируются в сенсорных нейронах и/или кератиноцитах кожи, где они действуют как первичные термосенсоры для детектирования безвредных и вредных (болезненных) температур.

25 [0004] Становится все более очевидным, что дисфункция TRP-каналов напрямую связана с этиологией различных наследственных и приобретенных заболеваний. Действительно, как мутации потери функции, так и мутации усиления функции в генах канала TRP были идентифицированы как непосредственная причина наследственных заболеваний, включая брахиолмию, гипомагниемия со вторичной гипокальциемией, поликистозную болезнь почек, муколипидоз типа IV и семейный фокально-сегментарный гломерулосклероз.

30 Более того, функция/дисфункция TRP-канала напрямую связана с широким спектром патологических состояний, включая хроническую боль, гипертонию, рак и нейродегенеративные расстройства.

[0005] TRPM3 (меластатин 3 с транзиторным рецепторным потенциалом) представляет собой многообещающую фармакологическую мишень. TRPM3 экспрессируется в большом подмножестве сенсорных нейронов малого диаметра из задних корешков и ганглиев тройничного нерва и участвует в

35 восприятии тепла. Нейростероид прегненолона сульфат является известным мощным активатором TRPM3 (Wagner et al., 2008). Нейростероид прегненолона сульфат вызывал боль у мышей дикого типа, но не у мышей с нокаутом TRPM3. Также недавно было показано, что CFA-индуцированное воспаление и воспалительная боль устраняются у мышей с нокаутом TRPM3. Следовательно, антагонисты TRPM3 можно использовать в качестве обезболивающих лекарственных средств для противодействия боли, такой как воспалительная боль

40 (Vriens J. et al. Neuron, May 2011).

[0006] Известно несколько антагонистов TRPM3, но ни один из них не указывает на соединения по настоящему изобретению (Straub I et al. Mol Pharmacol, November 2013). Например, было описано, что

ликвиритигенин, постулируемый блокатор TRPM3, уменьшает механическую и холодовую гипералгезию в модели боли у крыс (Chen L et al. Scientific reports, July 2014). Все еще существует большая медицинская потребность в новых, альтернативных и/или лучших терапевтических средствах для профилактики или лечения расстройств, опосредованных TRPM3, в частности боли, такой как воспалительная боль. В высокой степени необходимы терапевтические средства с хорошей эффективностью в отношении определенного типа боли, низким уровнем или отсутствием побочных эффектов (таких как отсутствие возможностей для привыкания, как в случае с опиатами, отсутствие токсичности) и/или хорошими или лучшими фармакокинетическими или фармакодинамическими свойствами.

[0007] Изобретение обеспечивает класс новых соединений, которые являются антагонистами TRPM3 и могут быть использованы в качестве модуляторов нарушений, опосредованных TRPM3.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Изобретение относится к производным бензофурана и фармацевтическим композициям, содержащим такие производные бензофурана. Изобретение также обеспечивает производные бензофурана для применения в качестве лекарственного препарата, более конкретно для применения для профилактики и/или лечения расстройств, опосредованных TRPM3, особенно для применения для профилактики и/или лечения боли и/или воспалительной гиперчувствительности; и/или для противодействия боли и/или воспалительной гиперчувствительности.

[0009] Изобретение также относится к применению производных бензофурана для производства фармацевтических композиций или лекарственных препаратов для профилактики и/или лечения расстройств, опосредованных TRPM3, особенно для профилактики и/или лечения боли и/или воспалительной гиперчувствительности; и/или для противодействия боли и/или воспалительной гиперчувствительности.

[0010] В изобретении также предложен способ профилактики или лечения расстройства, опосредованного TRPM3, путем введения производных бензофурана по изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. Более конкретно, изобретение относится к такому способу профилактики и/или лечения боли и/или воспалительной гиперчувствительности; и/или для противодействия боли и/или воспалительной гиперчувствительности.

[0011] В изобретении дополнительно предложен способ получения производных бензофурана по изобретению, включающий стадии:

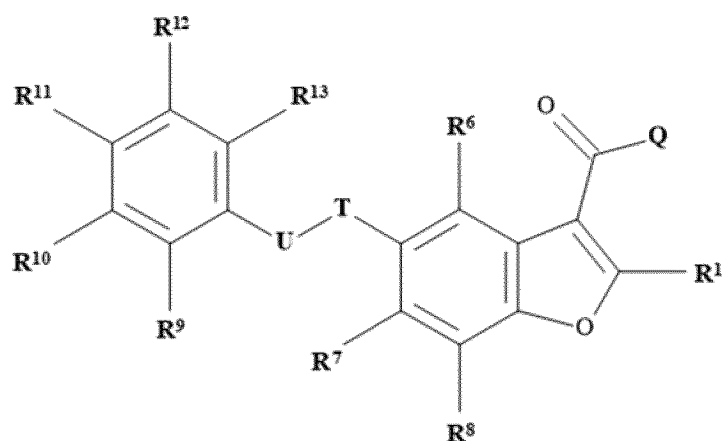
- взаимодействие бензохинона с подходящим β -кетэфиром или производным енамина с получением производных сложного эфира 5-гидроксibenзофуран-3-карбоксилата,
- замещение ранее полученных производных сложного эфира 5-гидроксibenзофуран-3-карбоксилата подходящими производными, несущими уходящую группу, или спиртовыми производными в условиях реакции Мицунобу с получением производных 5-О-замещенного сложного эфира бензофуран-3-карбоксилата
- превращение ранее полученных производных сложного эфира 5-О-замещенного бензофуран-3-карбоксилата в карбоновую кислоту с получением желаемых производных бензофурана по изобретению, и
- сочетание ранее полученных производных 5-О-замещенной бензофуран-3-карбоновой кислоты с подходящим амином с получением желаемых амидных производных по изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Изобретение будет далее описано и в некоторых случаях по отношению к конкретным вариантам осуществлен я изобретения, но изобретение ими не ограничено.

[0013] Первый аспект изобретения представляет собой предоставление соединения формулы (I) (также

называемым производным бензофурана в соответствии с изобретением), его стереоизомерной формы, физиологически приемлемой соли, сольвата и/или полиморфа



(I)

- 5 предпочтительно для лечения боли,
где
 R^1 представляет -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$ или $-C(=O)NR^WR^X$;
 Q представляет $-OR^2$ или $-NR^3R^4$; предпочтительно Q представляет $-NR^3R^4$;
- 10 R^2 представляет $-R^Y$;
 R^3 представляет -OH или $-R^Y$;
 R^4 представляет $-R^Y$ или $-S(=O)_2R^Y$;
или R^3 и R^4 вместе образуют 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный;
- 15 T представляет -O- и U представляет $-CR^5R^{5'}$ -; или T представляет $-CR^5R^{5'}$ - и U представляет -O-;
 R^5 и $R^{5'}$ независимо друг от друга представляет $-R^Y$;
или при условии, что T представляет -O- и U представляет $-CR^5R^{5'}$ -, альтернативно R^5 и R^9 вместе образуют 4-8-членный карбоцикл, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный;
или 4-8-членный гетероцикл, насыщенный или ненасыщенный, содержащий от 1 до 3 гетероатомов,
- 20 выбранных из N, O и S, незамещенный или моно- или полизамещенный;
 R^6 , R^7 и R^8 независимо один от другого представляет -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$ или $-C(=O)NR^WR^X$;
- R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо друг от друга представляют -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$ или $-C(=O)NR^YR^Z$;
- 25 предпочтительно с условием, что по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляют -H;
- где
 R^W и R^X независимо друг от друга в каждом случае независимо представляют
- H;
- 30 $-C_1-C_6$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 $-C_1-C_6$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

R^Y и R^Z независимо друг от друга в каждом случае независимо представляют

-H;

10 $-C_1-C_6$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-C_1-C_6$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

15 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

20 6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

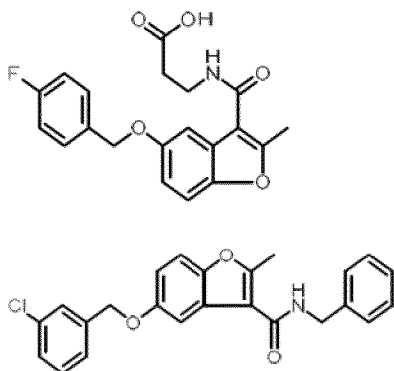
5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

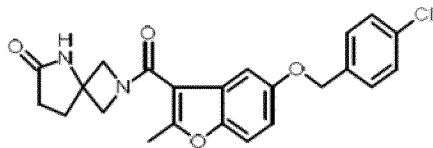
и где «моно- или полизамещенный» в каждом случае независимо означает замещенный одним или более, например, 1, 2, 3, 4 или более, заместителями, независимо один от другого выбранными из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_{1-6}$ -алкила, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFC_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_2H , $-C_{1-6}$ -алкилен- CFH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил)- C_{1-6} -алкилен- CF_3 , $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(=O)-OH$, $-C(=O)-OC_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(=O)-OC_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C(=O)-NH_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C(=O)-NH(OH)$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(=O)-NH(OH)$, $-OH$, $-C_{1-6}$ -алкилен- OH , $=O$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCF_2Cl$, $-OCFC_2$, $-O-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-O-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-O-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила, $-O-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-O-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-O-S(=O)_2-NH_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-S(=O)_2-NH_2$, $-O-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-O-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-NH_2$, $-NO$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH(C_{1-6}$ -алкил), $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-NH-C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила, $-NH-C(=O)-NH_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-NH-$

$C(=O)-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-NH-C(=O)-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-C(=O)-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-C(=O)-C}_{1-6}\text{-алкила}$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-C(=O)-O-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-C(=O)-O-C}_{1-6}\text{-алкила}$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-C(=O)-NH_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-C(=O)-NH_2}$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-C(=O)-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-C(=O)-NH(C}_{1-6}\text{-алкил})$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-C(=O)-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-C(=O)-N(C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-NH-S(=O)_2OH$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-NH-S(=O)}_2OH$, $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-NH-S(=O)}_2-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-NH-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-NH-S(=O)}_2-O-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-NH-S(=O)_2-NH_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-NH-S(=O)}_2-NH_2$, $-NH-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-NH-S(=O)}_2-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-NH-S(=O)_2N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-NH-S(=O)}_2N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-S(=O)_2-OH$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-S(=O)}_2-OH$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-S(=O)_2-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-S(=O)}_2-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-S(=O)}_2-O-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-S(=O)_2-NH_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-S(=O)}_2-NH_2$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-S(=O)}_2-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-N(C}_{1-6}\text{-алкил)-S(=O)}_2-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-SH$, $=S$, $-SF_5$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-S-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S-C}_{1-6}\text{-алкила}$, $-S(=O)-C_{1-6}\text{-алкил}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)-C}_{1-6}\text{-алкила}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)}_2-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-S(=O)_2-OH$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)}_2-OH$, $-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)}_2-O-C_{1-6}\text{-алкила}$, $-S(=O)_2-NH_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)}_2-NH_2$, $-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)}_2-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-C_{1-6}\text{-алкилен-S(=O)}_2-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, 3-14-членного циклоалкила, $-C_{1-6}\text{-алкилен-(3-14-членный циклоалкил)}$, 3-14-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}\text{-алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил)}$, -фенила, $-C_{1-6}\text{-алкиленфенила}$, 5-14-членного гетероарила, $-C_{1-6}\text{-алкилен-(5-14-членного гетероарила)}$, $-O-(3-14\text{-членный циклоалкил})$, $-O-(3-14\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-O\text{-фенил}$, $-O-(5-14\text{-членный гетероарил})$, $-C(=O)-(3-14\text{-членный циклоалкил})$, $-C(=O)-(3-14\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-C(=O)\text{-фенил}$, $-C(=O)-(5-14\text{-членный гетероарил})$, $-S(=O)_2-(3-14\text{-членный циклоалкил})$, $-S(=O)_2-(3-14\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-S(=O)_2\text{-фенила}$, $-S(=O)_2-(5-14\text{-членный гетероарил})$.

[0014] В предпочтительных вариантах осуществления производное бензофурана в соответствии с изобретением

- (a-1) Q представляет $-OR^2$; и R^1 представляет $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $-CN$; и/или
- (a-2) Q представляет $-OR^2$; и по меньшей мере один из R^5 и $R^{5'}$ не представляет $-H$; и по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет $-H$; и/или
- (a-3) Q представляет $-OR^2$; и R^8 не представляет $-H$;
- или
- (b-1) Q представляет $-NR^3R^4$; и R^1 представляет $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $-CN$; и/или
- (b-2) Q представляет $-NR^3R^4$; и по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет $-H$; и при условии, что следующие соединения исключены:

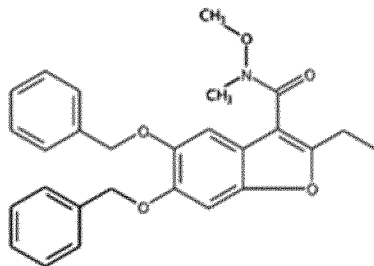




; и/или

(b-3) Q представляет $-NR^3R^4$; и по меньшей мере один из R^5 и $R^{5'}$ не представляет -H; и/или

(b-4) Q представляет $-NR^3R^4$; и по меньшей мере один из R^6 , R^7 и R^8 не представляет -H; с условием, что следующее соединение исключено:



; и/или

(b-5) Q представляет $-NR^3R^4$; и R^3 представляет -H; и по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет -H; и R^4 представляет

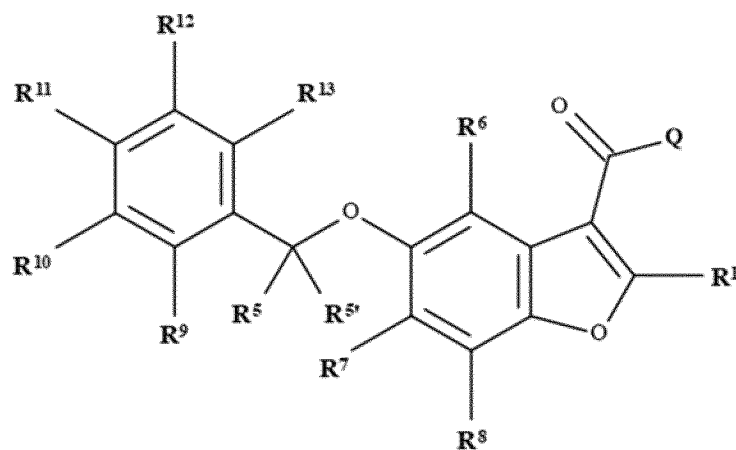
3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

[0015] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением T представляет -O- и U представляет $-CR^5R^{5'}$ -. В соответствии с этим изобретением производное бензофурана в соответствии с изобретением представляет собой соединение формулы (II), его стереоизомерную форму, физиологически приемлемую соль, сольват и/или полиморф



(II).

[0016] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением **Q** представляет $-NR^3R^4$.

5 [0017] В другом предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением **Q** представляет $-OR^2$.

[0018] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением **R¹** представляет

-H, -F, -Cl, -Br, -I;

10 $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; $-O-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-C(=O)C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-C(=O)OC_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-C(=O)NHC_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

15 $-C(=O)N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-S(=O)C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-C_1-C_6$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

20 причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

[0019] Предпочтительно, **R¹** представляет -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$ -алкил, $-O-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил)₂, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_2H , $-C_{1-6}$ -алкилен- CFH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил)- C_{1-6} -алкилен- CF_3 , $-C(=O)C_{1-6}$ -алкил, $-C(=O)OC_{1-6}$ -алкил, $-C(=O)NHC_{1-6}$ -алкил, $-C(=O)N(C_{1-6}$ -алкил)₂, $-S(=O)-C_{1-6}$ -алкил, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкил, $-O-C_{1-6}$ -алкил, незамещенный -циклопропил, незамещенный циклобутил, незамещенный циклопентил или незамещенный циклогексил.

[0020] Предпочтительно, **R¹** представляет -H, $-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкил, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, или незамещенный -циклопентил. Предпочтительно, **R¹** представляет $-CH_3$.

[0021] Предпочтительно, **R¹** представляет $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $-CN$. Предпочтительно, **R¹** представляет $-C(=O)NH_2$ или $-CHF_2$.

[0022] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^1 не представляет -H.

[0023] Предпочтительно, R^1 представляет -H, -C₁₋₃-алкил, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₃-алкилен-CF₃, -C₁₋₃-алкилен-CF₂H или -C₁₋₃-алкилен-CFH₂; более предпочтительно -CH₃.

5 [0024] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^2 представляет

-H;

-C₁-C₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

-C₁-C₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

10 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или

15 полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

[0025] Предпочтительно, R^2 представляет -H, -C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃ или -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C₁₋₆-алкилен-CF₃.

20 [0026] Предпочтительно, R^2 представляет -H или -C₁₋₆-алкил.

[0027] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^3 представляет

25 -H;

-OH;

-C₁-C₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

-C₁-C₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

30 [0028] Предпочтительно, R^3 представляет -H, -OH, -C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃ или -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C₁₋₆-алкилен-CF₃. Более предпочтительно, R^3 представляет -H, -OH, -C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃ или -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C₁₋₆-алкилен-CF₃.

35 [0029] Предпочтительно, R^3 представляет -H, -OH или -C₁₋₆-алкил, насыщенный, ненасыщенный или монозамещенный -OH. Предпочтительно, R^3 представляет -H.

[0030] Предпочтительно, R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток, отличный от -H.

40 [0031] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^4 представляет

-H;

-S(=O)C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 -S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 -C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 -C₁₋₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

5 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁₋₆-алкилен- или -C₁₋₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

10 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -C₁₋₆-алкилен- или -C₁₋₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

15 6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил необязательно связан через -C₁₋₆-алкилен- или -C₁₋₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через -C₁₋₆-алкилен- или -C₁₋₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

[0032] Предпочтительно, R⁴ представляет

20 -S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -OH, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

30 -S(=O)₂(3-14-членный циклоалкил), где указанный 3-14-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -OH, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

40 -C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -OH, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-

алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

3-14-членный циклоалкил или -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный циклоалкил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -ОН, где указанный 3-14-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила, в каждом случае насыщенного или ненасыщенного, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -ОН, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-ОН, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

3-14-членный гетероциклоалкил или -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -ОН, где указанный 3-14-членный гетероциклоалкил в каждом случае выбран из группы, состоящей из азепана, 1,4-оксазепана, 1,4-оксазепана, азетана, азетидина, азиридина, азокана, диазепана, диоксана, диоксолана, дитиана, дитиолана, имидазолидина, изотиазолидина, изоксалидина, морфолина, оксазолидина, оксепана, оксетана, оксирана, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидина, хинуклидина, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, тетрагидротииопирана, тиазолидина, тиетана, тиирана, тиолана, тиоморфолина, индолина, дигидробензофурана, дигидробензотииофена, 1,1-диоксотиациклогексана, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2-оксаспиро[3.3]гептана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 8-азабицикло[3.2.1]оксана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, гексагидро-1Н-пирролизина, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола и октагидропирроло[1,2-а]пиазина; в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -ОН, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-ОН, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

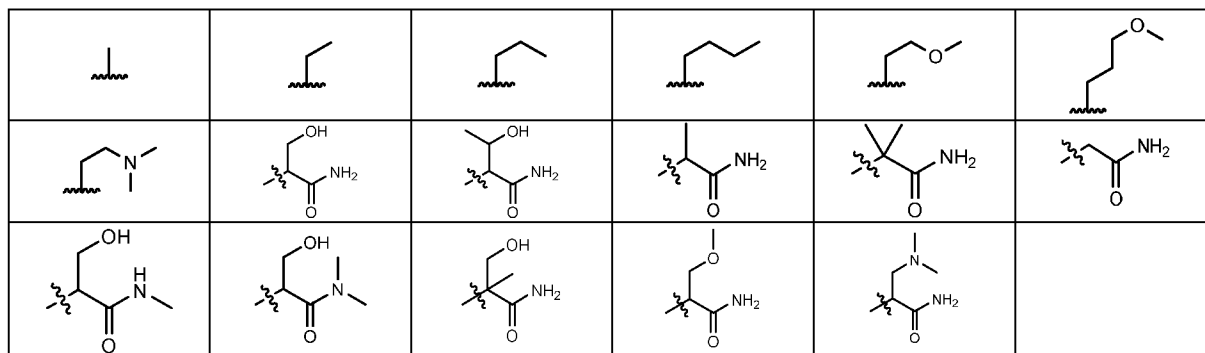
-фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -ОН, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-ОН, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или

ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

- 5-14-членный гетероарил или $-C_{1-6}$ -алкилен-(5-14-членный гетероарил), где $-C_{1-6}$ -алкилен- является незамещенным или монозамещенным $-OH$, где указанный 5-14-членный гетероарил в каждом случае выбран из группы, состоящей из бензимидазола, бензизоксазола, бензоазола, бензодиоксола, бензофурана, бензотриадазола, бензотиазола, бензотиафена, карбазола, циннолина, дибензофурана, фурана, фуразана, имидазола, имидазопиридина, индазола, индола, индолизина, изобензофурана, изоиндола, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, оксиндола, фталазина, пурина, пиазина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, хиназолина, хинолина, хиноксалина, тетразола, триадазола, тиазола, тиафена, триазина, триазола и [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидина; в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-OH$, $=O$, $-OC_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- OH , $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C(=O)N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}$ -алкила, $-фенила$, $-C_{1-6}$ -алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного.

[0033] Предпочтительно, R^4 представляет

- $-H$;
- $-S(=O)_2C_{1-6}$ -алкил, насыщенный, ненасыщенный, монозамещенный или полизамещенный $-F$;
- $-S(=O)_2(3-14$ -членный циклоалкил), насыщенный, незамещенный;
- $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный, незамещенный, монозамещенный или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-OH$, $=O$, $-OC_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-3}$ -алкила, $-C(=O)-N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$ или незамещенного $-фенила$;
- 3-14-членный циклоалкил или $-C_{1-6}$ -алкилен-(3-14-членный циклоалкил), где $-C_{1-6}$ -алкилен- является незамещенным или монозамещенным $-OH$, где указанный 3-14-членный циклоалкил является насыщенным, незамещенным, монозамещенным или дизамещенным заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- OH , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-OH$, $-OC_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила;
- 3-14-членный гетероциклоалкил или $-C_{1-6}$ -алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил), где $-C_{1-6}$ -алкилен- является незамещенным или монозамещенным $-OH$, где указанный 3-14-членный гетероциклоалкил в каждом случае выбран из азетана, 1,4-оксазепана, пирролидина, пиперидина, азепана, диазепана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксетана, морфолина, пиперазина, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола, октагидропирроло[1,2-а]пиазина, 8-азабицикло[3.2.1]октана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, хинуклидина, гексагидро-1H-пирролизина, 2-оксаспиро[3.3]гептана, 2-азаспиро[3.3]гептана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 1,1-диоксотиациклогексана, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-OH$, $=O$, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- OH , $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}$ -алкил), $-S(=O)_2C_{1-6}$ -алкила, оксетанила, пиримидинила, $-C_{1-6}$ -алкиленфенила;



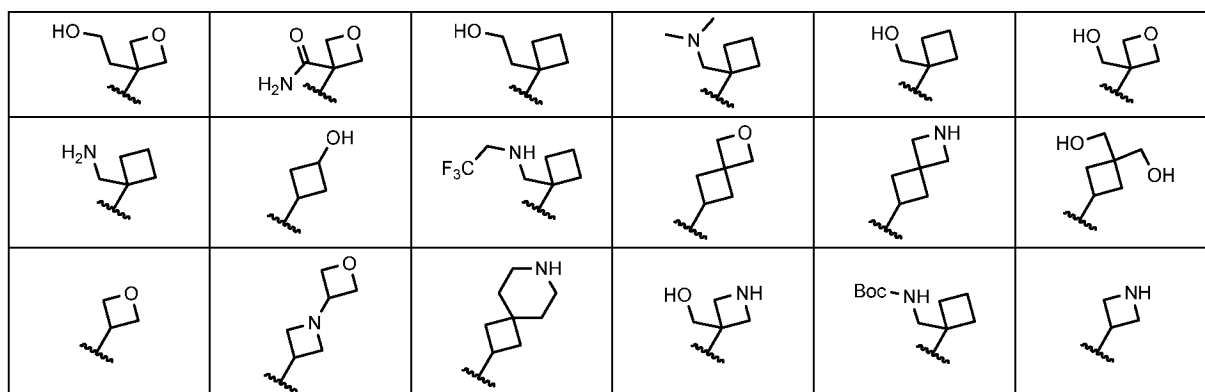
[0040] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток $-CR'R''-(CH_2)_m-OH$, где m представляет собой целое число от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 3; и где R' и R'' независимо друг от друга представляют -H, $-C_{1-3}$ -алкил, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-3}$ -алкилен- CF_2H , $-C_{1-3}$ -алкилен- CFH_2 , $-C_{1-3}$ -алкилен- $O-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен- OH , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-3}$ -алкил или $-C(=O)-N(C_{1-3}-алкил)_2$; предпочтительно -H, $-CH_3$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OH , $C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-3}$ -алкил или $-C(=O)-N(C_{1-3}-алкил)_2$. В предпочтительном варианте осуществления изобретения по меньшей мере R' или R'' не представляет -H. В предпочтительном варианте осуществления изобретения ни R' , ни R'' не представляет -H.

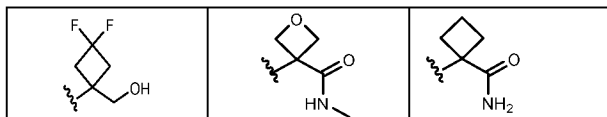
[0041] В других предпочтительных вариантах осуществления R^3 представляет -H и R^4 представляет 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

[0042] В предпочтительных вариантах осуществления R^3 представляет -H и R^4 представляет 3-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 3-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из:

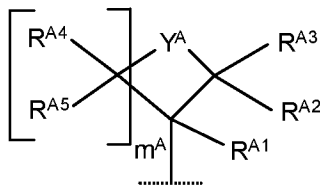


[0043] В предпочтительных вариантах осуществления R^3 представляет -H и R^4 представляет 3-14-членный циклоалкил (предпочтительно 4-членный циклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 3-14-членный гетероциклоалкил (предпочтительно 4-членный циклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из:





[0044] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток в соответствии с общей формулой (A),



(A)

5 где

m^A равен 0 или 1;

Y^A выбран из -O-, $-NR^{A6}$ - и $-CR^{A7}R^{A8}$ -; и

10 R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{A6} , R^{A7} и R^{A8} независимо друг от друга представляют -H, -F, $-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН, $-C_{1-3}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-3}$ -алкилен- $NH(C_{1-3}$ -алкил), $-C_{1-3}$ -алкилен- $N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $NH(C_{1-3}$ -алкилен- CF_3), $-C_{1-3}$ -алкилен- $C(=O)NH_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $NH-C(=O)OC_{1-4}$ -алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-3}$ -алкил, $-C(=O)-N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$ или 3-оксетанил; или R^{A7} и R^{A8} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2NHCH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

15 [0045] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток в соответствии с общей формулой (A), как описано выше, где

m^A равен 0 или 1;

Y^A выбран из -O- и $-CR^{A7}R^{A8}$ -; и

20 R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{A7} и R^{A8} независимо друг от друга представляют -H, $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН, $-C_{1-3}$ -алкилен- $N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$ или $-C(=O)NH_2$; предпочтительно при условии, что только один из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{A7} и R^{A8} представляет остаток, который не представляет собой -H.

[0046] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток в соответствии с общей формулой (A), как описано выше, где

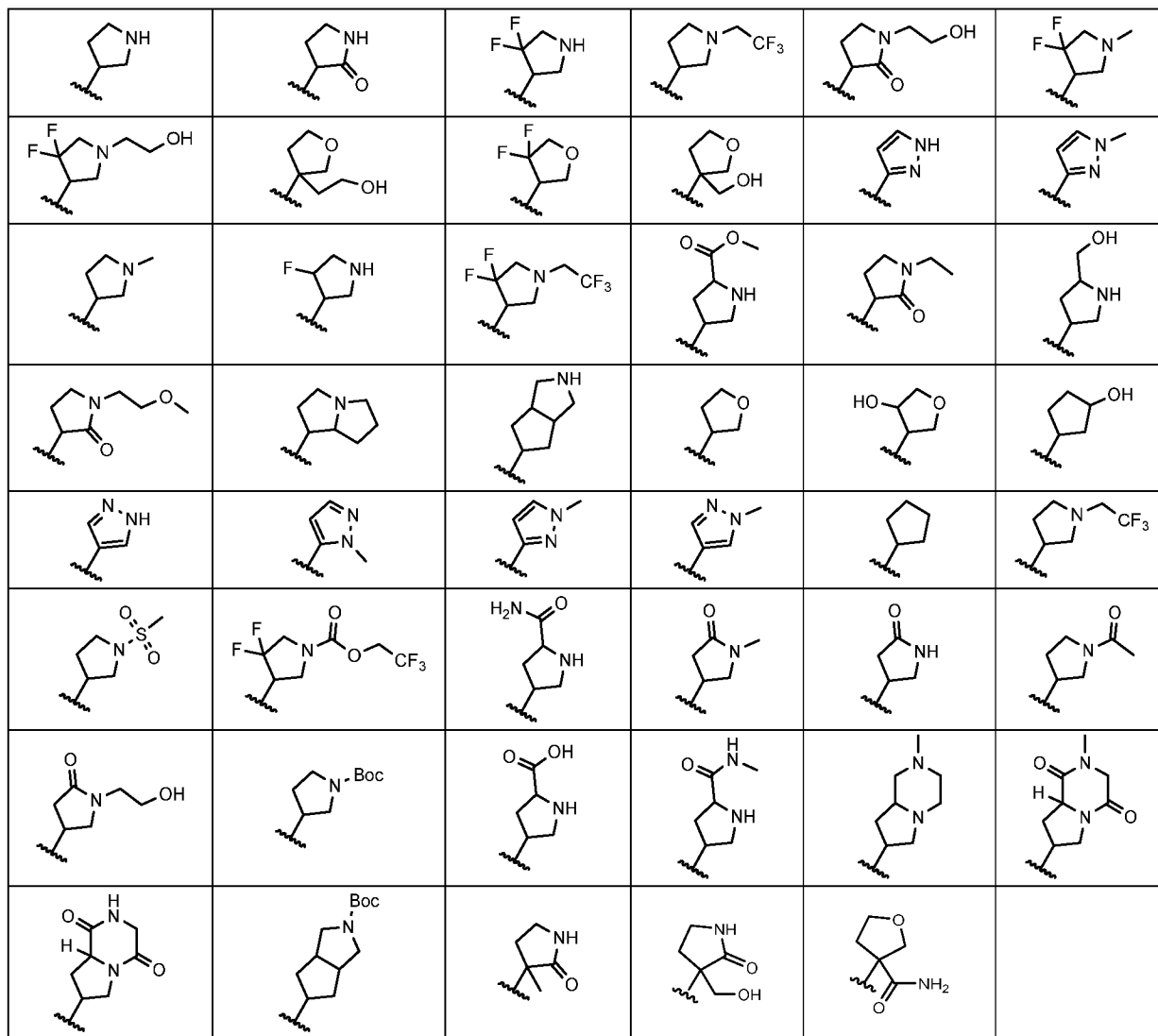
m^A равен 0 или 1;

Y^A выбран из -O- и $-CR^{A7}R^{A8}$ -; и

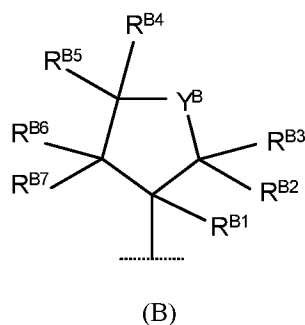
25 R^{A1} представляет $-C_{1-3}$ -алкилен-ОН, $-C_{1-3}$ -алкилен- $N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$ или $-C(=O)NH_2$; и

R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{A7} и R^{A8} представляет -H.

30 [0047] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет 3-14-членный циклоалкил (предпочтительно 5-членный циклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 3-14-членный гетероциклоалкил (предпочтительно 5-членный циклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 5-14-членный гетероарил (предпочтительно, 5-членный гетероарил), незамещенный, моно- или полизамещенный. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из:



[0048] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток в соответствии с общей формулой (B),



5 где

Y^B выбран из -O-, $-NR^{B8}$ - и $-CR^{B9}R^{B10}$ -; и

R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} , R^{B7} , R^{B8} , R^{B9} и R^{B10} независимо друг от друга представляют -H, -F, -OH, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-3}$ -алкил, $-C(=O)-N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен-OH, $-C_{1-3}$ -алкилен-O- C_{1-3} -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-3}$ -алкилен- CO_2H или $-C_{1-3}$ -алкилен- $C(=O)O-C_{1-3}$ -алкил; или R^{B2} и R^{B3} вместе представляют =O; или R^{B4} и R^{B5} вместе представляют =O.

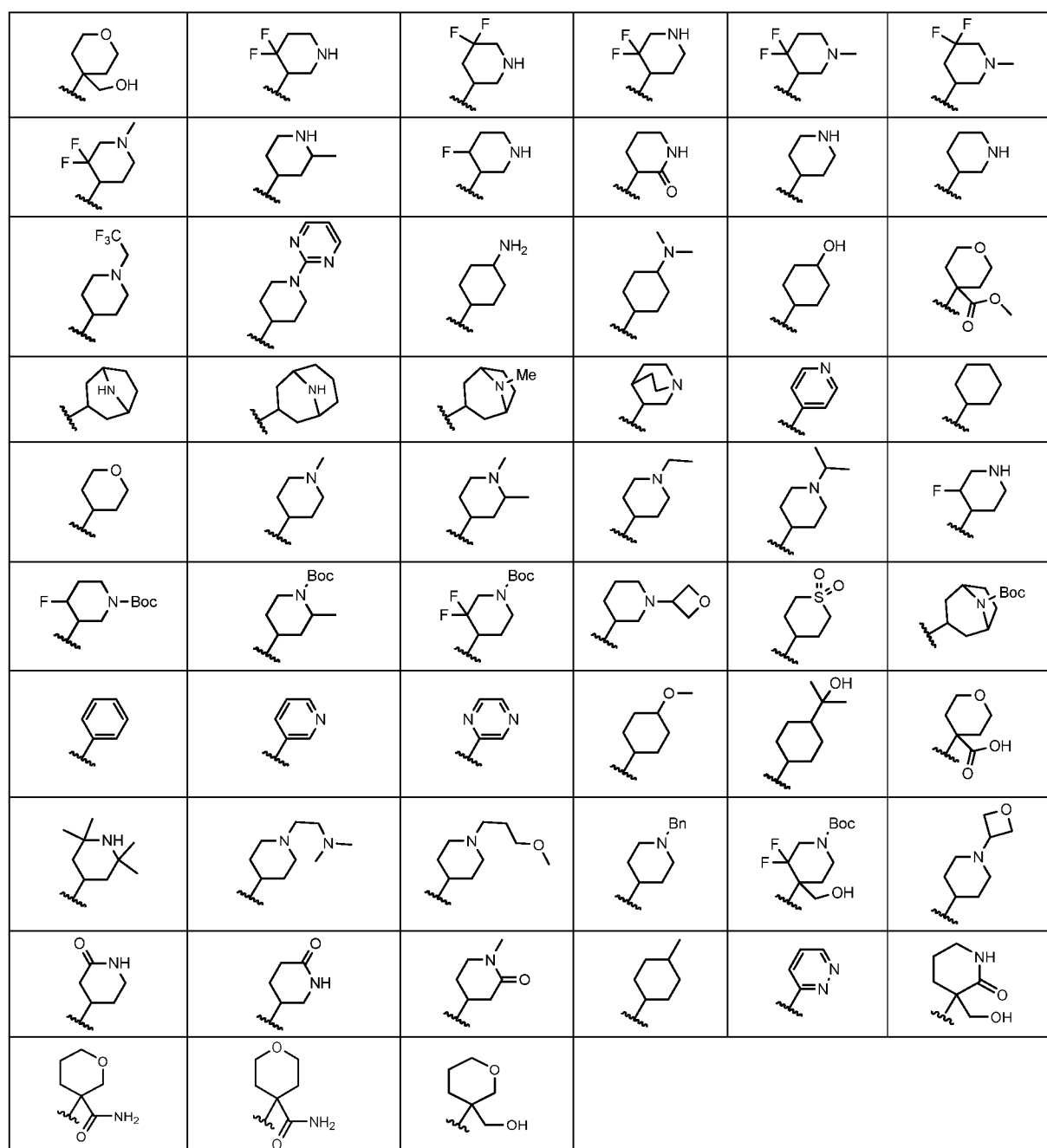
10

[0049] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток в соответствии с общей формулой (B), как описано выше, где

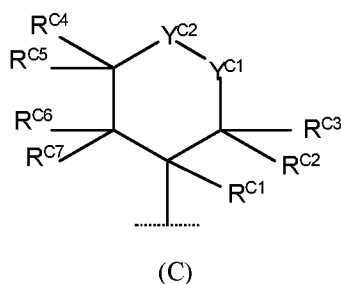
Y^B выбран из -O- и $-NR^{B8}$ -; и

R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} , R^{B7} , R^{B8} независимо друг от друга представляют -H, -F, -C₁₋₃-алкил, -C₁₋₃-алкилен-ОН, -C₁₋₃-алкилен-CF₃ или -C(=O)-NH₂; или R^{B2} и R^{B3} вместе представляют =O; или R^{B4} и R^{B5} вместе представляют =O; предпочтительно при условии, что только 1, 2 или 3 из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{A7} и R^{A8} представляют остаток, который не представляет -H; предпочтительно при условии, что по меньшей мере один из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{A7} и R^{A8} представляет остаток, который не представляет собой -H.

[0050] В предпочтительных вариантах осуществления R^3 представляет -H и R^4 представляет 3-14-членный циклоалкил (предпочтительно 6-членный циклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 3-14-членный гетероциклоалкил (предпочтительно 6-членный циклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 6-14-членный арил (предпочтительно 6-членный арил), незамещенный, моно- или полизамещенный; или 5-14-членный гетероарил (предпочтительно, 6-членный гетероарил), незамещенный, моно- или полизамещенный. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из:



[0051] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток в соответствии с общей формулой (C),



5 где

Y^{C1} выбран из -O-, $-S(=O)_2-$, $-NR^{C8}$ - и $-CR^{C9}R^{C10}$ - и Y^{C2} представляет $-CR^{C11}R^{C12}$ -; или Y^{C1} представляет $-CR^{C9}R^{C10}$ - и Y^{C2} выбран из -O-, $-S(=O)_2-$ и $-NR^{C8}$ -;

10 R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} , R^{C7} , R^{C8} , R^{C9} , R^{C10} , R^{C11} и R^{C12} независимо друг от друга представляют -H, -F, -OH, $-C(=O)OC_{1-3}$ -алкил, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ -алкил), $-N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен-OH, $-C_{1-3}$ -алкилен-CF $_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-3}$ -алкил или $-C(=O)N-(C_{1-3}$ -алкил) $_2$; или R^{C2} и R^{C3} вместе представляют =O; или R^{C4} и R^{C5} вместе представляют =O; или R^{C9} и R^{C10} вместе представляют =O; или R^{C11} и R^{C12} вместе представляют =O.

[0052] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток в соответствии с общей формулой (C), как описано выше, где

15 Y^{C1} выбран из -O- или $-NR^{C8}$ - и Y^{C2} представляет $-CR^{C11}R^{C12}$ -; или Y^{C1} представляет $-CR^{C9}R^{C10}$ - и Y^{C2} выбран из -O- и $-NR^{C8}$ -;

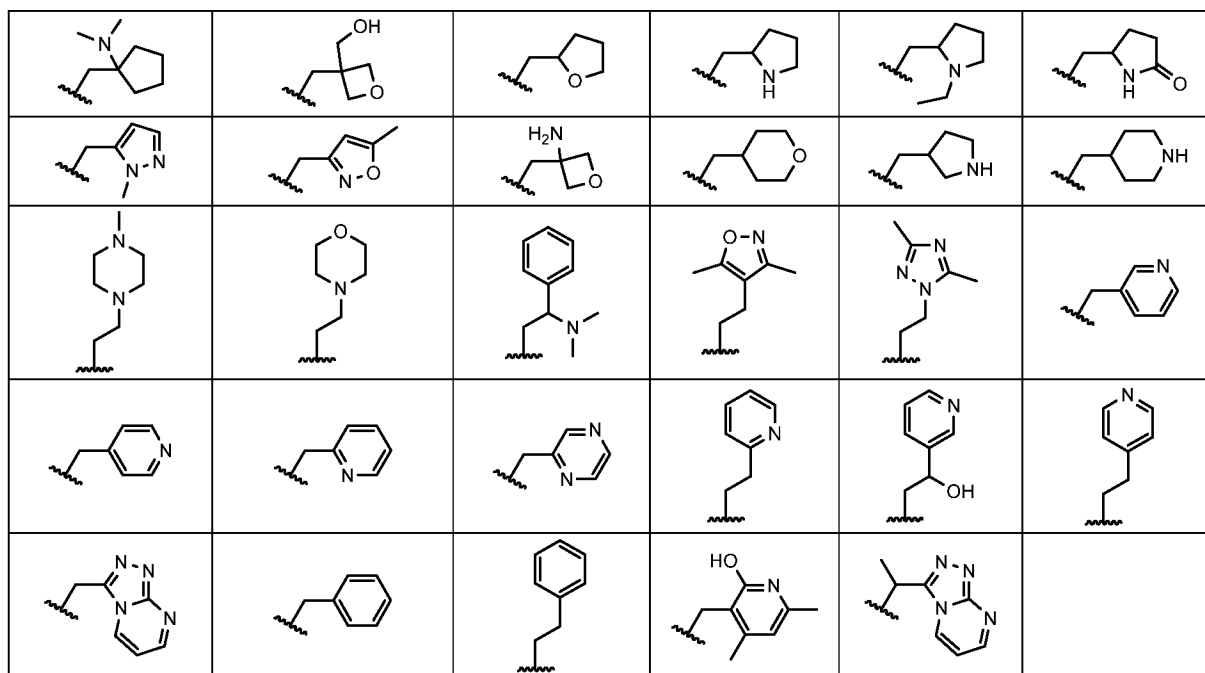
20 R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} , R^{C7} , R^{C8} , R^{C9} , R^{C10} , R^{C11} и R^{C12} независимо друг от друга представляют -H, -F, $-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен-OH или $-C(=O)-NH_2$; предпочтительно при условии, что только 1, 2 или 3 из R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} , R^{C7} , R^{C8} , R^{C9} , R^{C10} , R^{C11} и R^{C12} представляют остаток, который не представляет собой -H; предпочтительно при условии, что по меньшей мере один из R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} , R^{C7} , R^{C8} , R^{C9} , R^{C10} , R^{C11} и R^{C12} представляет остаток, который не представляет собой -H.

[0053] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет 7-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 7-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток:



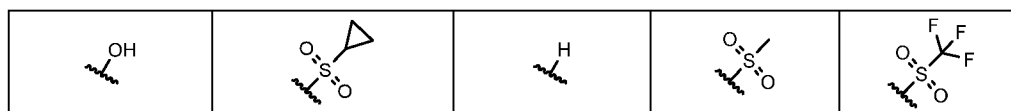
30 [0054] У предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет 3-14-членный циклоалкил (предпочтительно 4, 5 или 6-членный циклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; при этом указанный 3-14-членный циклоалкил связан через $-C_{1-6}$ -алкилен-, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 3-14-членный циклоалкил (предпочтительно 4, 5 или 6-членный гетероциклоалкил), насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; при этом указанный 3-14-членный гетероциклоалкил связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 6-14-членный арил (предпочтительно 6-членный арил), незамещенный, моно- или полизамещенный; при этом указанный 3-14-членный арил связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 5-14-членный гетероарил (предпочтительно

5 или 6-членный гетероарил), незамещенный, моно- или полизамещенный; при этом указанный 5-14-членный гетероарил связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из:



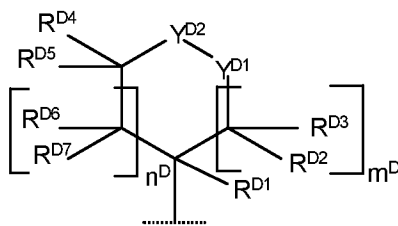
- 5 [0055] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет 5-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; при этом указанный 5-членный гетероциклоалкил связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или 5-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; при этом указанный 5-членный гетероарил связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

10 [0056] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из:



[0057] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет -H и R^4 представляет

- 15 (i) остаток $-CR'R''-(CH_2)_m-OH$, где m представляет собой целое число от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 3; и где R' и R'' независимо друг от друга представляют -H, $-C_{1-3}$ -алкил, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-3}$ -алкилен- CF_2H , $-C_{1-3}$ -алкилен- CFH_2 , $-C_{1-3}$ -алкилен- $O-C_{1-3}$ -алкил или $-C_{1-3}$ -алкилен- OH ; предпочтительно -H, $-CH_3$ или $-C_{1-3}$ -алкилен- OH . В предпочтительном варианте осуществления изобретения по меньшей мере R' или R'' не представляет -H. В предпочтительном варианте осуществления изобретения ни R' , ни R'' не представляет -H; или
- 20 (ii) остаток в соответствии с общей формулой (D),



(D)

где

m^D и n^D независимо друг от друга равны 0, 1, 2 или 3; предпочтительно при условии, что $m^D + n^D \leq 3$;

5 Y^{D1} выбран из -O-, $-S(=O)_2-$, $-NR^{D8}-$ и $-CR^{D9}R^{D10}-$ и Y^{D2} представляет $-CR^{D11}R^{D12}-$; или Y^{D1} представляет $-CR^{D9}R^{D10}-$ и Y^{D2} выбран из -O-, $-S(=O)_2-$ и $-NR^{D8}-$;

10 R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , R^{D5} , R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , R^{D11} и R^{D12} независимо друг от друга представляют -H, -F, -OH, $-C_{1-3}$ -алкилен-OH, $-C(=O)NH_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $C(O)NH_2$, $-C(=O)O-C_{1-3}$ -алкил, $-NH_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- NH_2 , $-NH(C_{1-3}$ -алкил), $-N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$, $-NH(C_{1-3}$ -алкилен- CF_3), $-C_{1-3}$ -алкилен- OCH_3 , $-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен- CF_3 ; или R^{D2} и R^{D3} вместе представляют =O; или R^{D4} и R^{D5} вместе представляют =O; или R^{D9} и R^{D10} вместе представляют =O; или R^{D11} и R^{D12} вместе представляют =O;

предпочтительно при этом

m^D и n^D независимо друг от друга равны 0, 1, 2 или 3; предпочтительно при условии, что $m^D + n^D \leq 3$;

15 Y^{D1} выбран из -O-, $-NR^{D8}-$ и $-CR^{D9}R^{D10}-$, и Y^{D2} представляет $-CR^{D11}R^{D12}-$; или Y^{D1} представляет $-CR^{D9}R^{D10}-$ и Y^{D2} выбран из -O- и $-NR^{D8}-$;

20 R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , R^{D5} , R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , R^{D11} и R^{D12} независимо друг от друга представляют -H, -F, -OH, $-C_{1-3}$ -алкилен-OH, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-CH_3$ или $-CH_2CF_3$; или R^{D2} и R^{D3} вместе представляют =O; или R^{D4} и R^{D5} вместе представляют =O; или R^{D9} и R^{D10} вместе представляют =O; или R^{D11} и R^{D12} вместе представляют =O; предпочтительно при условии, что только 1, 2 или 3 из R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , R^{D5} , R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , R^{D11} и R^{D12} представляют остаток, который не представляет собой -H; предпочтительно при условии, что по меньшей мере один из R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , R^{D5} , R^{D6} , R^{D7} , R^{D8} , R^{D9} , R^{D10} , R^{D11} и R^{D12} представляют остаток, который не представляет собой -H.

[0058] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^5 и $R^{5'}$ независимо друг от друга представляют

25 -H;

$-C_1-C_6$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

$-C_1-C_6$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

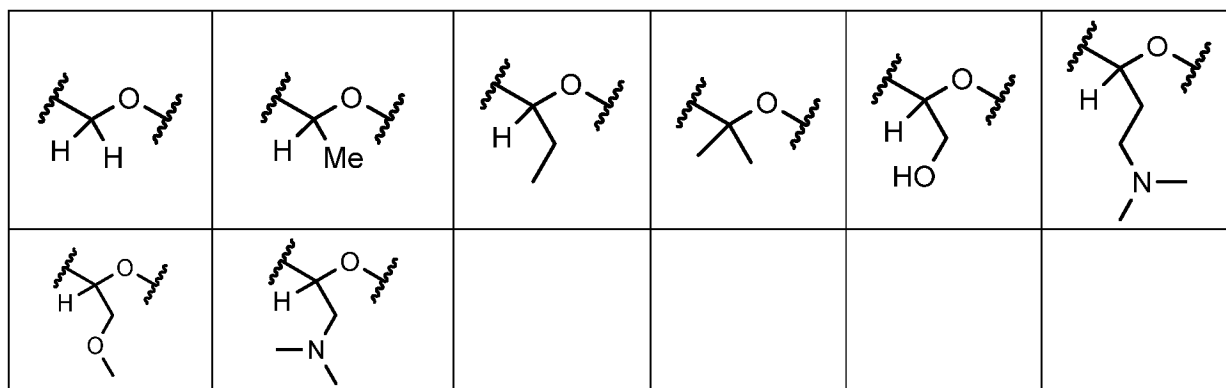
30 причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

[0059] Предпочтительно, R^5 и $R^{5'}$ независимо друг от друга представляют -H, $-C_1-C_6$ -алкил или $-C_1-C_6$ -алкилен- $N(C_1-C_6$ -алкил) $_2$.

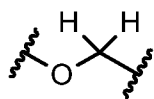
35 [0060] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением по меньшей мере один из R^5 и $R^{5'}$ не представляют собой -H.

[0061] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением оба R^5 и $R^{5'}$ представляют собой -H.

[0062] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **T** представляет -O- и **U** представляет -CR⁵R^{5'}- и полученный фрагмент -O-CR⁵R^{5'}- представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из:



[0063] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **T** представляет -CR⁵R^{5'}- и **U** представляет -O- и полученный фрагмент -CR⁵R^{5'}-O- представляет остаток:



5

[0064] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **R⁵** представляет -H и **R^{5'}** представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из -H, -C₁₋₃-алкила, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -C₁₋₃-алкилен-CF₃, -C₁₋₃-алкилен-CF₂H, -C₁₋₃-алкилен-CFH₂ и -C₁₋₃-алкилен-OH; предпочтительно -H или C₁₋₃-алкил.

[0065] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением **R⁵** и **R⁹** вместе образуют 5-6-членный карбоцикл, незамещенный; или **R⁵** и **R⁹** вместе образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом O, незамещенный.

[0066] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением **R⁶**, **R⁷** и **R⁸** независимо друг от друга представляют

-H;

15 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -SF₅, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂;-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;-O-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;-NHC₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;-N(C₁₋₆-алкил)₂, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;20 -C(=O)OC₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;-OC(=O)C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;-C₁₋₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.[0067] Предпочтительно, **R⁶**, **R⁷** и **R⁸** независимо друг от друга представляют-H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -SF₅, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂,25 -C₁₋₆-алкил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,-O-C₁₋₆-алкил, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F,-NHC₁₋₆-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ и -C(=O)NH₂;30 -N(C₁₋₆-алкил)₂, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ и -C(=O)NH₂;

$-C(=O)OC_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$;

5 $-OC(=O)C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$; или

$-C_{1-6}$ -гетероалкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$.

10 [0068] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^6 , R^7 и R^8 независимо друг от друга представляют остаток, выбранный из группы, состоящей из $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, C_{1-3} -алкила, $-CF_3$, $-CF_2H$ и $-CFH_2$; предпочтительно $-H$ или $-F$.

[0069] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^6 представляет $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-C_1-C_6$ -алкил.

15 [0070] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^6 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-CH_3$; предпочтительно $-H$, $-F$, $-CN$ или $-CH_3$.

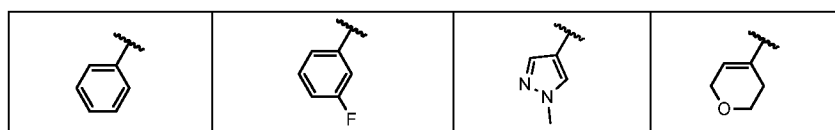
[0071] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^6 не представляет $-H$.

20 [0072] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^7 представляет $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-C_1-C_6$ -алкил.

[0073] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^7 не представляет $-H$.

25 [0074] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, особенно когда Q представляет $-NR^3R^4$, R^7 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$ или CH_3 ; предпочтительно $-H$, $-F$, $-Cl$ или $-CH_3$.

[0075] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, особенно когда Q представляет $-OR^2$, R^7 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из $-H$ или



[0076] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^8 представляет $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-C_1-C_6$ -алкил.

30 [0077] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением R^8 не представляет $-H$.

[0078] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^8 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$ или CH_3 ; предпочтительно $-F$.

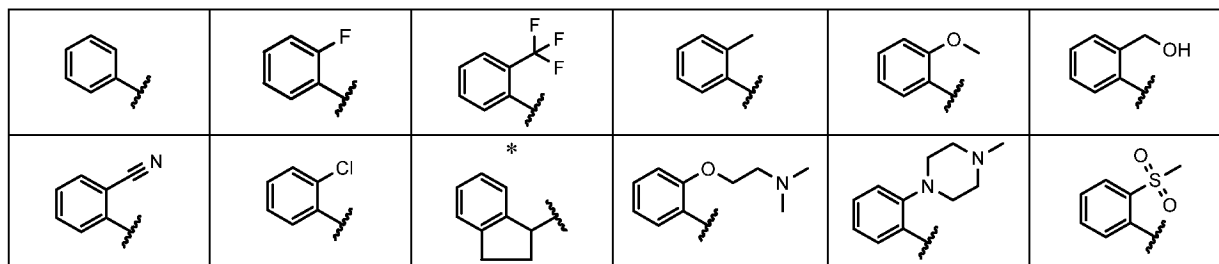
35 [0079] В предпочтительных вариантах осуществления производное бензофурана в соответствии с изобретением

(i) каждый R^6 , R^7 и R^8 представляет $-H$; или

(ii) два из R^6 , R^7 и R^8 представляют $-H$ и другой из R^6 , R^7 и R^8 представляет $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-CH_3$; или

(iii) один из R^6 , R^7 и R^8 представляет $-H$ и другой из R^6 , R^7 и R^8 независимо друг от друга представляет $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-CH_3$.

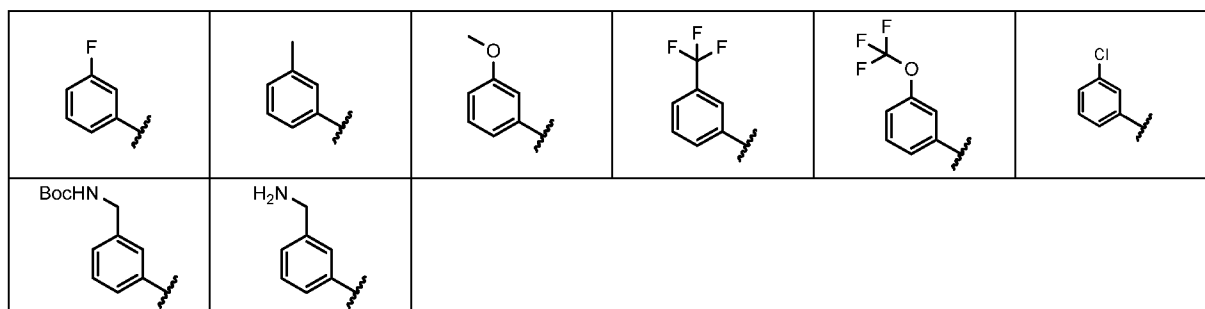
- выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
- 5 -O(C=O)C₁₋₆-алкил, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
- C(=O)OC₁₋₆-алкил, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
- 10 3-14-членный циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклопентила; в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
- 3-14-Членный гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из азепана, 1,4-оксазепана, азетана, азетидина, азиридина, азокана, диазепана, диоксана, диоксолана, дитиана, дитиолана, имидазолидина, изотиазолидина, изоксалидина, морфолина, оксазолидина, оксепана, оксетана, оксирана, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидина, хинуклидина, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, тетрагидротиопирана, тиазолидина, титана, тирирана, тиолана, тиоморфолина, индолина, дигидробензофурана, дигидробензотиофена, 1,1-диоксотиациклогексана, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2-оксаспиро[3.3]гептана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 8-азабицикло[3.2.1]октана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, гексагидро-1Н-пирролизина, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола и октагидропирроло[1,2-а]пиразина, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂.
- 25 [0083] Предпочтительно, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** независимо друг от друга представляют -H, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, -C₁₋₆-алкил, -CHF₂, -CF₃, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -OC₁₋₆-алкил, -OCF₃, -O-C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, -азетидин, -C₁₋₆-алкилен-О-тетрагидропиран или -пиперазин, замещенный -C₁₋₆-алкилом.
- 30 [0084] В предпочтительных вариантах осуществления производное бензофурана в соответствии с изобретением
- (i) **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляет -H;
- (ii) четыре из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют -H и другие два из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют заместитель, отличный от -H; или
- 35 (iii) три из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют -H и другой из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляет заместитель, отличный от -H.
- [0085] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фенильный фрагмент незамещен или монозамещен в орто-положении, т.е. **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют -H и **R⁹** представляет остаток, который не представляет собой -H. Предпочтительно, фенильный фрагмент является незамещенным или замещенным в орто-положении и выбран из группы, состоящей из:
- 40



* показанная структура также включает **U**, представляющий $-CR^5R^{5'}$ -, где R^5 и R^9 вместе образуют 5-членный насыщенный незамещенный карбоцикл

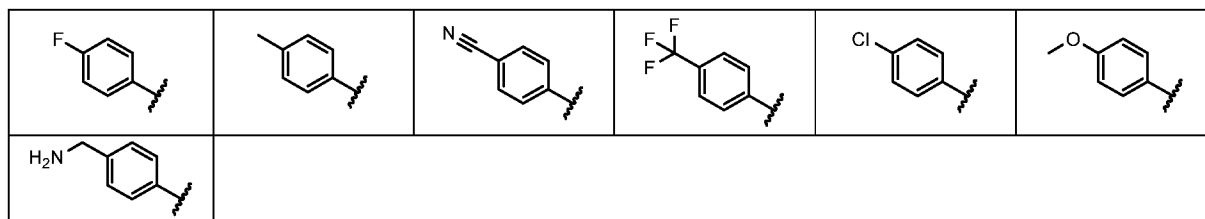
[0086] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фенильный фрагмент монозамещен в орто-положении, т.е. R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет -H и R^9 представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C_{1-3} -алкила, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-CF_3$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-CF_2H$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-CFH_2$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCF_2Cl$, $-OCFCl_2$, $-O-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-O-C_{1-3}$ -алкила и $-C_{1-3}$ -алкилен-OH; предпочтительно -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-OCF_3$ и $-OCH_3$.

[0087] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фенильный фрагмент монозамещен в мета-положении, т.е. R^9 , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют -H и R^{10} представляет остаток, который не представляет собой -H. Предпочтительно, фенильный фрагмент, который является замещенным в мета-положении, выбран из группы, состоящей из:



[0088] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фенильный фрагмент монозамещен в мета-положении, т.е. R^9 , R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет -H и R^{10} представляет остаток, выбранный из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C_{1-3} -алкила, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-CF_3$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-CF_2H$, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-CFH_2$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCF_2Cl$, $-OCFCl_2$, $-O-C_{1-3}$ -алкил, $-C_{1-3}$ -алкилен- $-O-C_{1-3}$ -алкила и $-C_{1-3}$ -алкилен-OH; предпочтительно -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-OCF_3$ и $-OCH_3$.

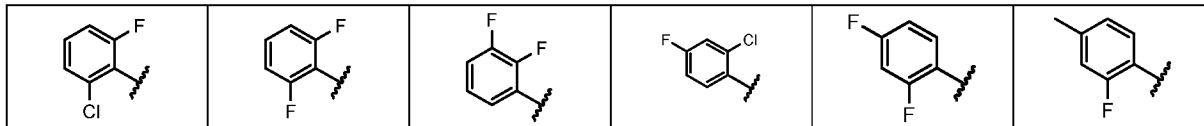
[0089] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фенильный фрагмент монозамещен в пара-положении, т.е. R^9 , R^{10} , R^{12} и R^{13} представляют -H и R^{11} представляет остаток, который не представляет собой -H. Предпочтительно, фенильный фрагмент, который является замещенным в пара-положении, выбран из группы, состоящей из:



[0090] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фенильный фрагмент монозамещен в пара-положении, т.е. R^9 , R^{10} , R^{12} и R^{13} представляет -H и R^{11} представляет остаток, выбранный из группы,

состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C₁₋₃-алкила, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₃-алкилен-CF₃, -C₁₋₃-алкилен-CF₂H, -C₁₋₃-алкилен-CFH₂, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCF₂Cl, -OCFCl₂, -O-C₁₋₃-алкил, -C₁₋₃-алкилен-O-C₁₋₃-алкила и -C₁₋₃-алкилен-OH; предпочтительно -F.

[0091] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фенильный фрагмент является дизамещенным. Предпочтительно, фенильный фрагмент, который является дизамещенным, выбран из группы, состоящей из:



[0092] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения,

- (i) один или два из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** выбраны из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C₁₋₃-алкила, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₃-алкилен-CF₃, -C₁₋₃-алкилен-CF₂H, -C₁₋₃-алкилен-CFH₂, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCF₂Cl, -OCFCl₂, -O-C₁₋₃-алкила, -C₁₋₃-алкилен-O-C₁₋₃-алкила, -C₁₋₃-алкилен-OH, тогда как другие представляют собой водород; или
- (ii) один или два из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** выбраны из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -Me, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -OCF₃, -OCH₃.

[0093] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **R⁹** или **R¹³** выбраны из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C₁₋₃-алкила, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₃-алкилен-CF₃, -C₁₋₃-алкилен-CF₂H, -C₁₋₃-алкилен-CFH₂, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCF₂Cl, -OCFCl₂, -O-C₁₋₃-алкила, -C₁₋₃-алкилен-O-C₁₋₃-алкила, -C₁₋₃-алкилен-OH, тогда как **R¹⁰**, **R¹¹** и **R¹²** представляют собой водород. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **R⁹** или **R¹³** выбраны из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -Me, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -OCF₃ и -OCH₃.

[0094] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **R¹⁰** или **R¹²** выбраны из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C₁₋₃-алкила, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₃-алкилен-CF₃, -C₁₋₃-алкилен-CF₂H, -C₁₋₃-алкилен-CFH₂, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCF₂Cl, -OCFCl₂, -O-C₁₋₃-алкила, -C₁₋₃-алкилен-O-C₁₋₃-алкила и -C₁₋₃-алкилен-OH, тогда как **R⁹**, **R¹¹** и **R¹³** представляют собой водород. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **R¹⁰** или **R¹²** выбраны из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -Me, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -OCF₃ и -OCH₃.

[0095] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **R¹¹** выбран из -F, -Cl, -Br и -I, тогда как **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹²** и **R¹³** представляют собой водород.

[0096] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения **R⁹** и **R¹⁰** выбраны из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C₁₋₃-алкила, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₃-алкилен-CF₃, -C₁₋₃-алкилен-CF₂H, -C₁₋₃-алкилен-CFH₂, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCF₂Cl, -OCFCl₂, -O-C₁₋₃-алкила, -C₁₋₃-алкилен-O-C₁₋₃-алкила, -C₁₋₃-алкилен-OH, тогда как **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют собой водород.

[0097] В предпочтительном варианте осуществления изобретения производное бензофурана выбрано из группы, состоящей из

- Соед. 001 5-(бензилокси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 002 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 003 2-метил-5-((2-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 004 2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 005 2-метил-5-((3-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 006 2-метил-5-((4-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 007 5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 008 5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты

- Соед. 009 5-((4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 010 5-((2-цианобензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 011 5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 012 5-((3-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 5 Соед. 013 5-((2-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 014 5-((4-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 015 2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 016 5-((4-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 017 5-((3-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 10 Соед. 018 5-((2-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 019 5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 020 5-((3-фторбензил)окси)-2-(метоксиметил)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 021 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 022 5-((2-хлор-4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 15 Соед. 023 5-(бензилокси)-2-циклопентилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 024 2-метил-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 025 2-метил-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 026 2-метил-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 027 5-((2,4-дихлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 20 Соед. 028 2-метил-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 029 этил-5-(бензилокси)бензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 030 метил-2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 031 метил-5-((2-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 032 этил-5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата
- 25 Соед. 033 этил-5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 034 5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 035 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 036 5-(бензилокси)-N-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 037 5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 038 5-(бензилокси)-N-этил-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 039 5-(бензилокси)-N-циклопропил-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 040 5-(бензилокси)-2-метил-N-пропилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 041 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 042 N-(азетидин-3-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 043 5-(бензилокси)-2-метил-N-(оксетан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 044 5-(бензилокси)-N-(2-метоксиэтил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 045 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 046 5-(бензилокси)-N-циклопентил-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 047 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанона
- 40 Соед. 048 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 049 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 050 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(морфолино)метанона

- Соед. 051 5-(бензилокси)-2-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 052 5-(бензилокси)-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 053 5-(бензилокси)-N-(транс-3-гидроксициклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 054 5-(бензилокси)-N-(цис-3-гидроксициклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
5 Соед. 055 5-(бензилокси)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 056 5-(бензилокси)-N-(3-метоксипропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 057 5-(бензилокси)-N-(2,3-дигидроксипропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 058 5-(бензилокси)-2-метил-N-фенилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 059 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
10 Соед. 060 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 061 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиразин-2-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 062 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридазин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 063 5-(бензилокси)-2-метил-N-(метилсульфонил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 064 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
15 Соед. 065 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-N,N,2-триметилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 066 5-(бензилокси)-N-циклогексил-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 067 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-метилпиперидин-1-ил)метанона
Соед. 068 5-(бензилокси)-2-метил-N-(5-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 069 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
20 Соед. 070 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 071 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 072 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона
Соед. 073 (4-аминопиперидин-1-ил)(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)метанона
Соед. 074 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
25 Соед. 075 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 076 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 077 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 078 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-2-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 079 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
30 Соед. 080 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 081 5-(бензилокси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 082 N-(1-(аминометил)циклобутил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 083 (S)-2-метил-5-((2-метилбензил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 084 (S)-2-метил-5-((3-метилбензил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
35 Соед. 085 (S)-2-метил-5-((4-метилбензил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 086 5-(бензилокси)-N-(3-гидроксициклопентил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 087 5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 088 5-(бензилокси)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 089 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
40 Соед. 090 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
Соед. 091 5-(бензилокси)-N-(3-(диметиламино)пропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
Соед. 092 5-(бензилокси)-N-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 093 рац-5-(бензилокси)-N-(транс-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 094 рац-5-(бензилокси)-N-(цис-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 095 (S)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 096 (S)-5-((3-фторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 097 (S)-5-((4-фторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 098 N-бензил-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 099 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 100 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-3-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 101 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-4-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 102 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиразин-2-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 103 (S)-5-((4-цианобензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 104 5-(бензилокси)-2-метил-N-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 105 5-(бензилокси)-2-метил-N-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 106 5-(бензилокси)-2-метил-N-(4-метилциклогексил)бензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 107 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 108 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 109 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 110 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 111 5-(бензилокси)-2-метил-N-(6-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 112 5-(бензилокси)-2-метил-N-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 113 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 114 рац-5-(бензилокси)-2-метил-N-(транс-2-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 115 рац-5-(бензилокси)-2-метил-N-(цис-2-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 116 N-(цис-4-аминоциклогексил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 117 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 118 (R)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанона
- Соед. 119 N-(азепан-4-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 120 N-(транс-4-аминоциклогексил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 121 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиперидин-4-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 122 5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 123 5-(бензилокси)-N-(4-гидроксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 124 5-(бензилокси)-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 125 5-(бензилокси)-N-(цис-4-гидроксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 126 5-(бензилокси)-N-((3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 127 (S)-5-((3-метоксибензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 128 5-(бензилокси)-N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 129 5-((2-фторбензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 130 5-(бензилокси)-N-(4-фторпиперидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 131 5-(бензилокси)-N-(3-фторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 132 5-((3-фторбензил)окси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 133 5-(бензилокси)-N-(циклопропилсульфонил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 134 5-(бензилокси)-2-метил-N-фенэтилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 135 (S)-5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 136 (S)-5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 137 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 138 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)этил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 139 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 140 5-(бензилокси)-2-метил-N-(транс-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 141 5-(бензилокси)-N-((1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 142 5-(бензилокси)-2-метил-N-(хинуклидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 143 5-(бензилокси)-N-((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 144 5-(бензилокси)-N-(гексагидро-1H-пирролизин-1-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 145 (S)-N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 146 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 147 5-(бензилокси)-N-(1-этил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 148 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 149 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-этил-1,4-дiazепан-1-ил)метанона
- 20 Соед. 150 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метанона
- Соед. 151 5-(бензилокси)-N-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 152 (S)-5-(бензилокси)-N-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 153 (R)-5-(бензилокси)-N-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 154 2-метил-5-((4-метилбензил)окси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 155 5-(бензилокси)-N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 156 5-(бензилокси)-N,2-диметил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 157 5-((3-(аминометил)бензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 158 (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоксамид
- 30 Соед. 159 5-(бензилокси)-N-(4-метоксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 160 (2S,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- Соед. 161 (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- 35 Соед. 162 (2R,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- Соед. 163 (2R,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- Соед. 164 5-((2-метоксибензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 165 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-морфолиноэтил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 166 5-(бензилокси)-N-(3,3-бис(гидроксиметил)циклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 167 5-(бензилокси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 168 5-((3-фторбензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 169 N-(циклопропилсульфонил)-2-метил-5-((4-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 170 N-(циклопропилсульфонил)-2-метил-5-((3-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 171 5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 172 5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 173 5-(бензилокси)-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 174 5-(бензилокси)-N-(2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 175 N-(циклопропилсульфонил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 176 N-(циклопропилсульфонил)-5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 177 N-(циклопропилсульфонил)-5-((4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 178 5-(бензилокси)-N-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 179 5-(бензилокси)-N-(2-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 180 5-(бензилокси)-2-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 181 5-(бензилокси)-2-метил-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 182 5-(бензилокси)-2-метил-N-((1R,3s,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 183 5-(бензилокси)-2-метил-N-((1R,3r,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 184 5-(бензилокси)-N-((1R,3s,5S)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 185 5-(бензилокси)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 186 5-(бензилокси)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 187 5-(бензилокси)-N-((1-(диметиламино)циклопентил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 188 (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-N-метилпирролидин-2-карбоксамид
- Соед. 189 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 190 5-((4-(аминометил)бензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 191 метил-(2S,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоксилата
- Соед. 192 5-((2-(гидроксиметил)бензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 193 4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты
- Соед. 194 2-этил-5-((3-фторбензил)окси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 195 5-(бензилокси)-2-метил-N-((трифторметил)сульфонил)бензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 196 N-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидин-3-илметил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 197 5-((2-фторбензил)окси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 198 5-(бензилокси)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 199 N-(циклопропилсульфонил)-5-((2-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 200 5-(бензилокси)-N-((4,6-диметил-2-охо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 201 N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 202 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 203 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 204 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 205 5-(бензилокси)-2-метил-N-((7S,8aS)-2-метилоктагидропирроло[1,2-a]пиазин-7-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 206 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 207 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 208 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 209 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 210 5-(бензилокси)-N-(транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 211 5-((2,3-дифторбензил)окси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 212 метил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата
- Соед. 213 N-(1-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидин-3-ил)этил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 214 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанона
- 30 Соед. 215 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 216 5-(бензилокси)-N-(2-(диметиламино)-2-фенилэтил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 217 5-((2,3-дифторбензил)окси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 218 5-((2,6-дифторбензил)окси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 219 2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 220 рац-2-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)этокси)бензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 221 5-(бензилокси)-2-циклопентил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 222 5-(бензилокси)-N-((7S,8aS)-1,4-диоксооктагидропирроло[1,2-a]пиазин-7-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 223 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- 5 Соед. 224 5-(3-(диметиламино)-1-фенилпрокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 225 5-(бензилокси)-N-(1-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 226 5-((2,6-дифторбензил)окси)-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 10 Соед. 227 5-((2,3-дифторбензил)окси)-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 228 трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)азетидин-1-карбоксилата
- Соед. 229 5-(бензилокси)-N-(1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 15 Соед. 230 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 231 рац-2-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)прокси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 232 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- 20 Соед. 233 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 234 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 235 5-(бензилокси)-2-метил-N-((7S,8aS)-2-метил-1,4-диоксооктагидропирроло[1,2-a]пиазин-7-ил)бензофуран-3-карбоксамида
- 25 Соед. 236 1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонил)-N-изобутилпиперидин-3-карбоксамида
- Соед. 237 трет-бутил-1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонил)пиперидин-4-карбоксилата
- Соед. 238 трет-бутил-(R)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 30 Соед. 239 трет-бутил-(S)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 240 N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метил-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 241 5-(бензилокси)-N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 35 Соед. 242 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 243 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанона
- Соед. 244 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- 40 Соед. 245 2-метил-5-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)окси)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида

- Соед. 246 трет-бутил-((1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)циклобутил)метил)карбамата
- Соед. 247 трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 248 трет-бутил-(1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)карбамата
- 5 Соед. 249 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 250 5-((2-(2-(диметиламино)этоксид)бензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 251 трет-бутил-транс-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
- 10 Соед. 252 трет-бутил-цис-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 253 трет-бутил-4-((5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 254 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата
- 15 Соед. 255 трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 256 трет-бутил-(S)-3-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 20 Соед. 257 трет-бутил-(S)-3-(5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 258 трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата
- Соед. 259 трет-бутил-транс-5-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата
- 25 Соед. 260 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)бензил)оксибензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 261 трет-бутил-3-(((2-метил-3-((2-оксопирролидин-3-ил)карбамоил)бензофуран-5-ил)окси)метил)бензил)карбамата
- 30 Соед. 262 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 263 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 264 трет-бутил-2-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата
- 35 Соед. 265 трет-бутил-(1R,5S,7r)-7-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата
- Соед. 266 трет-бутил-4-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата
- 40 Соед. 267 рац-трет-бутил-(3R)-3-(2-метил-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)этоксид)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата

- Соед. 268 трет-бутил-4-(5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 269 трет-бутил-3-((5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата
- 5 Соед. 270 трет-бутил-2-((5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 271 трет-бутил-транс-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 272 трет-бутил-цис-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата
- 10 Соед. 273 трет-бутил-(цис-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)циклогексил)карбамата
- Соед. 274 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)азепан-1-карбоксилата
- Соед. 275 трет-бутил-(2R,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата
- 15 Соед. 276 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 277 трет-бутил-(1R,5R)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата
- Соед. 278 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1,2-дикарбоксилата
- 20 Соед. 279 трет-бутил-3,3-дифтор-4-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 280 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 25 Соед. 281 трет-бутил-3,3-дифтор-4-(2-метил-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 282 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((3-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 283 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((4-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 30 Соед. 284 рац-трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((2-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 285 трет-бутил-(R)-3-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 35 Соед. 286 трет-бутил-(R)-3-(5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 287 трет-бутил-(R)-3-(5-((4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 288 трет-бутил-(R)-3-(5-((3-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 40 Соед. 289 трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

- Соед. 290 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 291 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 5 Соед. 292 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 293 трет-бутил-(R)-3-(5-((4-цианобензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 294 рац-трет-бутил-(3R)-3-(2-метил-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)пропокси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 10 Соед. 295 трет-бутил-(4-(((2-метил-3-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)бензофуран-5-ил)окси)метил)бензил)карбамата
- Соед. 296 трет-бутил-4-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата
- 15 Соед. 297 5-(бензилокси)-4-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 298 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 299 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 300 5-(бензилокси)-6-хлор-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 301 5-(бензилокси)-6-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- 20 Соед. 302 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 303 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 304 5-(бензилокси)-7-хлор-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 305 5-(бензилокси)-7-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 306 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-7-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- 25 Соед. 307 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 308 N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 309 N-(3-карбамоилоксетан-3-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 310 5-((2-фторбензил)окси)-N-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- 30 Соед. 311 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 312 N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- 35 Соед. 313 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 314 N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 315 N-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- 40 Соед. 316 N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-((2-фенилпропан-2-ил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо

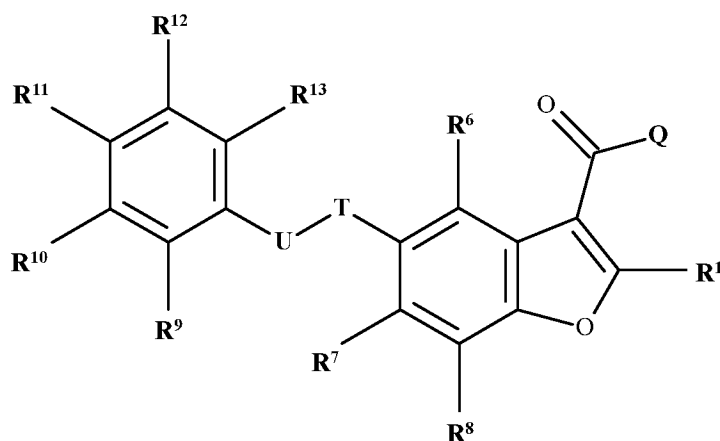
- Соед. 317 5-(2-гидрокси-1-фенилэтокси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 318 N-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 5 Соед. 319 5-((2-фторфенокси)метил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 320 N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 321 N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 10 Соед. 322 N-(1-карбамоилциклобутил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 323 N-(3-карбамоилтетрагидрофуран-3-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 324 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 325 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 15 Соед. 326 N-(1-карбамоилциклопропил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 327 5-((2-фторбензил)окси)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 328 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 20 Соед. 329 5-((2-фторбензил)окси)-N-(цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 330 5-((2-фторбензил)окси)-N-(транс-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 331 N-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 25 Соед. 332 N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 333 N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- 30 Соед. 334 5-((2-фторбензил)окси)-N-(3-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 335 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(1-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 336 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамида
- 35 Соед. 337 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 338 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 40 Соед. 339 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида

- Соед. 340 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2,4-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 341 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-цианобензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 342 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фтор-4-метилбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 343 N-(1-карбамоилциклобутил)-2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 344 5-(бензилокси)-N-(1-карбамоилциклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 345 N-(1-карбамоилциклобутил)-5-(1-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 346 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 347 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

15 и их физиологически приемлемые соли.

[0098] Производное бензофурана в соответствии с изобретением предназначено для лечения боли, которая предпочтительно выбрана из ноцицептивной боли, воспалительной боли и невропатической боли. Более предпочтительно, боль представляет собой послеоперационную боль.

[0099] Другой аспект изобретения относится к соединению формулы (I)

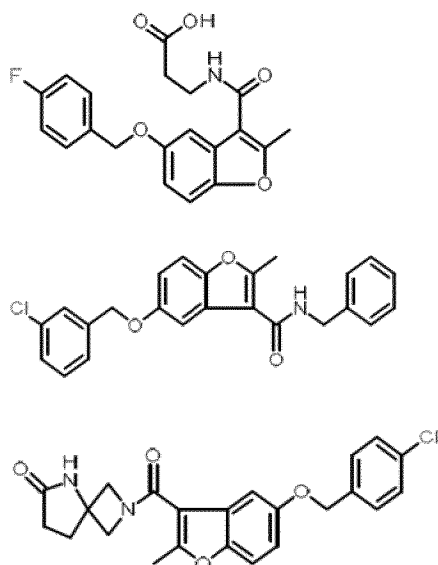


20

(I)

его стереоизомерной форме, физиологически приемлемой соли, сольвату и/или полиморфу, как определено выше; предпочтительно где

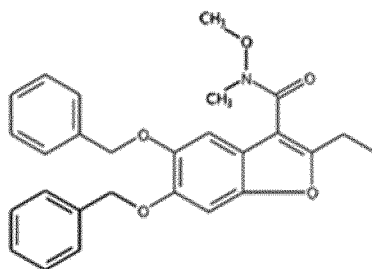
- (a-1) Q представляет $-OR^2$; и R^1 представляет $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$; и/или
- 25 (a-2) Q представляет $-OR^2$; и по меньшей мере один из R^5 и $R^{5'}$ не представляет -H; и по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет -H; и/или
- (a-3) Q представляет $-OR^2$; и R^8 не представляет -H;
- или
- (b-1) Q представляет $-NR^3R^4$; и R^1 представляет $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$; и/или
- 30 (b-2) Q представляет $-NR^3R^4$; и по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет -H; и при условии, что следующие соединения исключены:



; и/или

(b-3) Q представляет $-NR^3R^4$; и по меньшей мере один из R^5 и $R^{5'}$ не представляет -H; и/или

- 5 (b-4) Q представляет $-NR^3R^4$; и по меньшей мере один из R^6 , R^7 и R^8 не представляет -H; с условием, что следующее соединение исключено:



; и/или

(b-5) Q представляет $-NR^3R^4$; и R^3 представляет -H; и по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет -H; и R^4 представляет

- 10 $-C_1-C_6$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 15 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 20 6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или
- 5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

- 25 [0100] В предпочтительных вариантах осуществления производных бензофурана в соответствии с изобретением (a-1), (a-2), (a-3), (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) и (b-5) T представляет -O- и U представляет $-CR^5R^{5'}$ -

(т.е. производные бензофурана формулы (II)).

[0101] Все определения, предпочтительные варианты осуществления и предпочтительные значения **Q**, **T**, **U**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R^{5'}**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³**, включая предпочтительные заместители, также аналогично применяют к производным бензофурана в соответствии с изобретением, включая, но не ограничиваясь (a-1), (a-2), (a-3), (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) и (b-5), которые не обязательно ограничены применением в лечении боли. Таким образом, этот аспект изобретения относится к производным бензофурана как таковым, композициям, содержащим производные бензофурана, медикаментам, содержащим производные бензофурана и производным бензофурана для применения в профилактике и/или лечении расстройств, опосредованных TRPM3, таких как боль и/или воспалительная гиперчувствительность; и/или для противодействия боли и/или воспалительной гиперчувствительности. Предпочтительно, боль выбрана из ноцицептивной боли, воспалительной боли и невропатической боли. Более предпочтительно, боль представляет собой послеоперационную боль.

[0102] В предпочтительном варианте осуществления производного бензофурана в соответствии с изобретением **Q** представляет $-NR^3R^4$ и при условии, что по меньшей мере один из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** не представляет ни -H, ни -F, ни -Cl.

[0103] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения производное бензофурана выбрано из группы, состоящей из Соед. 001-Соед. 308, как упоминалось выше, и их физиологически приемлемых солей.

[0104] Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции или медикаменту, содержащему производное бензофурана в соответствии с изобретением, как описано выше.

[0105] Ссылка повсюду в описании на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления данного изобретения. Таким образом, появление выражений «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах данного описания не обязательно относится к одному и тому же варианту осуществления, но может относиться. Дополнительно, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым пригодным образом, что будет очевидно специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение, в одном или более вариантов осуществления. Также варианты осуществления, описанные для аспекта изобретения, могут быть использованы для другого аспекта изобретения и могут быть объединены. Когда существительное используется в единственном числе, это включает множественное число этого существительного, если только конкретно не указано что-то другое.

[0106] Аналогично, необходимо указать, что в описании иллюстративных вариантов осуществления изобретения различные признаки изобретения иногда группируют вместе в один вариант осуществления изобретения, фигуру или его описание для целей рационализации описания и помощи в понимании одного или более различных аспектов изобретения.

[0107] В каждом из следующих определений количество атомов углерода представляет максимальное количество атомов углерода, в общем оптимально присутствующих в заместителе или линкере; понятно, что где иным образом указано в настоящей заявке, количество атомов углерода представляет оптимальное максимальное количество атомов углерода для того конкретного заместителя или линкера.

[0108] Термин «уходящая группа» или «LG» при использовании в данном документе означает химическую группу, которая чувствительная к перемещению под действием нуклеофила или отщеплению или гидролизу в основных или кислотных условиях. В конкретном варианте осуществления изобретения уходящая группа выбрана из атома галогена (например, Cl, Br, I) или сульфоната (например, мезилата, тозилата, трифлата).

[0109] Термин «защитная группа» относится к фрагменту соединения, который маскирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химическая подструктура защитной группы меняется в широких пределах. Одна функция защитной группы заключается в том, что она служит в качестве промежуточных соединений при синтезе исходной субстанции лекарственного соединения.

5 Химические защитные группы и стратегии для защиты/снятия защиты хорошо известны в данной области техники. См.: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Защитные группы часто используют для маскировки реакционной способности некоторых функциональных групп, чтобы содействовать эффективности желаемых химических реакций, например, создавая и разрушая химические связи упорядоченным и запланированным образом. Защита функциональных групп соединения изменяет другие физические свойства кроме реакционной способности защищенных функциональных групп, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые можно измерить обычными аналитическими способами. Химически защищенные промежуточные соединения могут сами по себе быть биологически активными или неактивными.

15 [0110] Защищенные соединения могут также демонстрировать измененные, а в некоторых случаях оптимизированные свойства *in vitro* и *in vivo*, такие как перемещение через клеточную мембрану и устойчивость к ферментативной деградации или расщеплению. В этой роли защищенные соединения с предполагаемыми терапевтическими эффектами могут быть обозначены как пролекарства. Другая функция защитной группы заключается в превращении исходного лекарственного средства в пролекарство, при этом исходное лекарственное средство высвобождается при конверсии пролекарства *in vivo*. Поскольку активные пролекарства могут абсорбироваться эффективнее, чем исходное лекарственное средство, пролекарства могут обладать большей активностью *in vivo*, чем исходное лекарственное средство. Защитные группы удаляются или *in vitro*, в случае химических промежуточных соединений, или *in vivo*, в случае пролекарств. В случае химических промежуточных соединений не является особенно важным, чтобы полученные продукты после снятия защиты, например спирты, являлись физиологически приемлемыми, хотя в общем является более желательным, если продукты являются фармакологически безвредными.

25 [0111] Термин «гетероатом(-ы)», при использовании в данном документе, означает атом, выбранный из азота, который может быть кватернизирован; кислорода; и серы, включая сульфоксид и сульфон.

[0112] Термин «алкил, насыщенный или ненасыщенный», при использовании в данном документе, охватывает насыщенный алкил, а также ненасыщенный алкил, такой как алкенил, алкинил и тому подобное.

30 Термин «алкил», при использовании в данном документе, означает нормальный, вторичный или третичный линейный или разветвленный углеводород без сайтов ненасыщения. Примеры представляют собой метил, этил, 1-пропил (н-пропил), 2-пропил (iPr), 1-бутил, 2-метил-1-пропил (i-Bu), 2-бутил (втор-Bu), 2-диметил-2-пропил (трет-Bu), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил и 3,3-диметил-2-бутил. Термин «алкенил», при использовании в данном документе, означает нормальный, вторичный или третичный линейный или разветвленный углеводород с по меньшей мере одним сайтом (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно *sp*² двойной связью углерод-углерод. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, этилен или винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂) и 5-гексенил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). Двойная связь может пребывать в цис или транс конфигурации. Термин «алкинил», при использовании в данном документе, означает нормальный, вторичный, третичный линейный или разветвленный углеводород с по меньшей мере одним сайтом (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно *sp* тройной связью углерод-

углерод. Примеры включают, но не ограничиваясь ими: этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), и 1-пропинил (пропаргил, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

[0113] Термин «алкилен, насыщенный или ненасыщенный», при использовании в данном документе, охватывает насыщенный алкилен, а также ненасыщенный алкилен, такой как алкенилен, алкинилен, алкенинилен и тому подобное. Термин «алкилен», при использовании в данном документе, означает насыщенный, линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий два моновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкиленовые радикалы включают, но не ограничиваясь ими: метилен ($-\text{CH}_2-$), 1,2-этил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и тому подобное. Термин «алкенилен», при использовании в данном документе, означает линейный или разветвленный углеводородный радикал с по меньшей мере одним сайтом (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно sp^2 двойной связью углерод-углерод, и содержащий два моновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкена. Термин «алкинилен», при использовании в данном документе, означает линейный или разветвленный углеводородный радикал с по меньшей мере одним сайтом (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно sp тройной связью углерод-углерод, и содержащий два моновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкина.

[0114] Термин «гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный», при использовании в данном документе, охватывает насыщенный гетероалкил, а также ненасыщенный гетероалкил, такой как гетероалкенил, гетероалкинил, гетероалкенинил и тому подобное. Термин «гетероалкил», при использовании в данном документе, означает линейный или разветвленный алкил, при этом один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены гетероатомом, т.е. атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Это означает, что один или более $-\text{CH}_2$ указанного алкила могут быть заменены на $-\text{NH}_2$ и/или что один или более $-\text{CH}_2-$ указанного алкила могут быть заменены на $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$. Атомы S в указанных цепях могут быть необязательно окислены одним или двумя атомами кислорода, чтобы получить сульфоксиды или сульфоны, соответственно. Дополнительно, гетероалкильные группы в производных бензофурана по изобретению могут содержать оксо- или тио-группу у любого углерода или гетероатома, который приведет к стабильному соединению. Иллюстративные гетероалкильные группы включают, но не ограничиваясь этим, спирты, алкильные эфиры (такие как, например, -метокси, -этокси, -бутокси,...), первичные, вторичные и третичные алкиламины, амиды, кетоны, сложные эфиры, алкилсульфиды и алкилсульфоны. Термин «гетероалкенил» означает линейный или разветвленный алкенил, при этом один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Термин гетероалкенил таким образом включает имины, $-\text{O}$ -алкенил, $-\text{NH}$ -алкенил, $-\text{N}(\text{алкенил})_2$, $-\text{N}(\text{алкил})(\text{алкенил})$ и $-\text{S}$ -алкенил. Термин «гетероалкинил», при использовании в данном документе, означает линейный или разветвленный алкинил, при этом один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Термин гетероалкинил таким образом содержит -циано, $-\text{O}$ -алкинил, $-\text{NH}$ -алкинил, $-\text{N}(\text{алкинил})_2$, $-\text{N}(\text{алкил})(\text{алкинил})$, $-\text{N}(\text{алкенил})(\text{алкинил})$ и $-\text{S}$ -алкинил.

[0115] Термин «гетероалкилен, насыщенный или ненасыщенный», при использовании в данном документе, охватывает насыщенный гетероалкилен, а также ненасыщенный гетероалкилен, такой как гетероалкенилен,

гетероалкинилен, гетероалкенинилен и тому подобное. Термин «гетероалкилен», при использовании в данном документе, означает линейный или разветвленный алкилен, при этом один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены гетероатомом, т.е. атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Термин «гетероалкинилен», при использовании в данном документе, означает линейный или разветвленный алкинилен, при этом один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Термин «гетероалкинилен», при использовании в данном документе, означает линейный или разветвленный алкинилен, при этом один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S.

[0116] Термин «циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный», при использовании в данном документе, охватывает насыщенный циклоалкил, а также ненасыщенный циклоалкил, такой как циклоалкенил, циклоалкинил и тому подобное. Термин «циклоалкил», при использовании в данном документе и, если иное не указано, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, такой как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, фенчил, декалинил, адамантил и тому подобное. Термин «циклоалкенил», при использовании в данном документе, означает неароматический циклический углеводородный радикал с по меньшей мере одним сайтом (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно sp^2 двойной связью углерод-углерод. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, циклопентенил и циклогексенил. Двойная связь может пребывать в цис или транс конфигурации. Термин «циклоалкинил», при использовании в данном документе, означает неароматический циклический углеводородный радикал с по меньшей мере одним сайтом (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно sp тройной связью углерод-углерод. Примером является циклогепт-1-ин. Объединенные системы циклоалкильного кольца с гетероалкильным кольцом считают гетероциклоалкилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой. Объединенные системы циклоалкильного кольца с арильным кольцом считают арилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой. Объединенные системы циклоалкильного кольца с гетероарильным кольцом считают гетероарилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой.

[0117] Термин «гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный», при использовании в данном документе, охватывает насыщенный гетероциклоалкил, а также ненасыщенный неароматический гетероциклоалкил, включая по меньшей мере один гетероатом, т.е. N, O или S в качестве члена кольца. Термин «гетероциклоалкил», при использовании в данном документе и если иное не указано, означает «циклоалкил», в котором один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Термин «гетероциклоалкенил», при использовании в данном документе и если иное не указано, означает «циклоалкенил», в котором один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Термин «гетероциклоалкинил», при использовании в данном документе и если иное не указано, означает «циклоалкинил», в котором один или более атомов углерода (обычно 1, 2 или 3) заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два соседних атома O или два соседних атома S. Примеры насыщенного и ненасыщенного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваясь ими, азепан, 1,4-оксазепан, азетан, азетидин, азиридин, азокан, диазепан, диоксан, диоксолан,

дитиан, дитиолан, имидазолидин, изотиазолидин, изоксалидин, морфолин, оксазолидин, оксепан, оксетан, оксиран, пиперазин, пиперидин, пиразолидин, пирролидин, хинуклидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, тиазолидин, тиетан, тиран, тиолан, тиоморфолин, индолин, дигидробензофуран, дигидробензотиофен, 1,1-диоксотиацклогексан, 2-азаспиро[3.3]гептан, 2-оксаспиро[3.3]гептан, 7-азаспиро[3.5]нонан, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 9-азабицикло[3.3.1]нонан, гексагидро-1Н-пирролизин, гексагидроциклопента[с]пиррол, октагидроциклопента[с]пиррол и октагидропирроло[1,2-а]пиразин. Дополнительные гетероциклоалкилы в свете изобретения описаны в Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), особенно главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), особенно тома 10 13, 14, 16, 19 и 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. and Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Когда гетероциклоалкил не содержит азот в качестве члена кольца, он, как правило, связан посредством углерода. Когда гетероциклоалкил содержит азот в качестве члена кольца, он может быть связан посредством азота или углерода. Объединенные системы гетероциклоалкильного кольца с циклоалкильным кольцом считают гетероциклоалкилом, независимо от 15 кольца, которое связано с основной структурой. Объединенные системы гетероциклоалкильного кольца с арильным кольцом считают гетероциклоалкилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой. Объединенные системы гетероциклоалкильного кольца с гетероарильным кольцом считают гетероарилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой.

[0118] Термин «арил», при использовании в данном документе, означает ароматический углеводород. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваясь ими, 1 кольцо или 2 или 3 кольца, соединенные 20 вместе, радикалы, полученные из бензола, нафталина, антрацена, бифенила и тому подобного. Объединенные системы арильного кольца с циклоалкильным кольцом считают арилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой. Объединенные системы арильного кольца с гетероалкильным кольцом считают гетероциклоалкилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой. Таким образом, 25 индолин, дигидробензофуран, дигидробензотиофен и тому подобное считают гетероциклоалкилом в соответствии с изобретением. Объединенные системы арильного кольца с гетероарильным кольцом считают гетероарилом, независимо от кольца, которое связано с основной структурой.

[0119] Термин «гетероарил», при использовании в данном документе, означает ароматическую кольцевую систему, включая по меньшей мере один гетероатом, т.е. N, O или S в качестве члена кольца ароматической 30 кольцевой системы. Примеры гетероарила включают, но не ограничиваясь этим, бензимидазол, бензизоксазол, бензоазол, бензодиоксол, бензофуран, бензотиадиазол, бензотиазол, бензотиофен, карбазол, циноллин, дибензофуран, фуран, фуразан, имидазол, имидазопиридин, индазол, индол, индолизин, изобензофуран, изоиндол, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, оксиндол, фталазин, пурин, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, хиназолин, хинолин, 35 хиноксалин, тетразол, тиадиазол, тиазол, тиофен, триазин, триазол и [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин.

[0120] Посредством дополнительного примера связанные через углерод гетероциклические кольца связаны в положении 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, положении 2, 3, 5 или 6 пиразина, положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, положении 3, 4 или 40 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положении 2 или 3 азиридина, положении 2, 3 или 4 азетидина, положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина.

[0121] Предпочтительные связанные через углерод гетероциклы включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-

пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил. Посредством примера связанные азотом гетероциклические кольца связаны в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, положении 2 изоиндола или изоиндолина, положении 4 морфолина и положении 9 карбазола или β-карболина. Предпочтительные связанные через азот гетероциклы включают 1-азиридил, 1-азетедил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил. Дополнительные гетероарилы в свете изобретения описаны в Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), особенно главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), особенно тома 13, 14, 16, 19 и 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. and Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566.

[0122] При использовании в данном документе по отношению замещающей группе и, если не указано иное, термины «монозамещенный», «дизамещенный», «тризамещенный», «полизамещенный» и тому подобное означают химические структуры, определенные в данном документе, при этом соответствующий фрагмент замещен одним или более заместителями, что означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента, каждый независимо, замещен заместителем. Например, -C₁₋₆-алкил, который может быть полизамещен -F, охватывает -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, CF₂CF₃ и тому подобное. Аналогично, -C₁₋₆-алкил, который может быть полизамещен заместителями, независимо друг от друга выбранными из -F и -Cl, охватывает -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, CF₂CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂CCl₃, CCl₂CCl₃, -CHClF, -CClF₂, -CCl₂CF₃, -CF₂CCl₃, -CClFCCl₂F и тому подобное. Любое обозначение заместителя, которое обнаружено в более чем одном сайте в соединении этого изобретения, должно быть выбрано независимо.

[0123] При использовании в данном документе и, если иное не указано, термин «сольват» включает любую комбинацию, которая может быть образована производным по данному изобретению с пригодным неорганическим растворителем (например, гидраты) или органическим растворителем, таким как, но не ограничиваясь ими, спирты, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, нитрилы и тому подобное.

[0124] Термин «субъект», при использовании в данном документе, относится к животному, включая людей, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

[0125] Термин «терапевтически эффективное количество», при использовании в данном документе, означает, что количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в ткани, системе, животном, человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, что включает ослабление или частичное ослабление симптомов заболевания или расстройства, подлежащих лечению.

[0126] Термин «композиция», при использовании в данном документе, предназначена для охвата продукта, содержащего конкретные ингредиенты в терапевтически эффективных количествах, а также любого продукта, который является прямым или косвенным результатом комбинаций конкретных ингредиентов в конкретных количествах.

[0127] Термин «антагонист» или «ингибитор», при использовании в данном документе, относится к соединению, способному к продуцированию, в зависимости от обстоятельств, функционального антагонизма ионного канала TRPM3, включая конкурентных антагонистов, неконкурентных антагонистов,

десенсебилизирующих агонистов и частичных агонистов.

[0128] Для целей изобретения термин «TRPM3-модулированный» используется для обозначения патологического состояния, на которое влияет модулирование ионного канала TRPM3, включая состояние, опосредованное ионным каналом TRPM3.

5 [0129] Термин «TRPM3-опосредованное расстройство», при использовании в данном документе, относится к расстройствам или заболеваниям, для которых применение антагониста TRPM3 будет предотвращать, лечить, (частично) ослаблять или улучшать симптомы и состоит из боли и воспалительного гиперчувствительного состояния. В соответствии с Международной ассоциацией изучения боли и для цели изобретения, боль представляет собой нежелательный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с фактическим или возможным повреждением ткани или описанный в терминах такого повреждения. Предпочтительно, TRPM3-опосредованное расстройство представляет собой боль, которая предпочтительно выбрана из ноцицептивной боли, воспалительной боли и невропатической боли. Более предпочтительно, боль представляет собой послеоперационную боль. Для цели изобретения термин «воспалительная гиперчувствительность» используется для обозначения патологического состояния, которое характеризуется одним или более признаками воспаления, включая отек, покраснение, гипертермию и боль, и/или преувеличенным физиологическим или патофизиологическим ответом на один или более чем один тип стимуляции, включая термальную, механическую и/или химическую стимуляцию.

15 [0130] Производные бензофурана по изобретению продемонстрировали, что являются антагонистами TRPM3, а следовательно в изобретении предложены соединения как таковые, соединения для применения в качестве лекарственного препарата, конкретнее для применения в качестве лекарственного препарата в профилактике или лечении TRPM3-опосредованных расстройств у субъекта терапевтически эффективным количеством производного бензофурана по изобретению.

20 [0131] В предпочтительном варианте осуществления изобретения производное бензофурана по изобретению является единственным фармакологически активным соединением, которое необходимо вводить для терапии. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения производное бензофурана по изобретению можно применять в комбинации с другими терапевтическими агентами для лечения или профилактики TRPM3-опосредованных расстройств. Следовательно, изобретение также относится к применению композиции, содержащей:

- одно или более соединений форм и вариантов осуществления, представленных в данном документе, и
- 30 - один или более дополнительных терапевтических и профилактических агентов, которые используются для профилактики или лечения TRPM3-опосредованных расстройств в качестве биологически активных агентов в форме комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения.

[0132] Фармацевтическая композиция или комбинированный препарат в соответствии с данным изобретением может содержать производные бензофурана по изобретению в широком диапазоне содержаний в зависимости от предполагаемого применения и ожидаемого эффекта препарата. В общем, содержание производных бензофурана по изобретению в объединенном препарате находится в диапазоне от 0,1 до 99,9% по массе, предпочтительно от 1 до 99% по массе, более предпочтительно от 5 до 95% по массе.

[0133] Ввиду того факта, что когда несколько активных ингредиентов используются в комбинации, они не обязательно оказывают объединенный терапевтический эффект непосредственно в одно и то же время у млекопитающего, подлежащего лечению, соответствующая композиция может также быть в форме медицинского набора или пакета, содержащих два ингредиента в отдельных, но смежных контейнерах или

частях. В контексте последнего каждый активный ингредиент может, следовательно, быть введен в состав способом, пригодным для пути введения, отличного от такового для другого ингредиента, например, один из них может быть в форме перорального или парентерального состава, тогда как другой находится в форме ампулы для внутривенной инъекции или аэрозоля.

5 [0134] Специалисты в данной области техники также поймут, что производные бензофурана по изобретению могут существовать во многих различных формах протонирования в зависимости от, среди других вещей, pH их окружения. Хотя структурные формулы, представленные в данном документе, изображают соединения только в одной из нескольких возможных форм протонирования, понятно, что эти структуры являются только иллюстративными, и что изобретение не ограничено какой-либо конкретной формой протонирования -
10 предполагается, что любая и все протонированные формы соединений подпадают под объем формулы изобретения.

[0135] Термин «фармацевтически приемлемые соли», при использовании в данном документе, означает терапевтически активные нетоксичные солевые формы, которые соединения формул, представленных в данном документе, способны образовывать. Следовательно, соединения по данному изобретению
15 необязательно содержат соли соединений данного документа, особенно фармацевтически приемлемые нетоксичные соли, содержащие, например, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} . Такие соли могут включать те, которые получены комбинацией соответствующих катионов, таких как ионы щелочных и щелочноземельных металлов или ионов аммония и четвертичных аминов с фрагментом кислотного аниона, обычно карбоновой кислоты. Производные бензофурана по изобретению могут иметь множественный положительный или
20 отрицательный заряд. Суммарный заряд производных бензофурана по изобретению может быть как положительным, так и отрицательным. Любые ассоциированные противоионы обычно определяются методами синтеза и/или выделения, с помощью которых получают соединения. Типичные противоионы включают, но не ограничиваясь ими, аммоний, натрий, калий, литий, галогениды, ацетат, трифторацетат и т.д. и их смеси. Следует понимать, что идентичность любого ассоциированного противоиона не является
25 критическим признаком изобретения и что изобретение охватывает соединения в сочетании с любым типом противоиона. Более того, поскольку соединения могут существовать в различных формах, предполагается, что изобретение охватывает не только формы соединений, которые связаны с противоионами (например, сухие соли), но также и формы, которые не связаны с противоионами (например, водные или органические растворы). Соли металлов обычно получают реакцией гидроксида металла с соединением по данному
30 изобретению. Примерами солей металлов, которые получают таким образом, являются соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Менее растворимая соль металла может быть осаждена из раствора более растворимой соли добавлением подходящего соединения металла. Кроме того, соли могут образовываться в результате кислотного присоединения некоторых органических и неорганических кислот к основным центрам, обычно
35 аминам, или к кислотным группам. Примеры таких подходящих кислот включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, т.е. соляная или бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, 2-гидроксипропановая, 2-оксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-
40 толуолсульфоновая, циклогексансульфамовая, салициловая (т.е. 2-гидроксибензойная), п-аминосалициловая и тому подобное. Кроме того, этот термин также включает сольваты, которые способны образовывать соединения приведенных в данном документе формул, а также их соли, такие как, например, гидраты,

алкоголяты и тому подобное. Наконец, следует понимать, что композиции по настоящему изобретению включают производные бензофурана по изобретению в их ионизированной, а также цвиттер-ионной форме и в сочетаниях со стехиометрическими количествами воды, как в гидратах.

5 [0136] Также в объем данного изобретения включены соли исходных соединений с одной или несколькими аминокислотами, особенно природные аминокислоты, встречающиеся в качестве компонентов белков. Аминокислота обычно представляет собой аминокислоту, имеющую боковую цепь с основной или кислотной группой, например, лизин, аргинин или глутаминовая кислота, или нейтральной группой, такую как глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин или лейцин.

10 [0137] Производные бензофурана по изобретению также включают их физиологически приемлемые соли. Примеры физиологически приемлемых солей производных бензофурана по изобретению включают соли, полученные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой $-C_{1-6}$ -алкил). Физиологически приемлемые соли атома водорода или аминогруппы включают соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, 15 яблочная, изетионовая, лактобионовая и янтарная кислоты; органических сульфокислот, таких как метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты; и неорганические кислоты, такие как соляная, серная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Физиологически приемлемые соли соединения, содержащего гидроксильную группу, включают анион указанного соединения в сочетании с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X обычно независимо выбирают из -H или $-C_{1-4}$ -алкильной 20 группы). Однако соли кислот или оснований, которые не являются физиологически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания, входят в объем изобретения.

[0138] При использовании в данном документе и если не указано иное, термин «энантиомер» означает 25 каждую индивидуальную оптически активную форму производного бензофурана по изобретению, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (как определено стандартными методами в данной области) по меньшей мере 80% (т. е. по меньшей мере 90% одного энантиомера и не более 10% другого энантиомера), предпочтительно по меньшей мере 90% и более предпочтительно по меньшей мере 98%.

[0139] При использовании в данном документе, термин «изомеры» означает все возможные изомерные 30 формы, включая таутомерные и стереохимические формы, которыми могут обладать соединения приведенных в данном документе формул, но не включая позиционные изомеры. Как правило, показанные в данном документе структуры иллюстрируют только одну таутомерную или резонансную форму соединений, но также подразумеваются соответствующие альтернативные конфигурации. Если не указано иное, химическое обозначение соединений означает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, причем указанные смеси содержат все диастереомеры и энантиомеры (поскольку соединения приведенных в 35 данном документе формул могут иметь по меньшей мере один хиральный центр) основной молекулярной структуры, а также стереохимически чистые или обогащенные соединения. В частности, стереогенные центры могут иметь либо R-, либо S-конфигурацию, а кратные связи могут иметь либо цис-, либо транс-конфигурацию.

[0140] Чистые изомерные формы указанных соединений определяются как изомеры, по существу свободные 40 от других энантиомерных или диастереомерных форм той же основной молекулярной структуры. В частности, термин «стереоизомерно чистый» или «хирально чистый» относится к соединениям, имеющим стереоизомерный избыток по меньшей мере около 80% (т.е. по меньшей мере 90% одного изомера и не более

10% других возможных изомеров), предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 94% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 97%. Термины «энантимерно чистый» и «диастеремерно чистый» следует понимать аналогичным образом, учитывая энантимерный избыток диастереомерный избыток, соответственно, рассматриваемой смеси.

- 5 [0141] Разделение стереоизомеров осуществляют стандартными способами, известными специалистам в данной области. Один энантиомер производного бензофурана по изобретению может быть отделен практически свободным от противоположного энантиомера с помощью такого метода, как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302).
- 10 Разделение изомеров в смеси можно осуществить любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими методами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые энантиомеры, или (3) энантиомеры могут быть разделены непосредственно в хиральных условиях. В соответствии со способом (1) диастереомерные соли могут быть образованы реакцией энантимерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, α -метил- β -фенилэтиламин (амфетамин) и тому подобное, с асимметричными соединениями, обладающими кислотной функциональностью, такими как карбоновая кислота и сульфокислота. Разделение диастереомерных солей может быть вызвано фракционной кристаллизацией или ионной хроматографией. Для разделения оптических изомеров аминсоединений добавление хиральных карбоновых или сульфокислот, таких как камфорсульфокислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может привести к образованию диастереомерных солей. Альтернативно, по методу (2) субстрат, подлежащий разделению, может реагировать с одним энантиомером хирального соединения с образованием диастереомерной пары (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Диастереомерные соединения могут быть образованы путем взаимодействия асимметричных соединений с энантимерно чистыми хиральными дериватирующими реагентами, такими как ментильные производные, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с получением свободного, энантимерно обогащенного соединения. Метод определения оптической чистоты включает получение хиральных эфиров, таких как ментильный эфир или эфир Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенилацетат (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165) рацемической смеси, и анализ спектра ЯМР на наличие двух атропоизомерных диастереомеров. Стабильные диастереомеры можно разделить и выделить с помощью нормально- или обращенно-фазовой хроматографии, следуя методам разделения атропоизомерных нафтилизохинолинов (Hoyle, T., WO 96/15111). Согласно методу (3) рацемическую смесь двух асимметрических энантиомеров разделяют хроматографией с использованием хиральной стационарной фазы. Подходящими хиральными стационарными фазами являются, например, полисахариды, в частности производные целлюлозы или амилозы. Коммерчески доступными хиральными стационарными фазами на основе полисахарида являются ChiralCel[®] CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ и OK и Chiralpak[®] AD, AS, OP(+) и OT(+). Подходящими элюентами или подвижными фазами для использования в комбинации с указанными полисахаридными хиральными неподвижными фазами являются гексан и тому подобное, модифицированные спиртом, таким как этанол, изопропанол и тому подобное. ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378).
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

[0142] Термины «цис» и «транс» используются здесь в соответствии с номенклатурой Chemical Abstracts и включают ссылку на положение заместителей в кольце. Абсолютная стереохимическая конфигурация соединений описанных в данном документе формул может быть легко определена специалистами в данной области с использованием хорошо известных методов, таких как, например, дифракция рентгеновских лучей.

5 [0143] Когда соединение кристаллизуется из раствора или суспензии, оно может кристаллизоваться в пространственной решетке с другим расположением (это свойство называется «полиморфизмом») с образованием кристаллов с различными кристаллическими формами, каждая из которых известна как «полиморф». Таким образом, при использовании в данном документе термин «полиморф» относится к кристаллической форме соединения Формулы (I), где молекулы локализованы в узлах трехмерной решетки.

10 Различные полиморфы соединения Формулы (I) могут отличаться друг от друга по одному или нескольким физическим свойствам, таким как растворимость и скорость растворения, истинный удельный вес, кристаллическая форма, способ накопления, текучесть и/или стабильность в твердом состоянии и т. д.

[0144] Производные бензофурана по изобретению и их физиологически приемлемые соли (далее совместно именуемые активными ингредиентами) можно вводить любым путем, соответствующим состоянию, подлежащему лечению, пригодные пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая 15 глазной, буккальный и сублингвально), вагинальный и парентеральный (в том числе подкожный, внутримышечный, интраназальный, внутривенный, внутриаартериальный, внутрикожный, подоболочечный и эпидуральный). Предпочтительный способ введения может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента.

20 [0145] Терапевтически эффективное количество препарата соединения(й), особенно для лечения расстройств, опосредованных TRPM3, у людей и других млекопитающих или у животных предпочтительно представляет собой количество соединений, ингибирующих ионный канал TRPM3, как определено в данном документе, и соответствует количеству, которое обеспечивает уровень в плазме от 1 мкг/мл до 100 мг/мл, необязательно 10 мг/мл.

25 [0146] Подходящие дозы соединений или композиций по данному изобретению следует использовать для лечения или профилактики расстройств, опосредованных TRPM3, у субъекта. В зависимости от подлежащего лечению патологического состояния и состояния пациента указанное эффективное количество можно разделить на несколько частей в день или можно вводить с интервалами более одного дня.

[0147] Изобретение дополнительно относится к (фармацевтическим) композициям, содержащим одно или 30 несколько производных бензофурана по изобретению, более конкретно все Формулы (I) и других формул и вариантов осуществления, описанных в данном документе, и их более конкретные аспекты или варианты осуществления. Кроме того, изобретение относится к соединениям или (фармацевтическим) композициям по изобретению, в частности, к таковым Формулы (I) и других формул и вариантов осуществления, описанных в данном документе, и к их более конкретным аспектам или вариантам осуществления, для применения в 35 качестве лекарственного препарата, конкретнее для использования в лечении боли. Нарушения, опосредованные TRPM3, выбирают из боли и состояния воспалительной гиперчувствительности.

[0148] Производные бензофурана по изобретению могут быть введены в состав с обычными носителями и 40 вспомогательными веществами, которые будут выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки будут содержать вспомогательные вещества, глиданты, наполнители, связующие вещества и тому подобное. Водные составы готовят в стерильной форме, и когда они предназначены для доставки путем введения, отличного от перорального, они обычно будут изотоническими. Составы необязательно содержат вспомогательные вещества, такие как представленные в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986).

[0149] В дальнейшем термин «фармацевтически приемлемый носитель», при использовании в данном документе, означает любой материал или вещество, с которым введен в состав активный ингредиент, чтобы облегчить его нанесение или распространение на обрабатываемый очаг, например, путем растворения, диспергирования или диффузии указанной композиции, и/или облегчить его хранение, транспортировку или обращение без снижения его эффективности. Фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым или жидким или газообразным, который был сжат с образованием жидкости, т.е. композиции по настоящему изобретению могут подходящим образом использоваться в виде концентратов, эмульсий, растворов, гранулятов, пудр, спреев, аэрозолей, суспензий, мазей, кремов, таблеток, гранул или порошков.

[0150] Подходящие фармацевтические носители для использования в указанных фармацевтических композициях и их составах хорошо известны специалистам в данной области, и нет конкретных ограничений на их выбор в рамках изобретения. Они могут также включать добавки, такие как смачивающие агенты, диспергирующие агенты, наклейки, клеи, эмульгаторы, поверхностно-активные агенты, растворители, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и т.п., при условии, что они соответствуют фармацевтической практике, т.е. носители и добавки, не наносящие продолжительного вреда млекопитающим. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены любым известным способом, например, путем гомогенного смешивания, покрытия и/или измельчения активных ингредиентов в одностадийной или многостадийной процедуре с выбранным материалом-носителем и, при необходимости, другими добавками, такими как поверхностно-активные вещества, также могут быть получены путем микронизации, например, с целью получения их в форме микросфер, обычно имеющих диаметр от около 1 до 10 мкм, а именно для изготовления микрокапсул для контролируемого или замедленного высвобождения активных ингредиентов.

[0151] Хотя производные бензофурана можно вводить отдельно, предпочтительно представлять их в виде фармацевтических составов. Составы по изобретению как для ветеринарии, так и для человека содержат по меньшей мере один активный ингредиент, как описано выше, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(-и) оптимально являются «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами препарата и не вредны для его реципиента. Составы включают препараты, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккального и подъязычного), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутрикожное, подоболочечное и эпидуральное) введения. Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Такие способы включают стадию связывания активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. Как правило, составы готовят путем однородного и плотного связывания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, при необходимости, придавая продукту форму.

[0152] Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[0153] Таблетку можно изготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем

прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, смазывающим агентом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки и могут быть изготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. При инфекциях глаз или других внешних тканей, например, полости рта и кожи, составы необязательно наносят в виде мази или крема для местного применения, содержащего активный(-е) ингредиент(-ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% мас./мас. (включая активный(-е) ингредиент(-ы) в диапазоне от 0,1% и 20% с шагом 0,1% мас./мас., например, 0,6% мас./мас., 0,7% мас./мас. и т.д.), предпочтительно от 0,2 до 15% мас./мас. и наиболее предпочтительно от 0,5 до 10% мас./мас. При приготовлении мази активные ингредиенты можно использовать либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой мазевой основой. В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть включены в состав крема с кремовой основой типа «масло в воде». При желании водная фаза кремовой основы может включать, например, по меньшей мере 30% мас./мас. многоатомного спирта, т.е. спирта, имеющего две или более гидроксильных групп, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ400) и их смеси. Составы для местного применения могут желателно включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

[0154] Масляная фаза эмульсий по настоящему изобретению может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя фаза может содержать просто эмульгатор (также известный как эмульсификатор), желателно, чтобы она содержала смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или с жиром и маслом одновременно. Необязательно гидрофильный эмульгатор включается вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(-ы) со стабилизатором(-ами) или без него составляют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует маслянистую дисперсную фазу кремовых составов.

[0155] Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении желаемых косметических свойств, поскольку растворимость активного соединения в большинстве масел, которые, вероятно, будут использоваться в составах фармацевтических эмульсий, очень низка. Таким образом, крем необязательно должен быть нежирным, неокрашивающим и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать утечки из тюбиков или других контейнеров. Могут быть использованы сложные одноосновные или двухосновные алкиловые сложные эфиры с прямой или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, диэфир пропиленгликоля и жирных кислот кокосового ореха, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известных как Crodamol CAP, последние три являются предпочтительными сложными эфирами. Их можно использовать по отдельности или в комбинации в зависимости от требуемых свойств. В качестве альтернативы можно использовать липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

[0156] Препараты, подходящие для местного введения в глаза, также включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе

для активного ингредиента. Активный ингредиент необязательно присутствует в таких составах в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно от 0,5 до 10%, особенно около 1,5% мас./мас. Составы, подходящие для местного введения в рот, включают леденцы, содержащие активный ингредиент на ароматизированной основе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент на инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

[0157] Композиции для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат. Составы, подходящие для назального введения, в которых носитель представляет собой твердое вещество, включают крупный порошок с размером частиц, например, в диапазоне от 20 до 500 микрон (включая размеры частиц в диапазоне от 20 до 500 микрон с шагом в 5 микрон, например, 30 микрон, 35 микрон и т.д.), который вводят так же, как и нюхательный табак, т.е. путем быстрого вдыхания через носовой ход из контейнера с порошком, поднесенного близко к носу. Подходящие составы, в которых носитель является жидкостью, для введения, например, в виде назального спрея или назальных капель, включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, подходящие для аэрозольного введения, могут быть приготовлены в соответствии с традиционными способами и могут доставляться с другими терапевтическими агентами.

[0158] Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются подходящими.

[0159] Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в контейнерах для однократной или многодозовой упаковки, например, в запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в лиофилизированном (высушенном сублимацией) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Растворы для инъекций и суспензии для немедленного применения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных выше.

[0160] Предпочтительными стандартными лекарственными формами являются те, которые содержат суточную дозу или стандартную суточную субдозу, как указано в данном документе выше, или ее соответствующую фракцию активного ингредиента.

[0161] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особо упомянутым выше, составы по данному изобретению могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, с учетом рассматриваемого типа состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

[0162] Производные бензофурана по изобретению можно использовать для получения фармацевтических составов с контролируемым высвобождением, содержащих в качестве активного ингредиента одно или несколько производных бензофурана по изобретению («составы с контролируемым высвобождением»), в которых высвобождение активного ингредиента можно контролировать и регулировать, чтобы обеспечить меньшую частоту дозирования или для улучшения фармакокинетического профиля или профиля токсичности данного соединения по изобретению. Составы с контролируемым высвобождением, адаптированные для

перорального введения, в которых отдельные единицы, содержащие одно или более производных бензофурана по изобретению, могут быть приготовлены в соответствии с традиционными способами.

[0163] Другой вариант осуществления данного изобретения относится к различным формам предшественников или «пролекарств» производных бензофурана по изобретению. Может оказаться желательным составить производные бензофурана по изобретению в форме химического вещества, которое само по себе не является существенно биологически активным, но которое при доставке животному, млекопитающему или человеку будет подвергаться химической реакции, катализируемой нормальной функцией организм, среди прочего, ферментами, присутствующими в желудке или в сыворотке крови, при этом указанная химическая реакция приводит к высвобождению соединения, как определено в данном документе. Таким образом, термин «пролекарство» относится к этим соединениям, которые *in vivo* превращаются в активный фармацевтический ингредиент.

[0164] Пролекарства производных бензофурана по изобретению могут иметь любую форму, подходящую для составителя рецептуры, например, сложные эфиры представляют собой неограничивающие распространенные формы пролекарств. Однако в данном случае пролекарство обязательно может существовать в форме, в которой ковалентная связь расщепляется под действием фермента, присутствующего в локусе-мишени. Например, ковалентная связь C-C может быть селективно расщеплена одним или несколькими ферментами в указанном локусе-мишени и, следовательно, можно использовать пролекарство в форме, отличной от легко гидролизуемого предшественника, среди прочего сложного эфира, амида и т.п. Эквивалент активного фармацевтического ингредиента в пролекарстве может иметь различные структуры, такие как аминокислотная или пептидная структура, алкильные цепи, фрагменты сахара и другие, как известно в данной области техники.

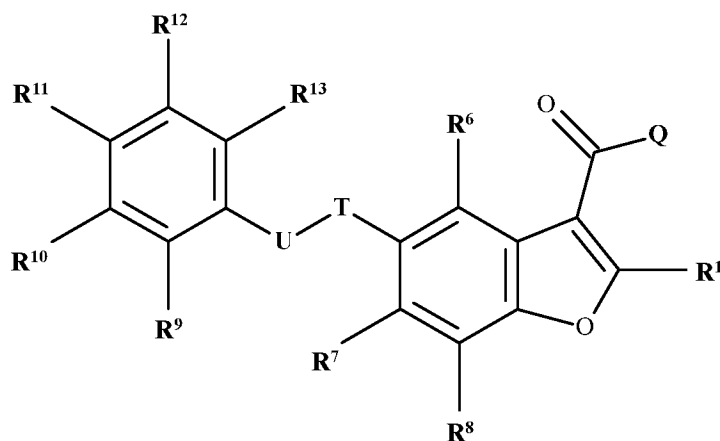
[0165] Для целей изобретения термин «терапевтически пригодное пролекарство» определяется в данном документе как «соединение, модифицированное таким образом, чтобы трансформироваться *in vivo* в терапевтически активную форму, путем одной или нескольких биологических трансформаций при контакте с тканями животного, млекопитающего или человека, которым вводили пролекарство, без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции и с достижением предполагаемого терапевтического результата».

[0166] Более конкретно, термин «пролекарство», используемый в данном документе, относится к неактивному или значительно менее активному производному соединения, такого как представленное описанными в данном документе структурными формулами, которое подвергается спонтанной или ферментативной трансформации в организме с целью высвобождения фармакологически активной формы соединения. Для всестороннего обзора дана ссылка на Rautio J. et al. ("Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10.1038/nrd2468).

[0167] Иллюстративные производные бензофурана по настоящему изобретению можно синтезировать в соответствии с общими методиками синтеза, описанными ниже и проиллюстрированными на схемах, которые идут далее. Поскольку схемы представляют собой иллюстрации, изобретение не следует рассматривать как ограниченное конкретной химической реакцией и конкретными условиями, описанными в схемах и примерах. Различные исходные материалы, используемые на схемах, являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Переменные обозначены в данном документе и понятны специалистам в данной области техники.

[0168] Предпочтительные варианты осуществления изобретения обобщены в пп. 1-42 далее в данном документе:

1. Соединение формулы (I), его стереоизомерная форма, физиологически приемлемая соль, сольват и/или полиморф



(I)

- 5 предпочтительно соединение формулы (I), его стереоизомерная форма, физиологически приемлемая соль, сольват и/или полиморф для лечения боли,

где

R¹ представляет -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R^W, -OR^W, -OC(=O)R^W, -NR^WR^X, -NR^WC(=O)R^X, -SR^W, -S(=O)R^W, -S(=O)₂R^W, -C(=O)R^W, -C(=O)OR^W или -C(=O)NR^WR^X;

- 10 **Q** представляет -OR² или -NR³R⁴;

R² представляет -R^Y;

R³ представляет -OH или -R^Y;

R⁴ представляет -R^Y или -S(=O)₂R^Y;

- 15 или **R³** и **R⁴** вместе образуют 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный;

T представляет -O- и **U** представляет -CR⁵R^{5'}-; или **T** представляет -CR⁵R^{5'}- и **U** представляет -O-;

R⁵ и **R^{5'}** независимо друг от друга представляет -R^Y;

- 20 или при условии, что **T** представляет -O- и **U** представляет -CR⁵R^{5'}-, альтернативно **R⁵** и **R⁹** вместе образуют 4-8-членный карбоцикл, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный; или 4-8-членный гетероцикл, насыщенный или ненасыщенный, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, незамещенный или моно- или полизамещенный;

- 25 **R⁶**, **R⁷** и **R⁸** независимо один от другого представляет -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -SF₅, -R^W, -OR^W, -OC(=O)R^W, -NR^WR^X, -NR^WC(=O)R^X, -SR^W, -S(=O)R^W, -S(=O)₂R^W, -C(=O)R^W, -C(=O)OR^W или -C(=O)NR^WR^X;

R⁹, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** независимо друг от друга представляют -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO, -NO₂, =O, =S, -SF₅, -R^Y, -OR^Y, -OC(=O)R^Y, -NR^YR^Z, -NR^YC(=O)R^Z, -SR^Y, -S(=O)R^Y, -S(=O)₂R^Y, -C(=O)R^Y, -C(=O)OR^Y или -C(=O)NR^YR^Z;

где

- 30 **R^W** и **R^X** независимо друг от друга в каждом случае независимо представляют

-H;

-C₁-C₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

-C₁-C₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или
 полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-
 алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный,
 незамещенный, моно- или полизамещенный; или

3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или
 полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -
 C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный,
 незамещенный, моно- или полизамещенный;

R^Y и **R^Z** независимо друг от друга в каждом случае независимо представляют

-H;

-C₁-C₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

-C₁-C₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или
 полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-
 алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный,
 незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или
 полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -
 C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный,
 незамещенный, моно- или полизамещенный;

6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный
 арил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае
 насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-
 членный гетероарил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в
 каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

и где «моно- или полизамещенный» в каждом случае независимо означает замещенный одним или
 более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁₋₆-алкила, -CF₃,

-CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-
 NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкила)-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-
 алкилен-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-OH, -C(=O)-OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-
 C(=O)-OC₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₆-
 алкил), -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-N(C₁₋₆-
 алкил)₂, -C(=O)-NH(OH), -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-NH(OH), -OH, -C₁₋₆-алкилен-OH, =O, -OCF₃, -OCF₂H, -
 OCFH₂, -OCF₂Cl, -OCFCl₂, -O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила,
 -O-C₁₋₆-алкилен-NH₂, -O-C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -O-C(=O)-C₁₋₆-
 алкила, -C₁₋₆-алкилен-O-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -O-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-O-C(=O)-O-C₁₋₆-
 алкила, -O-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-O-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -O-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-
 алкилен-O-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -O-S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-O-S(=O)₂-NH₂, -O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-
 алкил), -C₁₋₆-алкилен-O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-
 алкил)₂, -NH₂, -NO, -NO₂, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-

алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -NH-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -NH-C(=O)-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -NH-S(=O)₂OH, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂OH, -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -NH-S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-NH₂, -NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -NH-S(=O)₂N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂N(C₁₋₆-алкил)₂, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-OH, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-OH, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -SH, =S, -SF₅, -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, -S-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S-C₁₋₆-алкила, -S(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)-C₁₋₆-алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -S(=O)₂-OH, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-OH, -S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-NH₂, -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, 3-14-членного циклоалкила, -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный циклоалкил), 3-14-членного гетероциклоалкила, -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил), -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 5-14-членного гетероарила, -C₁₋₆-алкилен-(5-14-членный гетероарил), -O-(3-14-членный циклоалкил), -O-(3-14-членный гетероциклоалкил), -O-фенила, -O-(5-14-членный гетероарил), -C(=O)-(3-14-членный циклоалкил), -C(=O)-(3-14-членный гетероциклоалкил), -C(=O)-фенила, -C(=O)-(5-14-членный гетероарил), -S(=O)₂-(3-14-членный циклоалкил), -S(=O)₂-(3-14-членный гетероциклоалкил), -S(=O)₂-фенила, -S(=O)₂-(5-14-членный гетероарил).

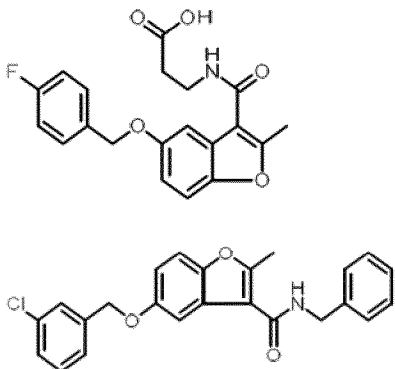
2. Соединение как таковое или для применения в соответствии с п. 1, где

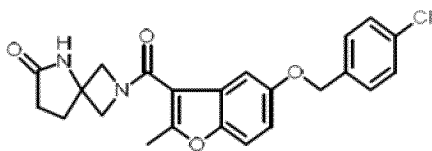
30 **Q** представляет -NR³R⁴;

T представляет -O- и **U** представляет -CR⁵R^{5'}-;

по меньшей мере один из **R**⁹, **R**¹⁰, **R**¹¹, **R**¹² и **R**¹³ не представляет -H; и

при условии, что следующие соединения исключены:





3. Соединение как таковое или для применения в соответствии с п. 1 или 2, где **T** представляет -O- и **U** представляет -CR⁵R^{5'}.
4. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из пп. 1-3, где **Q** представляет -NR³R⁴.
- 5
5. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из пп. 1-3, где **Q** представляет -OR².
6. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**¹ представляет
- 10 -H, -F, -Cl, -Br, -I;
- C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; -O-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- C(=O)C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- C(=O)OC₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 15 -C(=O)NHC₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- S(=O)C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- C₁₋₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или
- 20 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁₋₆-алкилен- или -C₁₋₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
7. Соединение как таковое или для применения в соответствии с предыдущими пунктами, где **R**¹ представляет -H, -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкил, -O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFC₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)C₁₋₆-алкил, -C(=O)OC₁₋₆-алкил, -C(=O)NHC₁₋₆-алкил, -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)-C₁₋₆-алкил, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, -O-C₁₋₆-алкил, незамещенный -циклопропил, незамещенный циклобутил, незамещенный циклопентил или незамещенный циклогексил.
- 30
8. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**¹ представляет -H, -C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкил, -CHF₂, -CF₃ или -циклопентил, незамещенный.
9. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**² представляет
- 35 -H;
- C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- C₁₋₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или

- полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или
- 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
10. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^2 представляет $-H$, $-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- O - C_{1-6} -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFC_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_2H , $-C_{1-6}$ -алкилен- CFH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 или $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил)- C_{1-6} -алкилен- CF_3 .
11. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^2 представляет $-H$ или $-C_{1-6}$ -алкил.
12. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^3 представляет
- $-H$;
- $-OH$;
- $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или
- $-C_{1-6}$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
13. Соединение как таковое или для применения по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет $-H$, $-OH$, $-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- OH , $-C_{1-6}$ -алкилен- O - C_{1-6} -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFC_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_2H , $-C_{1-6}$ -алкилен- CFH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен- $NH-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 или $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил)- C_{1-6} -алкилен- CF_3 .
14. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^3 представляет $-H$, $-OH$ или $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный, ненасыщенный или монозамещенный $-OH$.
15. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^4 представляет
- $-H$;
- $-S(=O)C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- $-S(=O)_2C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- $-C_{1-6}$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил

необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

16. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^4 представляет

- $S(=O)_2C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , -OH, =O, $-OC_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен-OH, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $C(=O)O-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен-NH- C_{1-6} -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен-NH- C_{1-6} -алкилен- CF_3 , $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C(=O)N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}$ -алкила, -фенила, $-C_{1-6}$ -алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

- $S(=O)_2(3-14)$ -членный циклоалкил, где указанный 3-14-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , -OH, =O, $-OC_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен-OH, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $C(=O)O-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен-NH- C_{1-6} -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен-NH- C_{1-6} -алкилен- CF_3 , $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C(=O)N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}$ -алкила, -фенила, $-C_{1-6}$ -алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

$-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , -OH, =O, $-OC_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен-OH, $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-N(C_{1-6}$ -алкил) $C(=O)O-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен- $NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ -алкилен-NH- C_{1-6} -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ -алкилен-NH- C_{1-6} -алкилен- CF_3 , $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}$ -алкил), $-C(=O)N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-S(=O)_2C_{1-6}$ -алкила, -фенила, $-C_{1-6}$ -алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

-3-14-членный циклоалкил или $-C_{1-6}$ -алкилен-(3-14-членный циклоалкил), где $-C_{1-6}$ -алкилен- является незамещенным или монозамещенным -OH, где указанный 3-14-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила, в каждом случае насыщенного или ненасыщенного, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен- CF_3 , -OH, =O, $-OC_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкилен-OH,

5 -C₁₋₆-алкилен-О-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)ОН, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

3-14-членный гетероциклоалкил или -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -ОН, где указанный 3-14-членный гетероциклоалкил в каждом случае выбран из группы, состоящей из азепана, 1,4-оксазепана, 1,4-оксазепана, азетана, азетидина, азиридина, азокана, диазепана, диоксана, диоксолана, дитиана, дитиолана, имидазолидина, изотиазолидина, изоксалидина, морфолина, оксазолидина, оксепана, оксетана, оксирана, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидина, хинуклидина, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, тетрагидротииопирана, тиазолидина, тьетана, тирана, тиолана, тиоморфолина, индолина, дигидробензофурана, дигидробензотиофена, 1,1-диоксотиациклогексана, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2-оксаспиро[3.3]гептана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 8-азабицикло[3.2.1]оксана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, гексагидро-1Н-пирролизина, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола и октагидропирроло[1,2-а]пиразина; в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -ОН, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-ОН, -C₁₋₆-алкилен-О-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)ОН, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

-фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -ОН, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-ОН, -C₁₋₆-алкилен-О-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)ОН, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного;

5-14-членный гетероарил или -C₁₋₆-алкилен-(5-14-членный гетероарил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -ОН, где указанный 5-14-членный гетероарил в каждом случае выбран из группы, состоящей из бензимидазола, бензизоксазола, бензоазола, бензодиоксила, бензофурана, бензотиадиазола, бензотиазола, бензотиофена, карбазола, циннолина, дибензофурана, фурана, фуразана, имидазола, имидазопиридина, индазола, индола, индолизина, изобензофурана, изоиндола, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, оксиндола,

- фталазина, пурина, пиазина, пиазола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, хиначолина, хинолина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазина, триазола и [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидина; в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -OH, =O, -OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 3-14-членного гетероциклоалкила, насыщенного или ненасыщенного, незамещенного; и 5-14-членного гетероарила, незамещенного.
17. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R⁴** представляет
- H;
- S(=O)₂C₁₋₆-алкил, насыщенный, ненасыщенный, монозамещенный или полизамещенный -F;
- S(=O)₂(3-14-членный циклоалкил), насыщенный, незамещенный;
- C₁₋₆-алкил, насыщенный, незамещенный, монозамещенный или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -OH, -OC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -фенила, незамещенного;
- 3-14-членный циклоалкил или -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный циклоалкил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -OH, где указанный 3-14-членный циклоалкил является насыщенным, незамещенным, монозамещенным или дизамещенным заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -OH, -OC₁₋₆-алкила, -NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила;
- 3-14-членный гетероциклоалкил или -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -OH, где указанный 3-14-членный гетероциклоалкил в каждом случае выбран из азетана, 1,4-оксазепана, пирролидина, пиперидина, азепана, диазепана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксетана, морфолина, пиперазина, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола, октагидропирроло[1,2-а]пиазина, 8-азабицикло[3.2.1]октана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, хинуклидина, гексагидро-1Н-пирролизина, 2-оксаспиро[3.3]гептана, 2-азаспиро[3.3]гептана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 1,1-диоксотиациклогексана, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -OH, =O, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, оксетанила, пиримидинила, -C₁₋₆-алкиленфенила;
- незамещенный -фенил;
- 5-14-членный гетероарил или -C₁₋₆-алкилен-(5-14-членный гетероарил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -OH, где указанный 5-14-членный гетероарил в каждом случае выбран из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиазина, пиазола, изоксазола, триазола и [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидина, в каждом случае незамещенного, монозамещенного или

дизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ -алкила, $-OH$.

18. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^3 и R^4 вместе образуют 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный.
19. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^3 и R^4 вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, морфолина и пиперазина, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, незамещенного -пиридила и незамещенного 1,2,4-оксадиазола или монозамещенного $-C_{1-6}$ -алкилом.
20. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^3 и R^4 вместе образуют
- пирролидиновое кольцо, незамещенное или монозамещенное $-N(CH_3)_2$;
- пиперидиновое кольцо, незамещенное или монозамещенное заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила и 1,2,4-оксадиазола, незамещенного или монозамещенного $-C_{1-6}$ -алкилом;
- морфолиновое кольцо, незамещенное; или
- пиперазиновое кольцо, незамещенное или N-замещенное заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ -алкила и -пиридила, незамещенного.
21. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^5 и $R^{5'}$ независимо друг от друга представляют
- $-H$;
- $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- $-C_{1-6}$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_{1-6}$ -алкилен- или $-C_{1-6}$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
22. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^5 и $R^{5'}$ независимо друг от друга представляют $-H$, $-C_{1-6}$ -алкил или $-C_{1-6}$ -алкилен- $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$.
23. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^5 и R^9 вместе образуют 5-6-членный карбоцикл, незамещенный; или R^5 и R^9 вместе образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом O, незамещенный.
24. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^6 , R^7 и R^8 независимо друг от друга представляют
- $-H$;
- $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-SF_5$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$;
- $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- $-O-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
- $-NHC_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

- N(C₁₋₆-алкил)₂, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 -C(=O)OC₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 -OC(=O)C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 -C₁₋₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 5 25. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**⁶, **R**⁷ и **R**⁸ независимо друг от друга представляют
- H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -SF₅, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂,
 -C₁₋₆-алкил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,
 -O-C₁₋₆-алкил, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F,
- 10 -NHC₁₋₆-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ и -C(=O)NH₂;
- N(C₁₋₆-алкил)₂, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ и -C(=O)NH₂;
- 15 -C(=O)OC₁₋₆-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ и -C(=O)NH₂;
- OC(=O)C₁₋₆-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ и -C(=O)NH₂; или
- 20 -C₁₋₆-гетероалкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ и -C(=O)NH₂.
- 25 26. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**⁶ представляет -H, -F, -Cl, -CN или -C₁₋₆-алкил.
27. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**⁶ не представляет -H.
28. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**⁷ представляет -H, -F, -Cl, -CN или -C₁₋₆-алкил.
- 30 29. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**⁷ не представляет -H.
30. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**⁸ представляет -H, -F, -Cl, -CN или -C₁₋₆-алкил.
- 35 31. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где **R**⁸ не представляет -H.
32. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где
- (i) каждый **R**⁶, **R**⁷ и **R**⁸ представляет -H;
- (ii) два из **R**⁶, **R**⁷ и **R**⁸ представляют -H и другой из **R**⁶, **R**⁷ и **R**⁸ представляет -F, -Cl, -CN или -CH₃;
- 40 (iii) один из **R**⁶, **R**⁷ и **R**⁸ представляет -H и другой из **R**⁶, **R**⁷ и **R**⁸ независимо друг от друга представляет -F, -Cl, -CN или -CH₃.

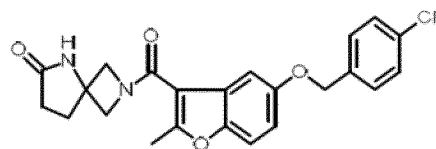
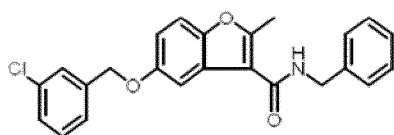
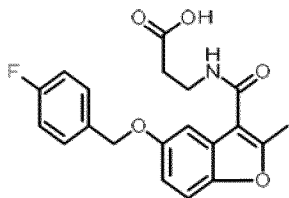
33. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо друг от друга представляют
- H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C(=O)OH, -NH₂, -NO₂, -OH, =O, -SF₅;
 - C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 - 5 -C(=O)O-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 - NHC₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 - N(C₁₋₆-алкил)₂, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 - O-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 - S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 - 10 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или
 - 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или
 - 15 полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
34. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо друг от друга представляют
- 20 -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂ или -N(CH₃)₂;
 - C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный
 - заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-
 - алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -
 - 25 OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
 - C₁₋₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный
 - заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-
 - алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -
 - OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
 - 30 -OC₁₋₆-алкил, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от друга
 - выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH,
 - =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂
 - и -C(=O)NH₂;
 - O(C=O)C₁₋₆-алкил, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от
 - 35 друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила,
 - OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂,
 - C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
 - C(=O)OC₁₋₆-алкил, незамещенный, моно- или полизамещенный заместителями, независимо друг от
 - друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила,
 - 40 -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂,
 - C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
 - 3-14-членный циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила,

- циклопентила, циклогексила и циклопентила; в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂;
- 5 3-14-Членный гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из азепана, 1,4-оксазепана, азетана, азетидина, азиридина, азокана, диазепана, диоксана, диоксолана, дитиана, дитиолана, имидазолидина, изотиазолидина, изоксалидина, морфолина, оксазолидина, оксепана, оксетана, оксирана, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидина, хинуклидина, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, тетрагидротииопирана, тиазолидина, титана, тирана, тиолана, тиоморфолина, индолина,
- 10 дигидробензофурана, дигидробензотиофена, 1,1-диоксотиациклогексана, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2-оксаспиро[3.3]гептана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 8-азабицикло[3.2.1]октана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, гексагидро-1H-пирролизина, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола и октагидропирроло[1,2-а]пиазина, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-
- 15 алкила, C₂₋₆-алкенила, -C₂₋₆-алкинила, -OH, =O, -SH, =S, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, SF₅, -NO₂, -C(=O)OH, -NH₂, C(=O)CHF₂ и -C(=O)NH₂.
35. Соединение как таковое или для применения по любому из предыдущих пунктов, где **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** независимо друг от друга представляют -H, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, -C₁₋₆-алкил, -CHF₂, -CF₃, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)-O-C₁₋₆-
- 20 алкил, -C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -OC₁₋₆-алкил, -OCF₃, -O-C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, -азетидин, -C₁₋₆-алкилен-О-тетрагидропиран или -пиперазин, замещенный -C₁₋₆-алкилом.
36. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где
- (i) **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляет -H;
- 25 (ii) четыре из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют -H и другие два из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют заместитель, отличный от -H; или
- (iii) три из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляют -H и другой из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** представляет заместитель, отличный от -H.
37. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов,
- 30 которое выбрано из группы, состоящей из Соед. 001-Соед. 308, как упоминалось выше, и их физиологически приемлемых солей.
38. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, при этом боль выбрана из ноцицептивной боли, воспалительной боли и невропатической боли.
39. Соединение как таковое или для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, при
- 35 этом боль представляет собой послеоперационную боль.
40. Соединение формулы (I), его стереоизомерная форма, физиологически приемлемая соль, сольват и/или полиморф, как определено в любом из предыдущих пунктов, где
- (a) **Q** представляет -OR²; и
- (a-1) **R¹** представляет -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃; и/или
- 40 (a-2) по меньшей мере один из **R⁵** и **R^{5'}** не представляет -H; и по меньшей мере один из **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** и **R¹³** не представляет -H; и/или
- (a-3) **R⁸** не представляет -H;

или

(b) Q представляет $-NR^3R^4$; и(b-1) R^1 представляет $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$; и/или(b-2) по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет $-H$; и при условии, что следующие соединения исключены:

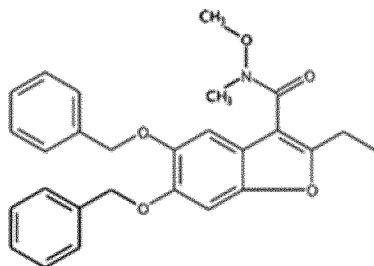
5



; и/или

(b-3) по меньшей мере один из R^5 и $R^{5'}$ не представляет $-H$; и/или(b-4) по меньшей мере один из R^6 , R^7 и R^8 не представляет $-H$; с условием, что следующее соединение исключено:

10



; и/или

(b-5) R^3 представляет $-H$; и по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет $-H$; и R^4 представляет15 $-C_1-C_6$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;20 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;25 3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-

, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-C_1-C_6$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

41. Соединение в соответствии с п. 40, где Q представляет $-NR^3R^4$ и при условии что по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} не представляет ни $-H$, ни $-F$, ни $-Cl$.

42. Фармацевтическая композиция или лекарственный препарат, содержащий соединение в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

ПРИМЕРЫ

[0169] Следующие примеры предназначены для цели иллюстрации изобретения и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения.

[0170] Иллюстративные соединения по настоящему изобретению можно синтезировать в соответствии с общими методиками синтеза, описанными ниже и проиллюстрированными на схемах, которые идут далее. Поскольку схемы представляют собой иллюстрации, изобретение не следует рассматривать как ограниченное конкретной химической реакцией и конкретными условиями, описанными в схемах и примерах. Различные исходные материалы, используемые на схемах, являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Переменные обозначены в данном документе и понятны специалистам в данной области техники.

[0171] Сокращения, используемые в данной заявке, особенно в схемах и примерах, являются следующими: AcOH - Уксусная кислота, ADDP - 1,1'-(Азодикарбонил)дипиперидид, водн. - Водный, COMU - (1-Циано-2-этокси-2-оксоэтилденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбония гексафторфосфат, DBU - 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, DCC - N,N'-дициклогексилкарбодимид, DCM - Дихлорметан, DEAD - Диэтилазодикарбоксилат, DEA - Диэтиламин, ДИПЭА - Диизопропилэтиламин, Диа. - Диастереомер, DIAD - Диизопропилазодикарбоксилат, DME - 1,2-Диметоксиэтан, ДМФА - N,N-Диметилформамид, ДМСО - Диметилсульфоксид, DTBAD - трет-Бутилазодикарбоксилат, EDCI - 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид, Эн. - Энантиомер, Et₂O - Диэтиловый эфир, EtOAc - Этилацетат, EtOH - Этанол, Экв. - Эквивалент, FA - Муравьиная кислота, FCC - Колоночная флэш-хроматография, ч - Час, HATU - O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, ВЭЖХ - Высокоэффективная жидкостная хроматография, ИПС - изопропиловый спирт, LG - Уходящая группа, MgSO₄ - Сульфат магния, мин. - Минута, Na₂SO₄ - Сульфат натрия, NBS - N-Бромсукцинимид, NMP - 1-Метил-2-пирролидинон, Pd(PPh₃)₄ - Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), Pd₂(dba)₃ - Трис(добензилиденацетон)дипалладий, PPh₃ - Трифенилфосфин, PS-DIEA - Диизопропилэтиламин на полистироле, PS-PPh₃ - Трифенилфосфин на полистироле, PyVop - Бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат, RP - обратная фаза, к.т. - комнатная температура, PC - Реакционная смесь, нас. - Насыщенный, SFC - Сверхкритическая хроматография, SPE - Твердофазная экстракция, TBAI - Тетрабутиламмония йодид, TEA - Триэтиламин, ТГФ - Тетрагидрофуран, ТФК - Трифторуксусная кислота.

[0172] Соединения, представляющие интерес, имеют структуру в соответствии с общей формулой (A), и все другие формулы, описанные в данном документе и их варианты осуществления, могут быть получены, как представлено на общей химической схеме 1.

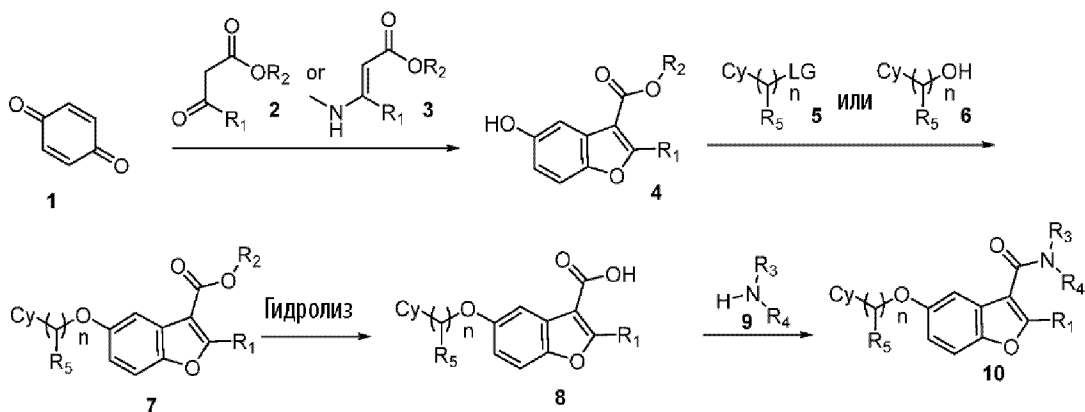


Схема 1: все R1, R2, R3, R4 и R5 являются такими, как описано для соединений по настоящему изобретению.

[0173] *para*-Бензохинон формулы 1 может быть сконденсирован с кетоэстером формулы 2 (коммерчески доступен или синтезирован по методикам, известным специалисту в данной области техники), где R₂ представляет собой сложноэфирную защитную группу (например, метил, этил, трет-Бу и тому подобное), в присутствии кислоты Льюиса (например, хлорид титана (IV), хлорид цинка (II) и тому подобное) в полярном растворителе (например, ДХМ, MeOH, EtOH и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, чтобы получить промежуточные соединения формулы 4. Более подробную информацию можно найти в следующих ссылках (*Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 4237-4244 и FR 1319594). Альтернативно, *para*-бензохинон формулы 1 может вступать в реакцию с енамином формулы 3 (коммерчески доступен или синтезирован по методикам, известным специалисту в данной области техники), в присутствии протонной кислоты (например, трифторуксусная кислота, *para*-толуолсульфоновая кислота и тому подобное) в полярном растворителе (например, ДХМ, MeOH, EtOH и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, чтобы получить промежуточные соединения формулы 4. Более подробную информацию можно найти в следующей ссылке (*J. Heterocyclic Chem.* 2006, 43, 873). Промежуточные соединения формулы 4 могут быть затем превращены в необходимые соединения формулы 7 посредством нуклеофильного замещения с использованием промежуточных соединений формулы 5 (коммерчески доступны или синтезированы), где LG представляет собой уходящую группу, в присутствии основания (например, ДИПЭА, DBU, триэтиламина, Cs₂CO₃ и тому подобного) в полярном растворителе (например, ацетонитриле, ДМФА, NMP и тому подобное), с хелатирующим агентом или без него (например, 18-краун-6, цис-анти-цис-дициклогексано-18-краун-6 и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C. Альтернативно, промежуточные соединения формулы 4 также могут вступать в реакцию с промежуточными соединениями формулы 6 (коммерчески доступны или синтезированы) в присутствии азодикарбоксилатного реагента (например, DEAD, DIAD, ADDP и тому подобное) и фосфина (например, трибутилфосфин, трифенилфосфин и тому подобное) в растворителе (например, ТГФ, толуол и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, чтобы получить необходимые соединения формулы 7. Сложноэфирные производные 7 затем могут быть превращены в необходимые соединения формулы 8 посредством стандартных реакций омыления. Необходимые соединения формулы 10 могут быть получены из производных кислоты формулы 8 по реакции с аминопроизводными формулы 9 (коммерчески доступны или синтезированы по методикам, известным в данной области, или как представлено в примерах ниже) в стандартных условиях пептидного сочетания (например, DCC, EDCI, HATU, PyBop и тому подобное) в полярном апротонном растворителе (например, ДХМ, ДМФА и тому подобное). Альтернативно, производные карбоновой кислоты формулы 8 могут быть превращены в производные хлорангида по методикам, известным специалистам в данной области техники или как

представлено в примерах ниже, а затем вступить в реакцию с аминами формулы 9, чтобы получить необходимые соединения формулы 10 по методикам, известным специалистам в данной области техники или как представлено в примерах ниже.

[0174] В более конкретном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы, как представлено на схеме 2.

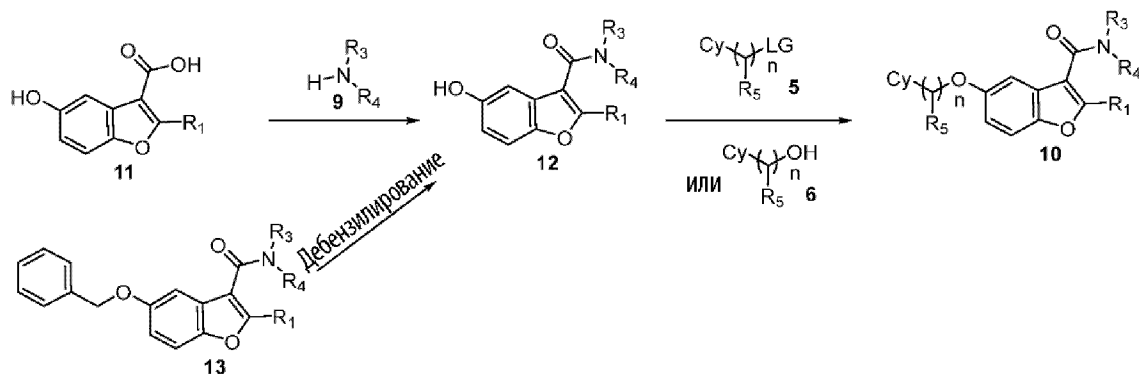


Схема 2: все R1, R2, R3, R4 и R5 являются такими, как описано для соединений по настоящему изобретению.

[0175] Производные 5-гидроксибензофуран-3-карбоновой кислоты 11 (коммерчески доступны или синтезированы по методикам, известным в данной области техники или как представлено в примерах ниже) могут вступать в реакцию с аминопроизводными формулы 9 (коммерчески доступны или синтезированы по методикам, известным в данной области техники или как представлено в примерах ниже) в стандартных условиях пептидного сочетания (например, DCC, EDCI, HATU, PyBop и тому подобное) в полярном апротонном растворителе (например, ДХМ, ДМФА и тому подобное), чтобы получить промежуточные соединения формулы 12. Альтернативно, соединения формулы 13 (синтезированы, как описано на схеме 1) могут быть превращены в промежуточные соединения формулы 12 посредством реакций гидрогенирования с восстанавливающим агентом (например, газообразный водород, формиат аммония, циклогексадиен и тому подобное) с использованием катализатора (более предпочтительно Pd или Pt) в растворителе (например, ТГФ, EtOH и тому подобное). Промежуточные соединения формулы 12 могут быть затем превращены в необходимые соединения формулы 10 посредством нуклеофильного замещения с использованием промежуточных соединений формулы 5 (коммерчески доступны или синтезированы), где LG представляет собой уходящую группу, в присутствии основания (например, ДИПЭА, DBU, триэтиламина, Cs₂CO₃ и тому подобного) в полярном растворителе (например, ацетонитриле, ДМФА, NMP и тому подобное), с хелатирующим агентом или без него (например, 18-краун-6, цис-анти-цис-дициклогексано-18-краун-6 и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C. Альтернативно, соединения формулы 12 также могут вступать в реакцию с промежуточными соединениями формулы 6 (коммерчески доступны или синтезированы) в присутствии азодикарбоксилатного реагента (например, DEAD, ADDP, DIAD, трет-бутилазодикарбоксилат и тому подобное) и фосфина (например, трибутилфосфин, трифенилфосфин и тому подобное) в растворителе (например, ТГФ, толуол и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, чтобы получить необходимые соединения формулы 10.

[0176] В более конкретном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы, как представлено на схеме 3.

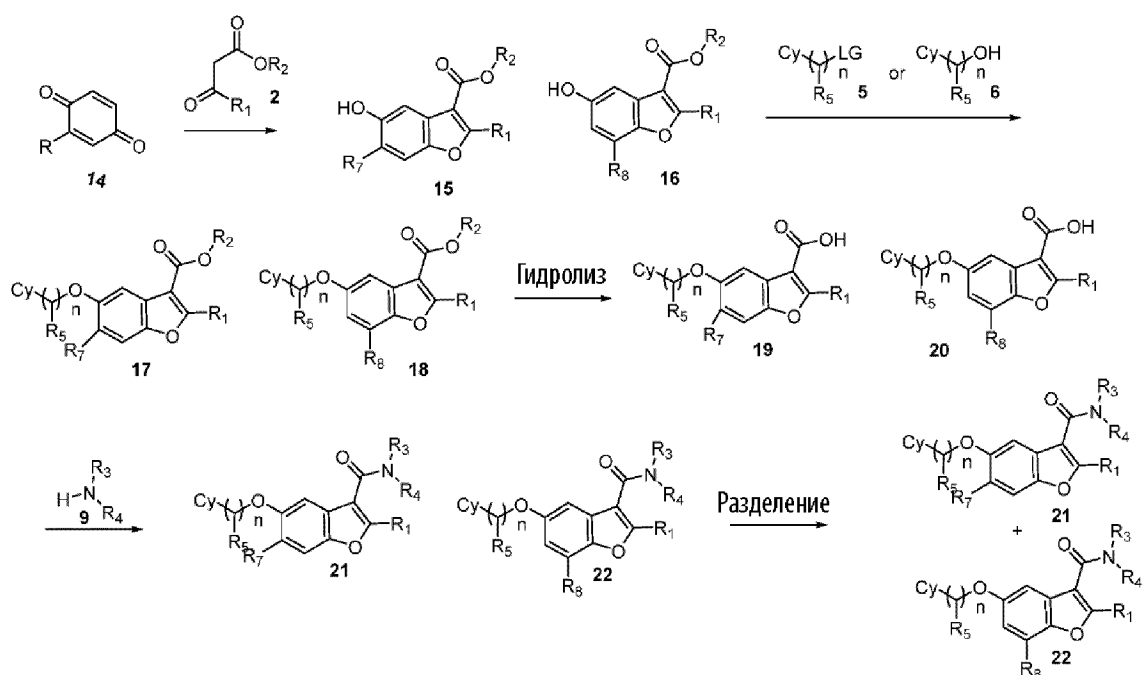
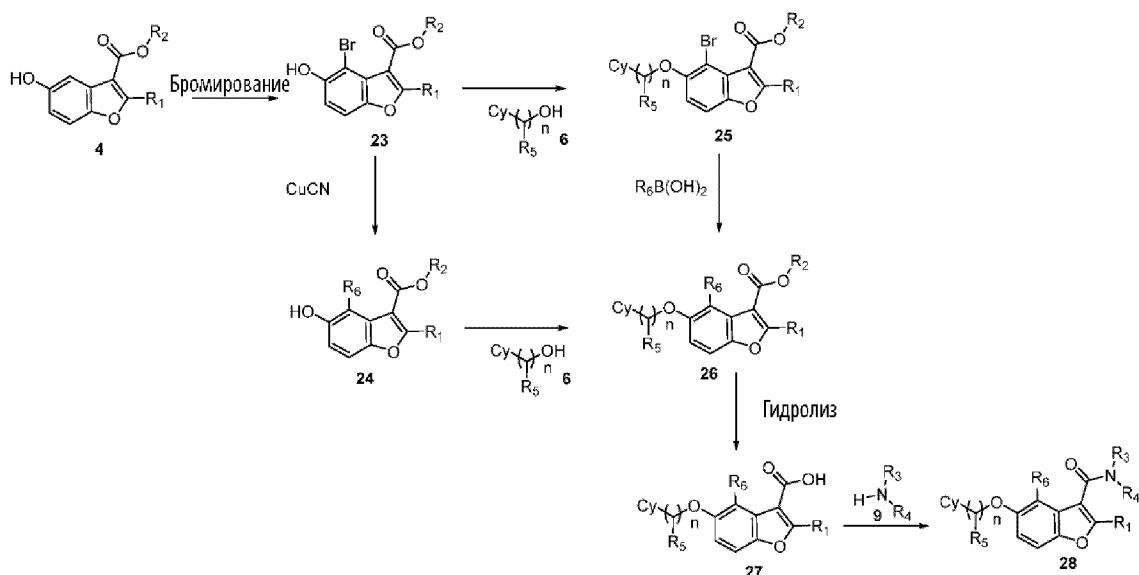


Схема 3: все R1, R2, R3, R4, R5, R7 и R8 являются такими, как описано для соединений по настоящему изобретению.

- [0177] Замещенные производные *para*-бензохинона формулы **14** может быть сконденсирован с кетоэстером формулы **2** (коммерчески доступен или синтезирован по методикам, известным специалистам в данной области техники), где R₂ представляет собой сложноэфирную защитную группу (например, метил, этил, трет-Бу и тому подобное), в присутствии кислоты Льюиса (например, хлорид титана (IV), хлорид цинка (II) и тому подобное) в полярном растворителе (например, ДХМ, MeOH, EtOH и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, чтобы получить смесь замещенных промежуточных соединений формулы **15** и **16**.
- Более подробную информацию можно найти в следующих ссылках (*Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 4237-4244 и FR 1319594). Промежуточные соединения формулы **15** и/или **16** могут быть затем превращены в необходимые соединения формулы **17** и/или **18** посредством нуклеофильного замещения с использованием промежуточных соединений формулы **5** (коммерчески доступны или синтезированы), где LG представляет собой уходящую группу, в присутствии основания (например, ДИПЭА, DBU, триэтиламина, Cs₂CO₃ и тому подобного) в полярном растворителе (например, ацетонитриле, ДМФА, NMP и тому подобное), с хелатирующим агентом или без него (например, 18-краун-6, цис-анти-цис-дициклогексано-18-краун-6 и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C. Альтернативно, промежуточные соединения формулы **15** и/или **16** также могут вступать в реакцию с промежуточными соединениями формулы **6** (коммерчески доступны или синтезированы) в присутствии азодикарбоксилатного реагента (например, DEAD, DIAD, ADDP и тому подобное) и фосфина (например, трибутилфосфин, трифенилфосфин и тому подобное) в растворителе (например, ТГФ, толуол и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, чтобы получить необходимые соединения формулы **17** и/или **18**. Сложноэфирные производные **17** и/или **18** затем могут быть превращены в необходимую карбоновую кислоту формулы **19** и/или **20** посредством стандартных реакций омыления. Необходимые соединения формулы **21** и/или **22** могут быть получены из производных кислоты формулы **19** и/или **20** по реакции с аминопроизводными формулы **9** (коммерчески доступны или синтезированы по методикам, известным в данной области, или как представлено в примерах ниже) в стандартных условиях пептидного сочетания (например, DCC, EDCI, HATU, PyBop и тому подобное) в полярном апротонном растворителе (например, ДХМ, ДМФА и тому подобное). Смесь соединений **21** и **22**

может быть разделена (например, силикагель, ВЭЖХ, SFC или препаративная СFC), чтобы получить желаемые соединения формулы 21 или 22.

[0178] В более конкретном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы, как представлено на схеме 4.



5
Схема 4: все R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ и R₈ являются такими, как описано для соединений по настоящему изобретению.

[0179] Промежуточные соединения формулы 4 можно галогенировать пригодным галогенирующим агентом (например, бром, N-бромсукцинимид и тому подобное) в растворителе (например, хлороформ, вода и тому подобное), чтобы получить необходимые промежуточные соединения 23. Необходимые соединения формулы 26 могут быть получены по реакции типа Ульмана с CuCN с последующей реакцией типа Мицунобу с промежуточными соединениями формулы 6 (коммерчески доступны или синтезированы). Альтернативно, необходимые соединения формулы 26 могут быть получены по реакции типа Мицунобу с промежуточными соединениями формулы 6 (коммерчески доступны или синтезированы) с последующей реакцией Судзуки.

10
15
Сложноэфирные производные 26 затем могут быть превращены в необходимые соединения формулы 27 посредством стандартных реакций омыления. Необходимые соединения формулы 28 могут быть получены из производных кислоты формулы 27 по реакции с аминопроизводными формулы 9 (коммерчески доступны или синтезированы по методикам, известным в данной области, или как представлено в примерах ниже) в стандартных условиях пептидного сочетания (например, DCC, EDCI, HATU, PyBop и тому подобное) в полярном апротонном растворителе (например, ДХМ, ДМФА и тому подобное).

[0180] В более конкретном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы, как представлено на схеме 5.

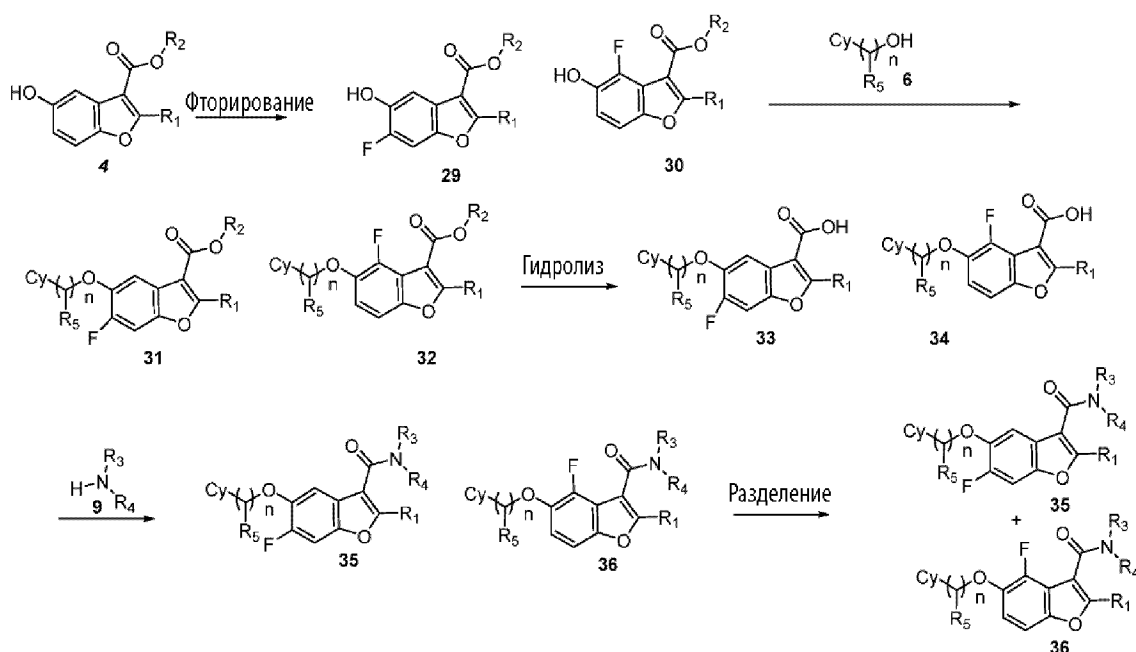
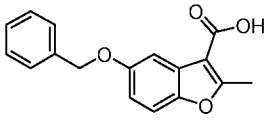
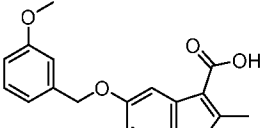
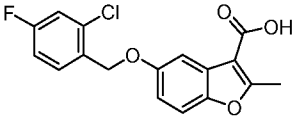
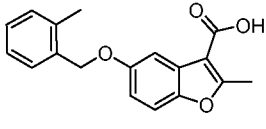
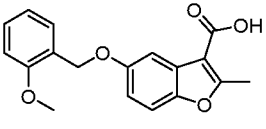
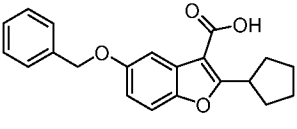
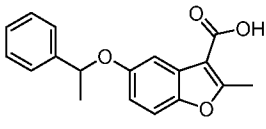
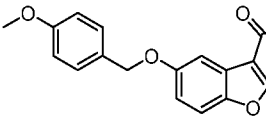
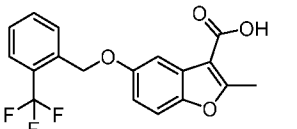
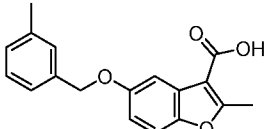
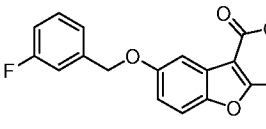
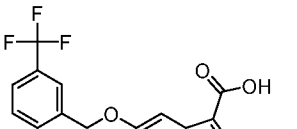
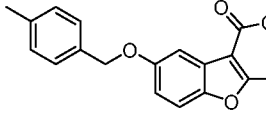
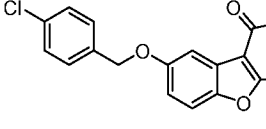
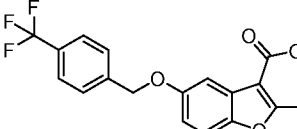
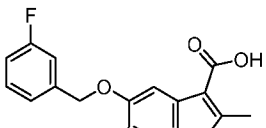
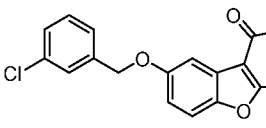
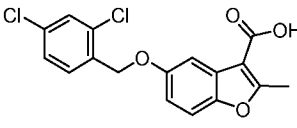
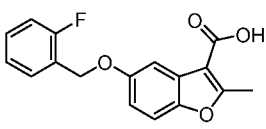
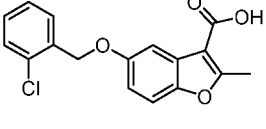
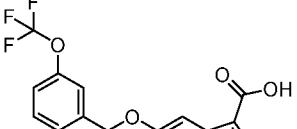
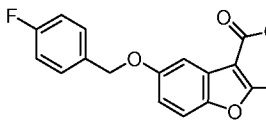
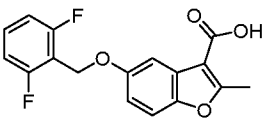
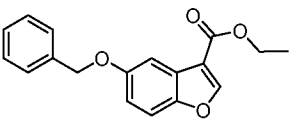


Схема 5: все R1, R2, R3 и R4 являются такими, как описано для соединений по настоящему изобретению.

[0181] Промежуточные соединения формулы 4 можно галогенировать пригодным галогенирующим агентом (например, Select fluog и тому подобное) в растворителе (например, хлороформ, ацетонитрил и тому подобное), чтобы получить необходимые промежуточные соединения 29 и 30. Промежуточные соединения формулы 29 и/или 30 могут вступать в реакцию с промежуточными соединениями формулы 6 (коммерчески доступны или синтезированы) в присутствии азодикарбоксилатного реагента (например, DEAD, DIAD, ADDP и тому подобное) и фосфина (например, трифенилфосфин и тому подобное) в растворителе (например, ТГФ, толуол и тому подобное) при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, чтобы получить желаемые соединения формулы 31 и/или 32. Сложноэфирные производные 31 и/или 32 затем могут быть превращены в соответствующую карбоновую кислоту формулы 33 и/или 34 посредством стандартных реакций омыления. Необходимые соединения формулы 35 и/или 36 могут быть получены из производных кислоты формулы 33 и/или 34 по реакции с аминопроизводными формулы 9 (коммерчески доступны или синтезированы по методикам, известным в данной области, или как представлено в примерах ниже) в стандартных условиях пептидного сочетания (например, DCC, EDCI, HATU, PyBop и тому подобное) в полярном апротонном растворителе (например, ДХМ, ДМФА и тому подобное). Смесь соединений 35 и 36 может быть разделена (например, силикагель, ВЭЖХ, SFC или препаративная CFC), чтобы получить желаемые соединения формулы 35 или 36.

[0182] ПРИМЕРЫ

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 001		Соед. 011		Соед. 021

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 002		Соед. 012		Соед. 022
	Соед. 003		Соед. 013		Соед. 023
	Соед. 004		Соед. 014		Соед. 024
	Соед. 005		Соед. 015		Соед. 025
	Соед. 006		Соед. 016		Соед. 026
	Соед. 007		Соед. 017		Соед. 027
	Соед. 008		Соед. 018		Соед. 28
	Соед. 009		Соед. 019		Соед. 029

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 010		Соед. 020		Соед. 030
	Соед. 031		Соед. 041		Соед. 051
	Соед. 032		Соед. 042		Соед. 052
	Соед. 033		Соед. 043		Соед. 053
	Соед. 034		Соед. 044		Соед. 054
	Соед. 035		Соед. 045		Соед. 055
	Соед. 036		Соед. 046		Соед. 056

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 037		Соед. 047		Соед. 057
	Соед. 038		Соед. 048		Соед. 058
	Соед. 039		Соед. 049		Соед. 059
	Соед. 040		Соед. 050		Соед. 060
	Соед. 061		Соед. 071		Соед. 081
	Соед. 062		Соед. 072		Соед. 082
	Соед. 063		Соед. 073		Соед. 083

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 064		Соед. 074		Соед. 084
	Соед. 065		Соед. 075		Соед. 085
	Соед. 066		Соед. 076		Соед. 086
	Соед. 067		Соед. 077		Соед. 087
	Соед. 068		Соед. 078		Соед. 088
	Соед. 069		Соед. 079		Соед. 089
	Соед. 070		Соед. 080		Соед. 090

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 091		Соед. 101		Соед. 111
	Соед. 092		Соед. 102		Соед. 112
	Соед. 093		Соед. 103		Соед. 113
	Соед. 094		Соед. 104		Соед. 114
	Соед. 095		Соед. 105		Соед. 115
	Соед. 096		Соед. 106		Соед. 116

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 097		Соед. 107		Соед. 117
	Соед. 098		Соед. 108		Соед. 118
	Соед. 099		Соед. 109		Соед. 119
	Соед. 100		Соед. 110		Соед. 120
	Соед. 121		Соед. 131		Соед. 141
	Соед. 122		Соед. 132		Соед. 142

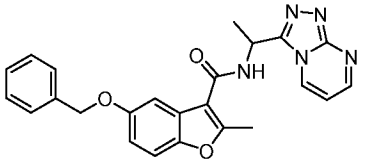
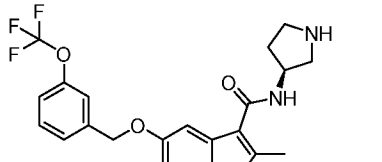
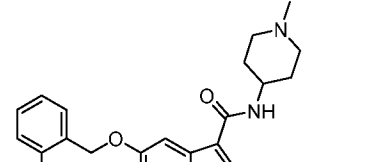
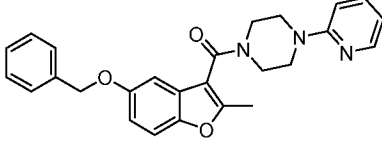
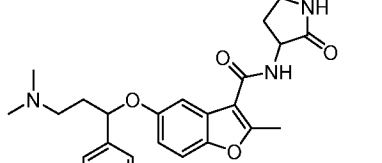
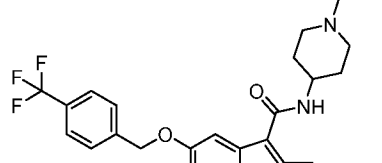
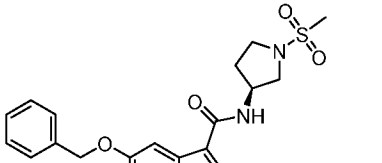
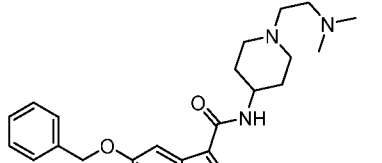
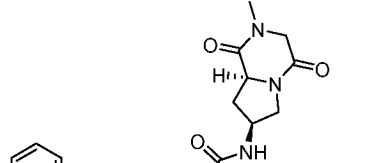
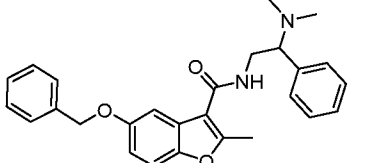
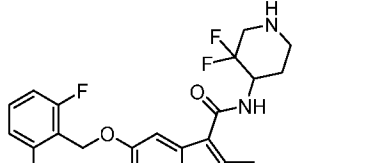
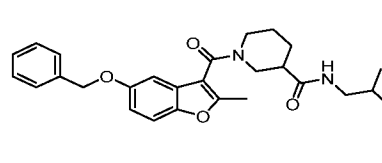
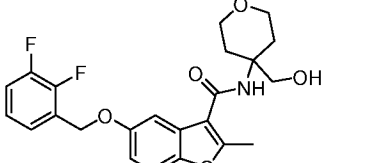
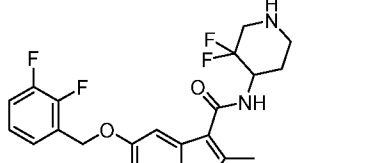
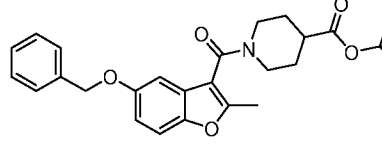
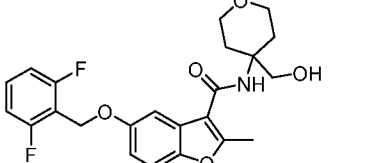
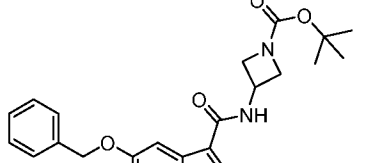
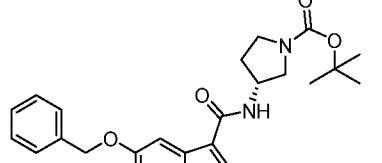
Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 123		Соед. 133		Соед. 143
	Соед. 124		Соед. 134		Соед. 144
	Соед. 125		Соед. 135		Соед. 145
	Соед. 126		Соед. 136		Соед. 146
	Соед. 127		Соед. 137		Соед. 147
	Соед. 128		Соед. 138		Соед. 148

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 129		Соед. 139		Соед. 149
	Соед. 130		Соед. 140		Соед. 150
	Соед. 151		Соед. 161		Соед. 171
	Соед. 152		Соед. 162		Соед. 172
	Соед. 153		Соед. 163		Соед. 173
	Соед. 154		Соед. 164		Соед. 174

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 155		Соед. 165		Соед. 175
	Соед. 156		Соед. 166		Соед. 176
	Соед. 157		Соед. 167		Соед. 177
	Соед. 158		Соед. 168		Соед. 178
	Соед. 159		Соед. 169		Соед. 179
	Соед. 160		Соед. 170		Соед. 180

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 181		Соед. 191		Соед. 201
	Соед. 182		Соед. 192		Соед. 202
	Соед. 183		Соед. 193		Соед. 203
	Соед. 184		Соед. 194		Соед. 204
	Соед. 185		Соед. 195		Соед. 205
	Соед. 186		Соед. 196		Соед. 206

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 187		Соед. 197		Соед. 207
	Соед. 188		Соед. 198		Соед. 208
	Соед. 189		Соед. 199		Соед. 209
	Соед. 190		Соед. 200		Соед. 210
	Соед. 211		Соед. 221		Соед. 231
	Соед. 212		Соед. 222		Соед. 232

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 213		Соед. 223		Соед. 233
	Соед. 214		Соед. 224		Соед. 234
	Соед. 215		Соед. 225		Соед. 235
	Соед. 216		Соед. 226		Соед. 236
	Соед. 217		Соед. 227		Соед. 237
	Соед. 218		Соед. 228		Соед. 238

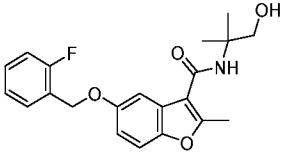
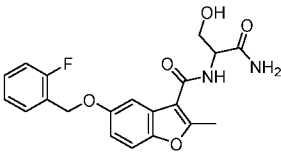
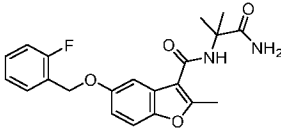
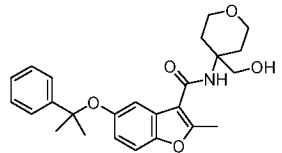
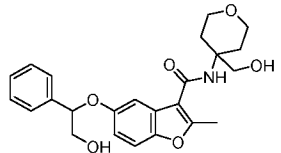
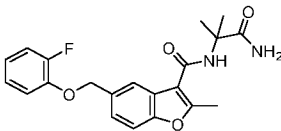
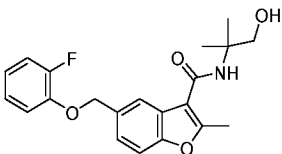
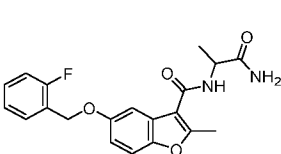
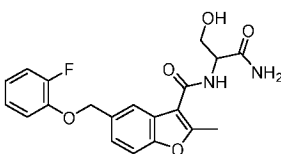
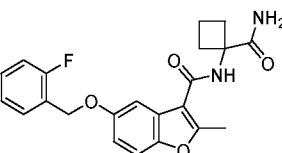
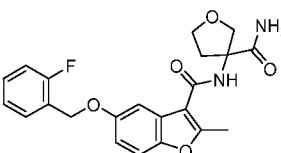
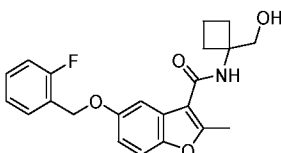
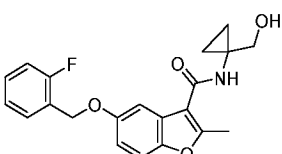
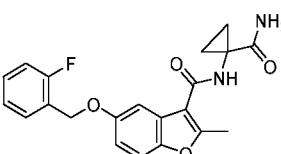
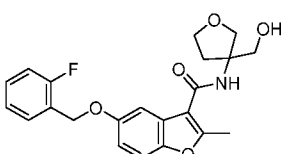
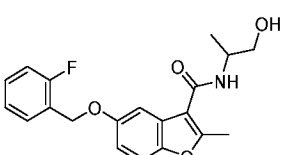
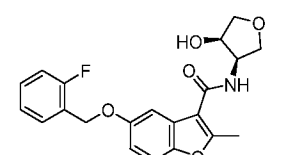
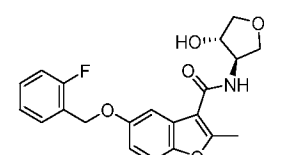
Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 219		Соед. 229		Соед. 239
	Соед. 220		Соед. 230		Соед. 240
	Соед. 241		Соед. 251		Соед. 261
	Соед. 242		Соед. 252		Соед. 262
	Соед. 243		Соед. 253		Соед. 263

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 244		Соед. 254		Соед. 264
	Соед. 245		Соед. 255		Соед. 265
	Соед. 246		Соед. 256		Соед. 266
	Соед. 247		Соед. 257		Соед. 267
	Соед. 248		Соед. 258		Соед. 268

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 249		Соед. 259		Соед. 269
	Соед. 250		Соед. 260		Соед. 270
	Соед. 271		Соед. 281		Соед. 291
	Соед. 272		Соед. 282		Соед. 292
	Соед. 273		Соед. 283		Соед. 293

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 274		Соед. 284		Соед. 294
	Соед. 275		Соед. 285		Соед. 295
	Соед. 276		Соед. 286		Соед. 296
	Соед. 277		Соед. 287		Соед. 297
	Соед. 278		Соед. 288		Соед. 298

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 279		Соед. 289		Соед. 299
	Соед. 280		Соед. 290		Соед. 300
	Соед. 301		Соед. 304		Соед. 307
	Соед. 302		Соед. 305		Соед. 308
	Соед. 303		Соед. 306		Соед. 309
	Соед. 310		Соед. 311		Соед. 312

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 313		Соед. 314		Соед. 315
	Соед. 316		Соед. 317		Соед. 318
	Соед. 319		Соед. 320		Соед. 321
	Соед. 322		Соед. 323		Соед. 324
	Соед. 325		Соед. 326		Соед. 327
	Соед. 328		Соед. 329		Соед. 330

Структура	КОД	Структура	КОД	Структура	КОД
	Соед. 331		Соед. 332		Соед. 333
	Соед. 334		Соед. 335		Соед. 336
	Соед. 337		Соед. 338		Соед. 339
	Соед. 340		Соед. 341		Соед. 342
	Соед. 343		Соед. 344		Соед. 345
	Соед. 346		Соед. 347		

[0183] Примеры, представленные выше, предназначены для цели иллюстрации данного изобретения и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие объем данного изобретения.

[0184] Часть А представляет получение соединений, тогда как Часть В представляет фармакологические примеры.

[0185] Часть А

[0186] Все исходные вещества, которые явно не описаны, были или коммерчески доступны (подробности поставщиков, таких как, например, Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, FluoroChem, MatrixScientific, Maybridge, Merck, Sigma и т.д. можно найти, например, в базе данных SciFinder®) или их синтез уже был точно описан в специализированной литературе (методические указания по проведению эксперимента можно найти, например, в базе данных Reaxys® или в базе данных SciFinder®, соответственно) или могут быть получены с использованием традиционных способов, известных в данной области техники.

[0187] Реакции, если необходимо, проводили в инертной атмосфере (в основном аргон или N₂). Количество эквивалентов реагентов и количества используемых растворителей, а также температуры и время реакций могут немного варьироваться для различных реакций, проводимых по аналогичным методикам. Методики исследования и очистки были адаптированы в соответствии с характеристическими свойствами каждого соединения и могут слегка варьироваться для аналогичных методик. Выходы полученных соединений не оптимизированы.

[0188] Указание «эквивалентов» («экв.», или «экв», или «эквив.») означает молярные эквиваленты, «КТ» или «к.т.» означает комнатную температуру T (23 ± 7 °C), «М» обозначает концентрацию в моль/л, «раств.» означает раствор, «конц.» означает концентрированный. Соотношения растворителей при смешивании обычно указаны в соотношении объем/объем.

[0189] Ключевую аналитическую характеристику проводили с помощью спектроскопии ¹H-NMR и/или масс-спектрометрии (МС, m/z для [M+H]⁺ и/или для [M-H]⁻) для всех иллюстративных соединений и некоторых промежуточных продуктов. В некоторых случаях, когда могут/будут образовываться региоизомеры и/или диастереомеры, в некоторых случаях осуществляли дополнительные аналитические методы, такие как, например, ¹³C ЯМР и ЯМР с NOE (ядерным эффектом Оверхаузера).

[0190] Используемое аналитическое оборудование представляло собой, например, для ЯМР анализа устройство BRUKER 400 МГц или BRUKER 500 МГц (программное обеспечение Topspin), альтернативно применяли BRUKER AVANCE 300 МГц и 400 МГц. Для анализа ЖХ/МС применяли, например, Agilent 1290 infinity, масс-детектор: 6150 SQD(ESI/APCI) или Agilent 1200 SERIES, масс-детектор: 6130 SQD(ESI/APCI) (программное обеспечение Chemstation). Аналитическую ВЭЖХ измеряли, например, на Waters (программное обеспечение Empower), Agilent-1200-ELSD (программное обеспечение Chemstation) или Agilent-1260 (программное обеспечение OpenLAB). Аналитическую SFC выполняли, например, на PIC solution (программное обеспечение: SFC PICLAB ONLINE), WATERS-X5 (программное обеспечение MASSLYNX) или WATERS-UPC2 (Empower).

[0191] Препаративную ВЭЖХ осуществляли, например, на Waters 2998 (программное обеспечение Empower) или YMC (программное обеспечение K-Prep). Препаративную SFC осуществляли, например, на Waters, SFC- 200 (программное обеспечение Chromscope или Super chrome), Waters, SFC-80 (Super chrome) или PIC, PIC-175 (программное обеспечение S10-100).

[0192] Структуры иллюстративных соединений, которые содержат стереоцентры, изображены и названы с абсолютной стереохимией, если известно. В случае неизвестной абсолютной стереохимии соединения могут представлять собой рацемическую смесь диастереомеров, чистый диастереомер с известной стереохимией или чистый энантиомер известной стереохимии. **Диа. 1** и **Диа. 2** означает, что диастереомеры разделены, но стереохимия является неизвестной. **Эн. 1** и **Эн. 2** означает, что оба энантиомера разделены, но абсолютная конфигурация является неизвестной. Отсутствие суффикса после кода соединения означает, что соединение, содержащее стереоцентры, было получено в качестве рацемической смеси или смеси диастереомеров, соответственно, если только химическое название соединения не указывает на точную стереохимию.

[0193] Анализ ЖХ/МС также выполняли на системе для ВЭЖХ Dionex Ultimate 3000 (оснащенной детектором PDA), связанной с масс-спектрометром Bruker Esquire 6000 (оснащенным многорежимным источником, ESI/APCI) (методика L в таблице ниже). Или ЖХ/МС анализ, указанный в экспериментальной части, осуществляли на системе Waters, объединяющей УЭЖХ Acquity H-класса, оснащенную детектором PDA для УЭЖХ Acquity и детектором Acquity TQ (ESI) (методика U в таблице ниже).

5 [0194] Разделения, например, осуществляли с помощью колонки SunFireC18, 3,5 мкм 3,0x100 мм, оснащенной колонкой SunFire C18, 3,5 мкм, 3,0x20 мм Guard, или колонки X-Bridge C18 100x3,0 мм, оснащенной X-Bridge C18, 3,5 мкм, 3,0x20 мм, термостатированной до 30°C, а длина волны для сбора данных DAD была установлена в диапазоне 190–420 нм (методика L в таблице ниже). Или разделения осуществляли с помощью колонки УЭЖХ Acquity HSS C18, 2,1x50 мм, 1,8 мкм, оснащенной предварительным фильтром и термостатированной при 40°C, или УЭЖХ Acquity VEN C18, 2,1x50 мм, 1,7 мкм, оснащенной предварительным фильтром и термостатированной при 40°C, а длина волны для сбора данных PAD была установлена в диапазоне 210–420 нм (методика U в таблице ниже). Элюирование проводили с помощью методик, описанных в следующих таблицах.

Метод ЖХ/МС	Система	Время (мин)	Растворители			Поток (мл/мин)	Колонка
			A (%)	B (%)	C (%)		
L1	<i>ВЭЖХ Dionex Ultimate 3000</i>	0	80	-	20	1	SunFire C18
		0,2	80	-	20	1	
		7	40	-	60	1	
		8	10	-	90	1	
		10,8	10	-	90	1	
		11	80	-	20	1	
		14	80	-	20	1	
L2	<i>ВЭЖХ Dionex Ultimate 3000</i>	0	50	-	50	1	SunFire C18
		0,2	50	-	50	1	
		6	10	-	90	1	
		10,8	10	-	90	1	
		11	50	-	50	1	
		14	50	-	50	1	
L3	<i>ВЭЖХ Dionex Ultimate 3000</i>	0	-	80	20	1	X-Bridge C18
		0,2	-	80	20	1	
		7	-	40	60	1	
		8	-	10	90	1	
		10,8	-	10	90	1	
		11	-	80	20	1	
		14	-	80	20	1	
L4	<i>ВЭЖХ Dionex Ultimate 3000</i>	0	-	50	50	1	X-Bridge C18
		0,2	-	50	50	1	
		6	-	10	90	1	
		10,8	-	10	90	1	
		11	-	50	50	1	

		14	-	50	50	1	
L5	<i>ВЭЖХ Dionex Ultimate 3000</i>	0	95	-	5	1	SunFire C18
		1	95	-	5	1	
		7	50	-	50	1	
		8	10	-	90	1	
		10,8	10	-	90	1	
		11	95	-	5	1	
		14	95	-	5	1	
L6	<i>ВЭЖХ Dionex Ultimate 3000</i>	0	-	95	5	1	X-Bridge C18
		1	-	95	5	1	
		7	-	50	50	1	
		8	-	10	90	1	
		10,8	-	10	90	1	
		11	-	95	5	1	
		14	-	95	5	1	

Растворитель А: Муравьиная кислота для ЖХ-МС, 0,1% в воде milliQ

Растворитель В: NH₄OAc (для ЖХ-МС), 10 мМ в воде milliQ, доведенный до рН10 с помощью водного раствора NH₃, для ЖХ-МС

Растворитель С: Ацетонитрил для ЖХ-МС

Метод ЖХ/МС	Система	Время (мин)	Растворители			Поток (мл/мин)	Колонка
			А (%)	В (%)	С (%)		
U1	<i>Waters</i> <i>УЭЖХ</i>	0	95	-	5	0,5	УЭЖХ Acquity HSS C18
		3,18	50	-	50	0,5	
		4	10	-	90	0,5	
		5	10	-	90	0,5	
U2	<i>Waters</i> <i>УЭЖХ</i>	0	80	-	20	0,5	УЭЖХ Acquity HSS C18
		3,4	40	-	60	0,5	
		4	10	-	90	0,5	
		5	10	-	90	0,5	
U3	<i>Waters</i> <i>УЭЖХ</i>	0	50	-	50	0,5	УЭЖХ Acquity HSS C18
		3,5	10	-	90	0,5	
		5	10	-	90	0,5	
U4	<i>Waters</i> <i>УЭЖХ</i>	0	-	95	5	0,5	УЭЖХ Acquity BEH C18
		3,18	-	50	50	0,5	
		4	-	10	90	0,5	
		5	-	10	90	0,5	
U5	<i>Waters</i> <i>УЭЖХ</i>	0	-	80	20	0,5	УЭЖХ Acquity BEH C18
		3,4	-	40	60	0,5	
		4	-	10	90	0,5	
		5	-	10	90	0,5	

U6	<i>Waters</i> <i>УЭЖХ</i>	0	-	50	50	0,5	УЭЖХ Acquity BEH C18
		3,5	-	10	90	0,5	
		5	-	10	90	0,5	

Растворитель А: Муравьиная кислота для ЖХ-МС, 0,1% в воде milliQ

Растворитель В: NH₄OAc (для ЖХ-МС), 10 mM в воде milliQ, доведенный до pH10 с помощью водного раствора NH₃, для ЖХ-МС

Растворитель С: Ацетонитрил для ЖХ-МС

5 [0195] Очистку с помощью ВЭЖХ также проводили с помощью следующей системы: детектор в УФ/видимой области Waters 2489, модуль бинарного градиента Waters 2545, устройство для сбора фракций Waters III и инжектора Waters Dual Flex.

[0196] Разделения осуществляли с помощью колонки X-Bridge Prep C18, 100x19 мм, 5 мкм, оснащенной защитной колонкой X-Bridge C18, 19x10 мм, 5 мкм или колонкой SunFire Prep C18 ODB (5 мкм; 19 x 100 мм),
10 оснащенной защитной колонкой SunFire C18 (5 мкм; 19 x 10 мм).

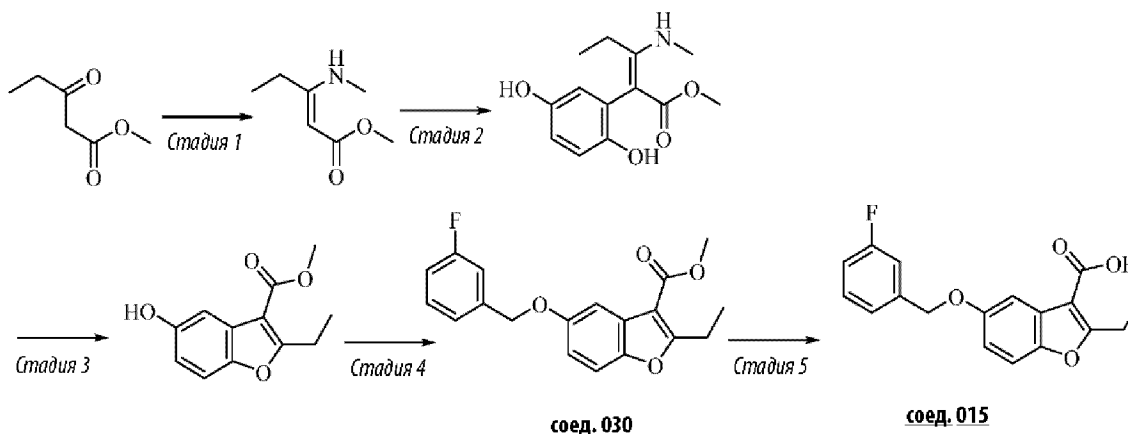
[0197] Элюирование проводили с помощью методик, описанных в следующих таблицах, и длины волн детектирования были зафиксированы при 210 и 254 нм.

Метод ВЭЖХ	Время (мин)	Растворитель		Поток (мл/мин)	Колонка
		А (%)	В (%)		
H1	0	80	20	20	X-Bridge Prep C18
	2	80	20	20	
	8	10	90	20	
	10,8	10	90	20	
	11	80	20	20	
	16	80	20	20	
H2	0	95	5	20	SunFire Prep C18 ODB
	2	95	5	20	
	8	50	50	20	
	9	10	90	20	
	13	10	90	20	
	14	95	5	20	
	16	95	5	20	

Растворитель А: Ацетат аммония puriss p.a. для ВЭЖХ 10 mM в воде milliQ, доведенный до pH10 гидроксидом аммония puriss p.a. для ВЭЖХ

15 Растворитель В: Ацетонитрил для ВЭЖХ.

Синтез метил-2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоксилата (соед. 030) и 2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты (соед. 015)



[0198] *Стадия 1:* Метиламин (2 М в ТГФ; 2,9 мл) по каплям при к.т. добавляли к раствору метил-3-оксопентаноата (1,3 М в MeOH; 2,9 мл) и РС перемешивали в течение 3 ч при к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, чтобы получить 550 мг (количественный выход) метил-3-(метиламино)пент-2-еноата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5

[0199] *Стадия 2:* Раствор метил-3-(метиламино)пент-2-еноата (1,3 М в ДХМ; 7,7 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин к холодной (-45°C) смеси ТФУ (0,1 мл; 1,31 ммоль) и *n*-бензохинона (1,08 г; 9,99 ммоль) у ДХМ (7,5 мл). РС перемешивали в течение 6 ч при -30°C, а затем хранили без перемешивания при -25°C в течение ночи. РС давали нагреться до к.т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, чтобы получить 2,14 г (90%) необходимого метил-2-(2,5-дигидроксифенил)-3-(метиламино)пент-2-еноата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10

[0200] *Стадия 3:* ТФУ (1 мл; 13,06 ммоль) добавляли к суспензии метил-2-(2,5-дигидроксифенил)-3-(метиламино)пент-2-еноата (0,55 г; 2,19 ммоль) в толуоле (25 мл). РС перемешивали при 85°C в течение 7 ч и давали нагреться до к.т. в течение ночи. Затем летучие соединения удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 0% до 100%) в гептане, чтобы получить 0,482 г (22%) метил-2-этил-5-гидроксибензофуран-3-карбоксилат в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ м.д. 9,36 (с, 1H); 7,40 (д, 1H); 7,26 (д, 1H); 6,75 (дд, 1H); 3,87 (с, 3H); 3,12 (кв, 2H); 1,26 (т, 3H).

15

[0201] *Стадия 4:* Карбонат цезия (323 мг; 0,990 ммоль) добавляли к раствору метил-2-этил-5-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (109 мг; 0,495 ммоль) в ТГФ (3 мл). РС перемешивали в течение 25 мин при к.т. Затем добавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (0,091 мл; 0,742 ммоль), и раствор перемешивали в течение 18 ч при 95°C. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и дважды промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное масло очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 0% до 100%) в гептане, чтобы получить 110 мг (54%) метил-2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоксилат (соед. 030).

20

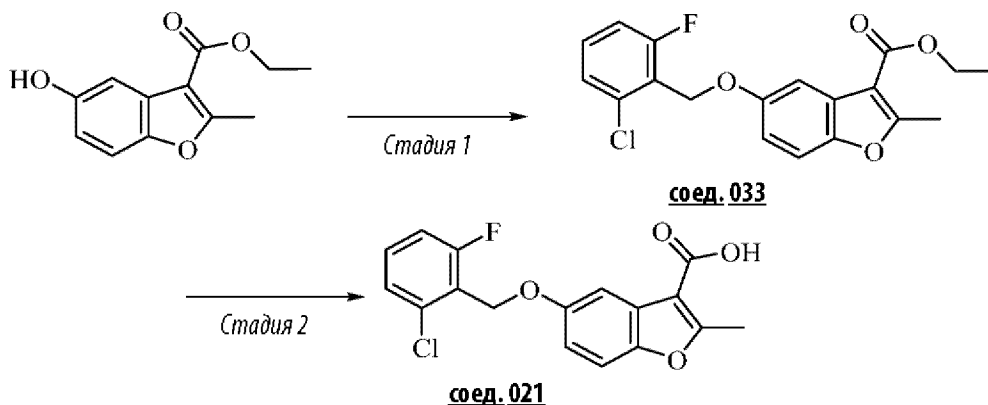
[0202] *Стадия 5:* В герметичной пробирке КОН (75 мг; 1,34 ммоль) добавляли к раствору метил-2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоксилата (соед. 030) (110 мг; 0,335 ммоль) в смеси воды/EtOH/MeOH/ТГФ (6/3/3/1; 3,25 мл), и РС перемешивали в течение ночи при 85°C. РС охлаждали до к.т., разбавляли водой, промывали EtOAc, подкисляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Соединение очищали с помощью SPE на силикагеле C18 с использованием градиента ацетонитрила (от 0% до 80%) в воде, чтобы

30

получить 49,8 мг (46%) 2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоновую кислоту (**соед. 015**).

[0203] **Соед. 007, соед. 020 и соед. 023** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 030 и соед. 015**.

5 Синтез этил-5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**соед. 033**) и 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**соед. 021**).

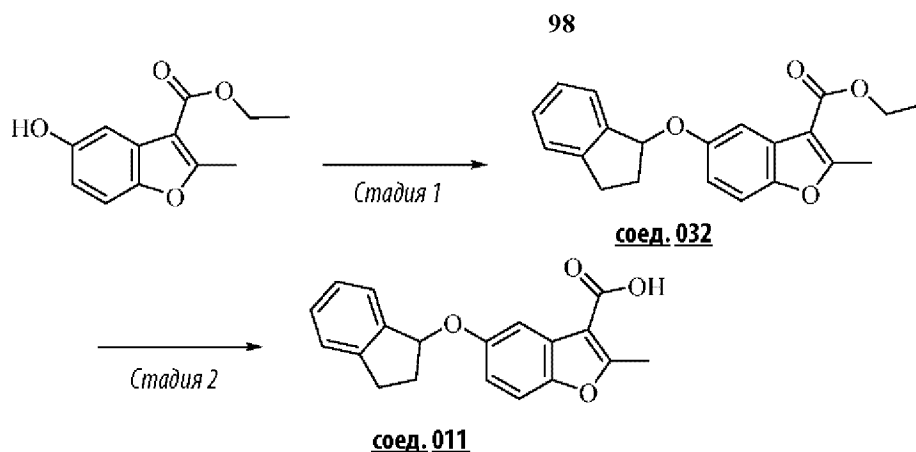


[0204] *Стадия 1:* К раствору этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,220 г; 1 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли карбонат цезия (0,652 г; 2 ммоль), и РС перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Затем добавляли 2-(бромметил)-1-хлор-3-фторбензол (0,338 мл; 2,5 ммоль) и перемешиваемый раствор нагревали при 95°C до потребления 5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента ДХМ (от 0% до 100%) в гептане, чтобы получить 0,282 г (78%) этил-5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (**соед. 033**).

15 [0205] *Стадия 2:* К раствору этил-5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**соед. 033**) (0,282 г; 0,777 ммоль) в смеси MeOH-EtOH (2:1, 23 мл) добавляли водн. раствор гидроксида натрия (1 н.; 23 мл), и РС нагревали с обратным холодильником до потребления этил-5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**соед. 033**). После охлаждения летучие вещества удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток растворяли в воде. Смесь подкисляли водн. раствором соляной кислоты (6 н.) до pH~2. Белый осадок промывали водой и сушили при пониженном давлении, чтобы получить 0,259 г (99%) 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновую кислоту (**соед. 21**).

[0206] **Соед. 001, соед. 004, соед. 005, соед. 006, соед. 009, соед. 010, соед. 012, соед. 024, соед. 025, соед. 026 и соед. 028** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 33 и соед. 21**.

25 Синтез этил-5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (**соед. 032**) и 5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**соед. 011**).

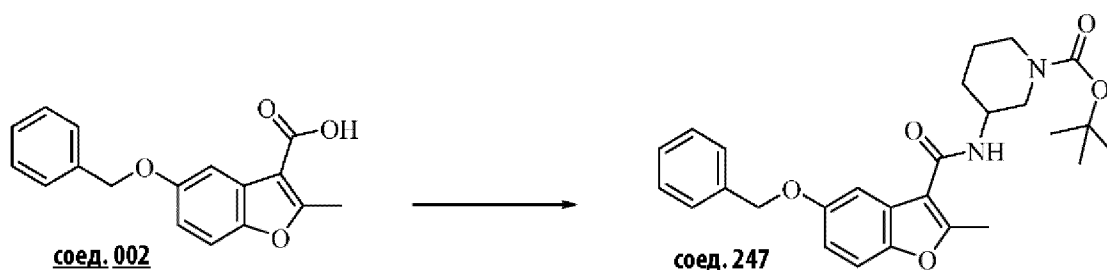


[0207] *Стадия 1:* Этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (100 мг; 0,454 ммоль), 2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (73,1 мг; 0,545 ммоль) и PPh₃ (119 мг; 0,454 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям раствор DEAD (2 М в ТГФ; 1,2 экв.) и РС перемешивали в течение 18 ч при к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли ДХМ и последовательно промывали водн. раствором NaOH (1 н.), водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Соединение очищали с помощью SPE на силикагеле С18 с использованием градиента ацетонитрила (от 10% до 80%) в воде, чтобы получить 130 мг (77%) этил-5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (**соед. 032**).

[0208] *Стадия 2:* Водн. раствор NaOH (1 н.; 7,83 мл; 40 ммоль) добавляли к раствору этил-5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**соед. 032**) (130 мг; 0,386 ммоль) в MeOH (2 мл), и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. После охлаждения смесь разбавляли водой и промывали ДХМ. Водн. слой подкисляли до pH=1 водн. раствором HCl (6 н.) и экстрагировали EtOAc. Полученный органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью SPE на силикагеле С18 с использованием градиента ацетонитрила (от 10% до 80%) в воде, чтобы получить 26,6 мг (21%) 5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**соед. 011**).

[0209] **Соед. 013** и **соед. 014** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 32** и **соед. 11**.

Синтез трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (**соед. 247**).



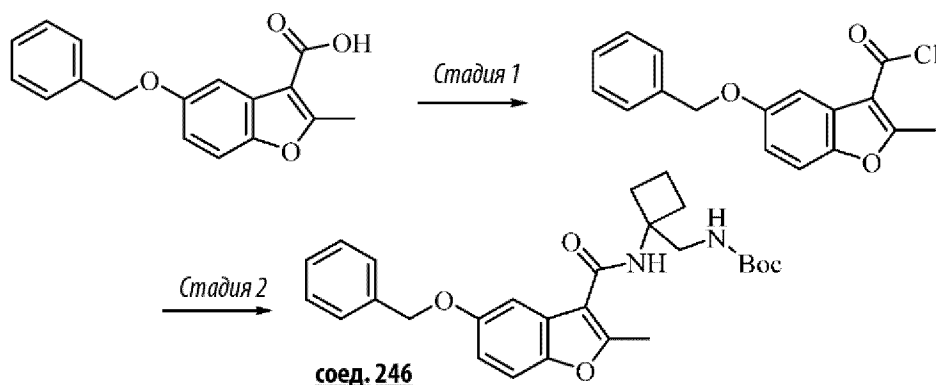
[0210] *Стадия 1:* NATU (121 мг; 0,319 ммоль) добавляли к раствору 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**соед. 002**) (60 мг; 0,213 ммоль) и ДИПЭА (82 мг; 0,638 ммоль) в ДХМ (3 мл). Через 3 ч при к.т. добавляли трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (53,2 мг; 0,266 ммоль) и РС перемешивали в течение ночи. Затем РС разбавляли ДХМ и последовательно промывали насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и насыщ. водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и

фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 10% до 100%) в гептане, чтобы получить 86,0 мг (84%) *трет*-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (соед. 247).

5 [0211] Следующие соединения получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 247**:

Соед. 035, 037, 038, 039, 040, 041, 043, 044, 045, 046, 047, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 060, 064, 065, 066, 067, 068, 071, 072, 076, 079, 080, 081, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 098, 099, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 109, 111, 117, 118, 122, 124, 125, 128, 132, 134, 138, 139, 142, 144, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 10 165, 166, 168, 171, 172, 179, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 194, 196, 197, 198, 200, 205, 106, 107, 210, 212, 213, 214, 217, 218, 221, 222, 225, 228, 229, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 241, 243, 244, 248, 249, 251, 252, 253, 258, 262, 264, 265, 266, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 309, 310, 312, 313, 315, 326, 328 – Эн. 1 (R), 328 – Эн. 2 (S) и 337.

15 Синтез *трет*-бутил-((1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)циклобутил)метил)карбамата (соед. 246)



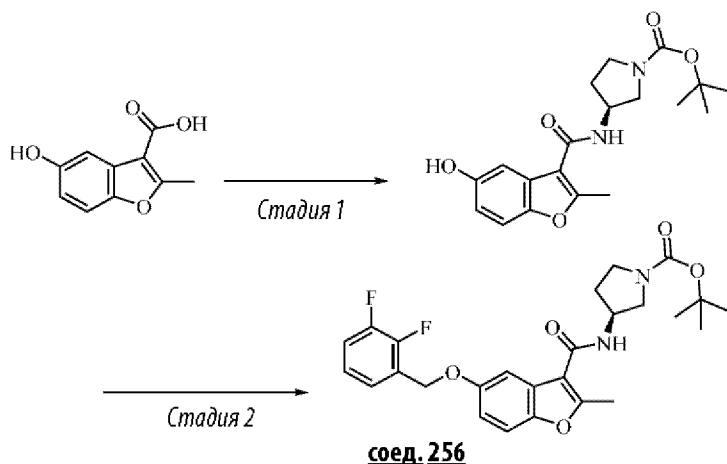
20 [0212] *Стадия 1*: К раствору 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (450 мг; 1,59 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли тионилхлорид (0,578 мл; 7,97 ммоль) при к.т. РС нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить желаемый хлорангидрид, который использовали без дополнительной очистки.

25 [0213] *Стадия 2*: 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонилхлорид (200 мг; 0,66 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1-аминоциклобутил)метил)карбамата (160 мг; 0,8 ммоль) и ДИПЭА (0,5 мл; 2,7 ммоль) в ДХМ (2 мл). РС перемешивали в течение 36 ч при к.т. РС концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 4% до 40%) в гептане, чтобы получить 208 мг (67%) *трет*-бутил-((1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)циклобутил)метил)карбамат (соед. 246).

[0214] Следующие соединения получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 246**:

30 Соед. 036, 058, 059, 061, 062, 069, 070, 107, 108, 110, 112, 112, 123, 129, 146, 155, 159, 164, 167, 174, 178, 181, 208, 209, 216, 219, 254, 259 и 263, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291 и 292.

Синтез *трет*-бутил-(S)-3-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (соед. 256).

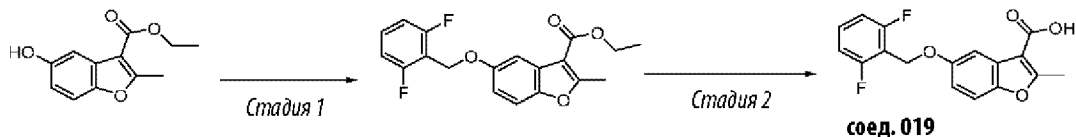


[0215] *Стадия 1:* трет-Бутил-(S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (1,1 г; 5,7 ммоль) добавляли к раствору 5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (1 г; 5,2 ммоль), НАТУ (1,98 г; 5,2 ммоль) и ДИПЭА (2,7 мл; 15,6 ммоль) в ДМФА (10 мл). Через 60 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой и EtOAc. После разделения водн. слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты EtOAc сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 0 до 6%) в ДХМ, чтобы получить 0,94 г (50%) требуемого соединения в виде белого твердого вещества. M/Z(+): 361 (M+H). M/Z(-): 359 (M-H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц) δ м.д.: 9,26 (с, 1H), 8,17 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 1,88 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 4,35-4,50 (м, 1H), 3,51-3,3,65 (м, 1H), 3,35-3,49 (м, 1H), 3,15-3,31 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,02 - 2,19 (м, 1H), 1,84 - 1,99 (м, 1H), 1,41 (с, 9H).

[0216] *Стадия 2:* Трибутилфосфин (0,103 мл; 0,39 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-(S)-3-(5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (0,100 г; 0,28 ммоль), (2,3-дифторфенил)метанола (0,063 г; 0,42 ммоль) и ADDP (0,100 г; 0,39 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) под аргоном. Смесь перемешивали в течение 2 ч и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (7-100%) в гептане, чтобы получить 0,119 г (83%) (S)-3-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат (**соед. 256**).

[0217] **Соед. 224, соед. 242, соед. 245, соед. 250, соед. 257, соед. 260, соед. 261, соед. 267, соед. 293, соед. 294, соед. 295 и соед. 296** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 256**.

Синтез 5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**соед. 019**).



[0218] *Стадия 1:* Трибутилфосфин (0,8 мл; 3 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемой смеси этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,5 г; 2,2 ммоль), (2,6-дифторфенил)метанола (0,48 г; 3,2 ммоль) и ADDP (0,78 г; 3 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) под аргоном. Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (3-30%) в гептане, чтобы получить 0,73 г (97%) этил-5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата. M/Z(+): 347 (M+H).

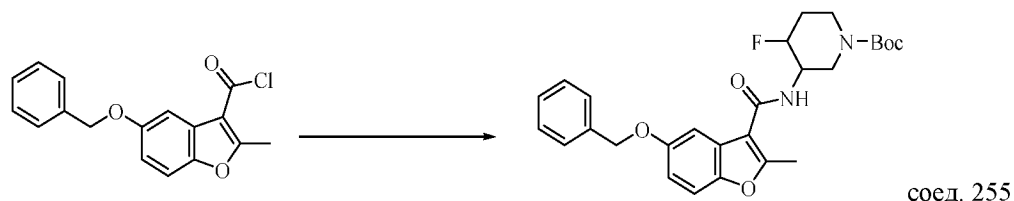
[0219] *Стадия 2:* К раствору этил-5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,73 г;

2,1 ммоль) в смеси MeOH-ТГФ (1:1, 6 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (2 н.; 4,5 мл, 9 ммоль) и РС нагревали при 75°C в течение ночи. После охлаждения летучие вещества удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток растворяли в воде. Смесь подкисляли раствором HCl (6 н.) до pH~5. Белый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при пониженном давлении, чтобы получить 0,64 г (96%)

5 требуемого соединения (**соед. 019**).

[0220] **Соед. 034** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 019**.

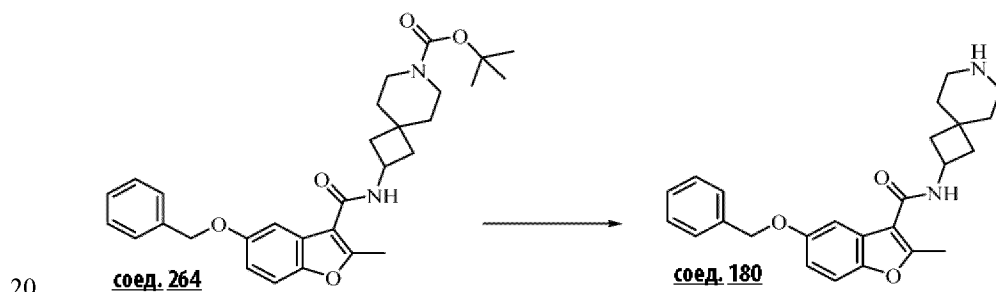
Синтез трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (**соед. 255**).



[0221] Раствор 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонилхлорида (200 мг; 0,66 ммоль) в ДХМ (2 мл) медленно добавляли к трет-бутил-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилату (174 мг; 0,8 ммоль), ДИПЭА (0,46 мл; 2,7 ммоль) и ДХМ (2 мл). РС перемешивали при к.т. в течение 36 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием

15 градиента EtOAc (4%-40%) в гептане, чтобы получить 60 мг (18,75%) *трет*-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (**соед. 255 – Диа. 1**) и 150 мг (46,87%) *трет*-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (**соед. 255 – Диа. 2**).

Синтез 5-(бензилокси)-2-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензофуран-3-карбоксамидо (**соед. 180**).



[0222] Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4 М; 4 мл, 16 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (**соед. 264**) (0,124 г; 0,077 ммоль) в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента

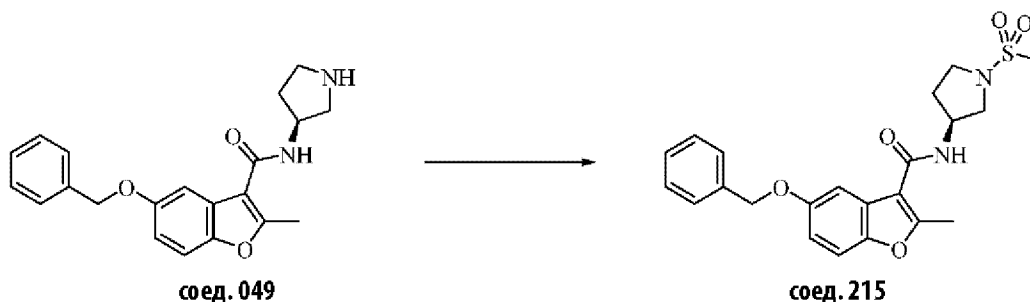
25 раствора 3 н. аммиака в MeOH (1-12%) в ДХМ, чтобы получить 0,035 г (35,4%) 5-(бензилокси)-2-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензофуран-3-карбоксамидо (**соед. 180**).

[0223] Следующие соединения получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалистам в данной области техники) **соед. 180**:

Соед. 042, 048, 049, 073, 074, 075, 077, 078, 082, 083, 084, 085, 093, 094, 095, 096, 097, 103, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 126, 127, 130 - Диа. 1, 130 - Диа. 2, 131, 135, 136, 137, 140, 141, 143, 157, 173, 184, 190, 191, 201, 202, 203, 204, 211, 220, 223, 226, 227, 231 и 240.

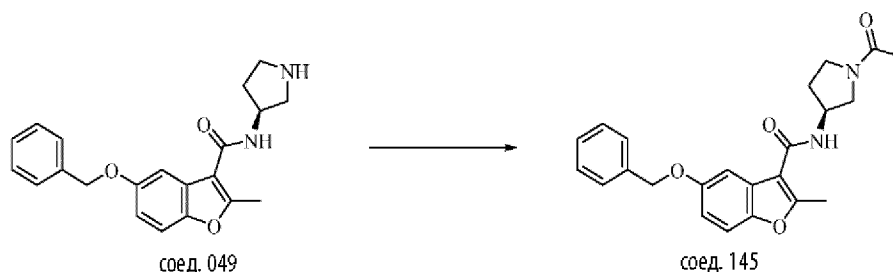
Синтез (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамидо (**соед. 215**).

30



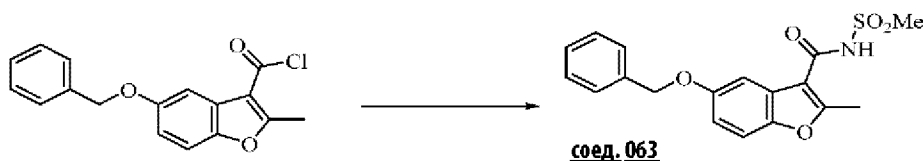
[0224] *Стадия 1:* К раствору (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамиды (**соед. 049**) (75 мг; 0,21 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли метансульфонилхлорид (18 мкл; 0,23 ммоль) и ТЕА (33 мкл; 0,23 ммоль) при к.т. РС перемешивали при к.т. до потребления **соед. 049**. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 50% до 100%) в гептане, чтобы получить 51 мг (56%) (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамиды (**соед. 215**).

Синтез (S)-N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамиды (**соед. 145**)



[0225] К раствору (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамиды (**Соед. 049**) (75 мг; 0,21 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ацетилхлорид (13 мкл; 0,23 ммоль) и ТЕА (33 мкл; 0,23 ммоль) при к.т. РС перемешивали при к.т. в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента сначала EtOAc (100%), затем MeOH (2%) в ДХМ, чтобы получить 50 мг (59%) (S)-N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамиды (**соед. 145**).

Синтез 5-(бензилокси)-2-метил-N-(метилсульфонил)бензофуран-3-карбоксамиды (**соед. 063**)

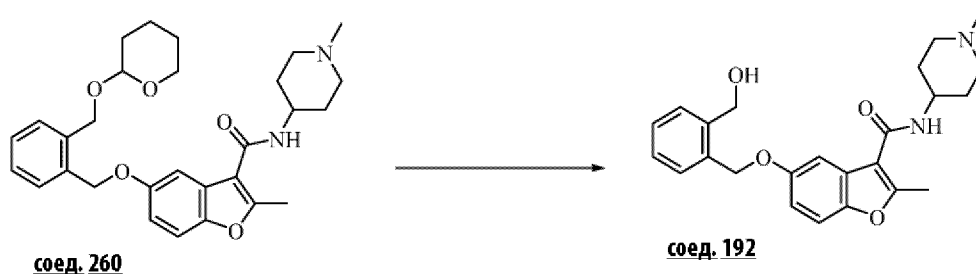


[0226] *Стадия 1:* Гидрид натрия (60% в масле; 70,84 мг; 1,77 ммоль) добавляли к холодному (0°C) раствору метансульфонамида (40,4 мг; 0,425 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч и раствор 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонилхлорида (описан ранее) (106 мг; 0,35 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин., а затем РС перемешивали в течение 18 ч при к.т. РС затем охлаждали до 0°C, гасили водой и перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Смесь экстрагировали ДХМ и EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (от 20% до 100%) в гептане, затем MeOH (от 0% до 25%) в EtOAc, чтобы получить 101,5 мг (74%) 5-(бензилокси)-2-метил-N-(метилсульфонил)бензофуран-3-карбоксамиды (**соед. 063**).

[0227] Соед. 133, соед. 169, соед. 170, соед. 175, соед. 176, соед. 177, соед. 195 и соед. 199 получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) соед. 063.

Синтез 5-((2-(гидроксиметил)бензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид (соед. 192)

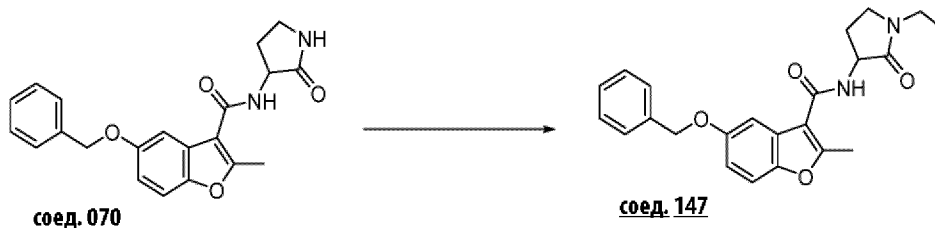
5



[0228] Раствор HCl (2 н. в воде, 3 мл; 6 ммоль) добавляли к раствору 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид (соед. 260) (135 мг; 0,27 ммоль) в MeOH (3 мл). PC перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем к PC добавляли 20 мл раствора аммиака (10%) в MeOH. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали вначале с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента MeOH (с аммиаком) (2-10%) в ДХМ. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод Н1), чтобы получить 10 мг (8%) требуемого продукта (соед. 192).

10

Синтез 5-(бензилокси)-N-(1-этил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (соед. 147)

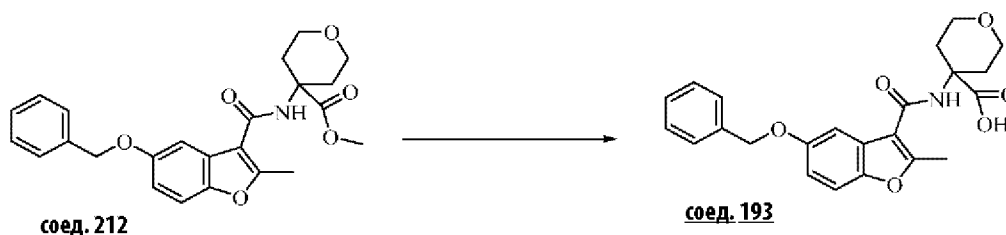


15

[0229] Гидроксид цезия (46 мг; 0,27 ммоль) добавляли к 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамиду (соед. 070) (100 мг; 0,27 ммоль) в ДМФА (2 мл). Затем к реакционной смеси добавляли этилиодид (0,05 мл; 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, гасили льдом и подкисляли водн. раствором HCl, 1 н. Смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента MeOH (0-20%) в ДХМ. Полученное масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод Н1), чтобы получить 39 мг (36,2%) требуемого соединения (соед. 147).

20

Синтез 4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (соед. 193)



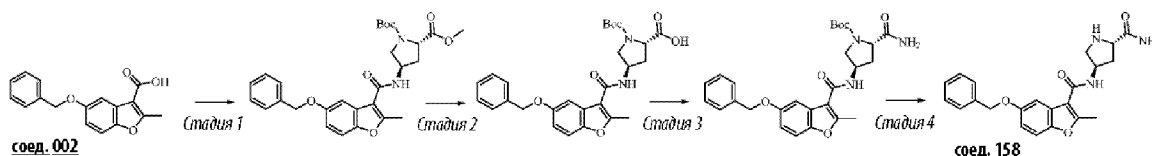
25

[0230] Водн. раствор NaOH (2 н.; 1 мл) добавляли к метил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилату (соед. 212) в MeOH (1 мл) и смесь перемешивали при к.т.

в течение 5 дней. РС концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде и подкисляли по каплям водн. раствором HCl (6 н.). Полученные твердые вещества фильтровали и остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (20-100%) в гептане, чтобы получить 0,036 г (28%) 4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (**соед. 193**).

5 [0231] **Соед. 160, соед. 161 и соед. 162** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 193**.

Синтез (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоксамид (соед. 158).



10 [0232] *Стадия 1:* ДИПЭА (0,93 мл; 5,3 ммоль) добавляли к смеси 5 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**соед. 002**) (0,500 г; 1,77 ммоль), NATU (0,808 г; 2,13 ммоль) и 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-аминопирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,519 г; 2,13 ммоль) в ДМФА (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 36 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ и после разделения органический слой концентрировали при

15 пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента EtOAc (20-100%) в гептане, чтобы получить 0,708 г (79%) 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1,2-дикарбоксилат в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,18-7,57 (м, 6 H); 7,06 (д, 1 H); 6,96 (дд, 1H); 5,77 (ш. с., 1 H); 5,12 (с, 2 H); 4,65 - 4,84 (м, 1 H); 4,25 - 4,56 (м, 1 H); 3,85 - 4,04 (м, 1 H); 3,77 (с, 3 H); 3,23 - 3,60 (м, 1 H); 2,68 (с, 3 H); 2,11 - 2,55 (м, 2 H); 1,32 - 1,53 (м, 9 H); 1,19 - 1,32 (м, 1 H).

20

[0233] *Стадия 2:* Водн. раствор NaOH (2 н.; 0,28 мл; 0,56 ммоль) добавляли к раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,286 г; 0,56 ммоль) в MeOH (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и объем смеси уменьшали наполовину при пониженном давлении. Добавляли водн. раствор HCl (1 н.) и образовавшийся осадок собирали путем фильтрования и сушили, чтобы получить 0,278 г (100%) (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8,27 (т, 1 H); 7,28 - 7,58 (м, 5 H); 7,21 (с, 1 H); 6,97 (дд, 1 H); 5,13 (с, 2 H); 4,20 - 4,40 (м, 1 H); 4,31 - 4,28 (м, 1 H); 3,59 - 3,82 (м, 1 H); 2,56 (с, 3 H); 1,98 - 2,45 (м, 3 H); 1,37 (д, 9 H).

25

[0234] *Стадия 3:* ДИПЭА (0,09 мл; 0,5 ммоль) добавляли к раствору (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (0,09 г; 0,18 ммоль), NATU (0,1 г; 0,27 ммоль) и аммиака в диоксане (0,5 M; 0,54 мл; 0,27 ммоль) в ДМФА (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 ч. Смесь распределяли между водн. раствором KHSO₄ (2 н.) и EtOAc, органическую фазу промывали насыщ. гидрокарбонатом натрия, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием градиента MeOH (0-20%) в ДХМ, чтобы получить 0,081 г (90%) *трет*-бутил-(2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат. M/Z(+): 494 (M+H). M/Z(-): 492 (M-H).

30

35

[0235] *Стадия 4:* Раствор HCl в 1,4-диоксане (4 M; 2 мл) добавляли к *трет*-бутил-(2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-карбамоилпирролидин-1-карбоксилату (81 мг; 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на

колонке со связанной с кремнеземом пропилсульфоновой кислотой. Вначале колонку промывали градиентом ДХМ (от 0% до 100%) в MeOH, а затем 3 н. раствором аммиака в MeOH, чтобы получить 48 мг (73%) (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоксамид (соед. 158).

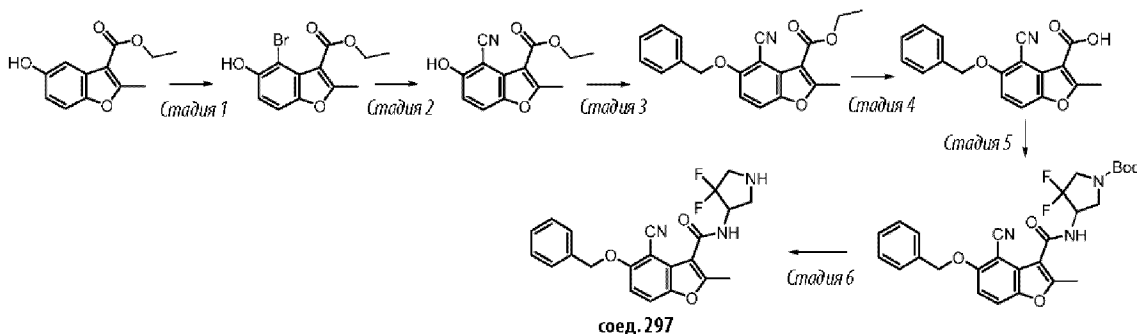
[0236] Соед. 188 получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) соед. 158.

Разделение диастереомеров 5-(бензилокси)-N-(гексагидро-1H-пирролизин-1-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (соед. 144), приводящее к (Соед. 144 - Диа. 1) и (Соед. 144 - Диа. 2).

[0237] 5-(Бензилокси)-N-(гексагидро-1H-пирролизин-1-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (соед. 144) (0,090 г) разделяли на его диастереомеры с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: H1), чтобы получить 38,7 мг диастереомера, который элюируется быстрее (Соед. 144 - Диа. 1) и 27,8 мг диастереомера, который элюируется медленнее (Соед. 144 - Диа. 2).

Показанная абсолютная стереохимия всех соединений была только рандомизована, но не подтверждена.

Синтез 5-(бензилокси)-4-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 297)



[0238] Стадия 1: NBS (24,2 г, 136,22 ммоль) добавляли к раствору этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (20,0 г, 90,81 ммоль) в MeCN (600 мл) при к.т. в атмосфере аргона. РС перемешивали в течение 16 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли водой (300 мл), подкисляли 1 н. HCl до pH~2. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 300 мл). Объединенный органический слой промывали водой (200 мл), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc и петролейного эфира в качестве элюента, чтобы получить этил-4-бром-5-гидрокси-2-метил-3-карбоксилат (5,0 г, 19%).

[0239] Стадия 2: CuCN (0,74 г, 8,36 ммоль) добавляли к раствору этил-4-бром-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,0 г, 3,44 ммоль) в ДМФА (25 мл) при к.т. в атмосфере аргона. Полученную смесь нагревали до 160°C и выдерживали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т., выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 50 мл), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-4-циано-5-гидрокси-2-метил-3-карбоксилат (0,45 г, 55%).

[0240] Стадия 3: Фенилметанол (0,36 мл, 2,75 ммоль), ADDP (0,646 г, 2,56 ммоль) и три-н-бутилфосфин (0,63 мл, 2,56 ммоль) добавляли последовательно к предварительно перемешиваемому раствору этил-4-циано-

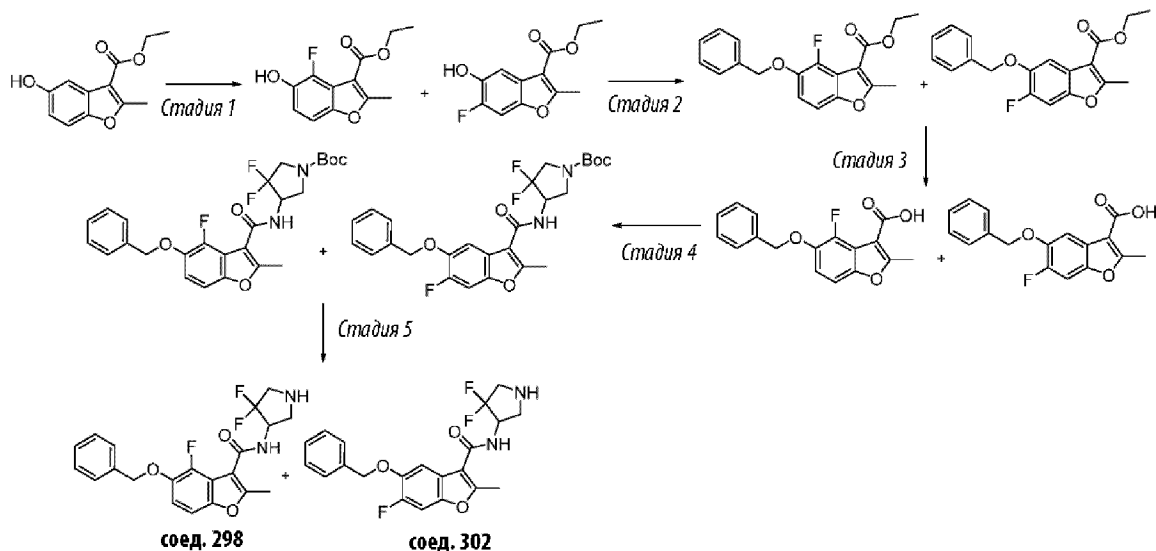
5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,45 г, 1,83 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт пропускали через колонку с силикагелем с использованием 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-5-(бензилокси)-4-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (0,36 г, 58%).

[0241] *Стадия 4:* Раствор NaOH (0,166 г, 4,16 ммоль) в воде (5,0 мл) добавляли к предварительно перемешиваемому раствору этил-5-(бензилокси)-4-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,36 г, 1,04 ммоль) в смеси MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) при к.т. Полученную РС нагревали до 60°C и выдерживали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т. и выливали в ледяную воду (50 мл), подкисленную 1 н. HCl (pH~2). Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 50 мл), затем насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 5-(бензилокси)-4-циано-2-метилбензофуран-3-карбоновую кислоту (0,29 г, 87%). Полученный таким образом неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0242] *Стадия 5:* К предварительно перемешиваемой смеси 5-(бензилокси)-4-циано-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (0,29 г, 0,94 ммоль) и трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,251 г, 1,13 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ДИПЭА (0,46 мл, 2,83 ммоль), затем NATU (0,717 г, 1,88 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли водой (50 мл), неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-4-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (0,25 г, 51%), полученный в виде желтовато-белого твердого вещества, использовали далее без очистки.

[0243] *Стадия 6:* К предварительно перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-4-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,25 г) в ДХМ (2,5 мл) добавляли ТФК (2,5 мл) по каплям при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали NaHCO₃ (pH~8). Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-50% ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоте в воде в качестве элюента, чтобы получить рацемическое Соед. 297 (0,18 г, 89%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического Соед. 297, чтобы получить Соед. 297– Эн. 1 и Соед. 297 – Эн. 2.

Синтез 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамиды (Соед. 298) и 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамиды (Соед. 302)



[0244] *Стадия 1:* К предварительно перемешиваемому раствору 5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (5,0 г, 22,7 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли Selectfluor (9,65 г, 27,2 ммоль) при к.т. в атмосфере аргона. Полученную PC перемешивали в течение 16 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. Избыток растворителя удаляли при пониженном давлении и неочищенное соединение растворяли в EtOAc (500 мл). Вышеуказанный раствор промывали водой (2 x 250 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, а затем с помощью флэш-хроматографии GRACE с использованием 0-47% ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-4-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-6-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,0 г, 19%).

[0245] *Стадия 2:* Фенилметанол (2 мл, 18,9 ммоль), ADDP (4,45 г, 17,6 ммоль) и три-*n*-бутилфосфин (3,56 г, 17,6 ммоль) добавляли последовательно к предварительно перемешиваемому раствору смеси этил-4-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-6-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (3,0 г, 12,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C в атмосфере аргона. PC давали достичь к.т. и перемешивали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC выливали в воду (250 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 10-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (2,1 г, 50%).

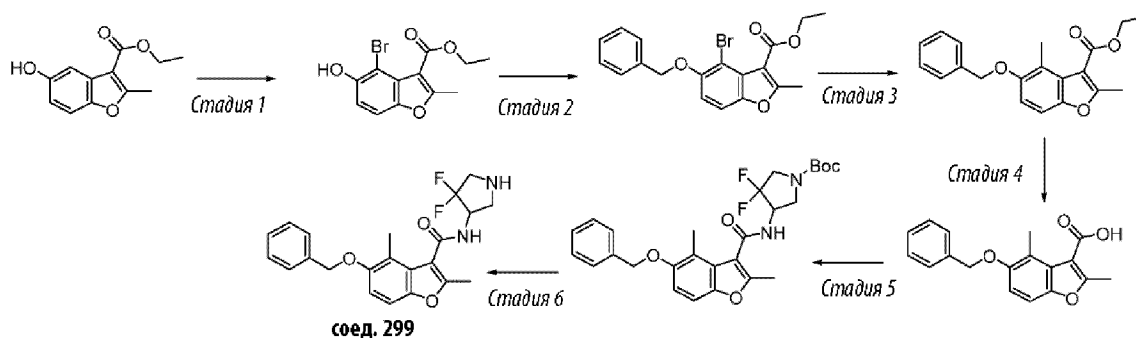
[0246] *Стадия 3:* 2 н. NaOH (30 мл) добавляли к предварительно перемешиваемому раствору смеси этил-5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (2,0 г, 6,0 ммоль) в смеси MeOH (50 мл) и ТГФ (20 мл) при к.т. Полученную PC нагревали до 60°C и выдерживали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду (250 мл) и подкисляли 1 н. HCl (pH~2). Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 200 мл), затем насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении,

чтобы получить смесь 5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (1,3 г, 71%). Полученную смесь неочищенных продуктов использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0247] *Стадия 4:* К предварительно перемешиваемой смеси 5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (1,3 г, 4,33 ммоль) и трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,15 г, 5,19 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли ДИПЭА (1,6 мл, 8,6 ммоль), затем НАТУ (3,29 г, 8,6 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 1 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли ледяной водой (50 мл) и фильтровали. Полученное таким образом твердое вещество промывали водой (200 мл), сушили при пониженном давлении, чтобы получить смесь трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 57%).

[0248] *Стадия 5:* 4М HCl в диоксане (6 мл) по каплям добавляли к раствору смеси трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,3 ммоль) в ДХМ (25 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС нагревали до к.т. и перемешивали в течение 5 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. Избыток растворителей выпаривали в вакууме и остаток охлаждали до 0°C, подщелачивали насыщ. NaHCO₃ (pH ~9) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-50% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоте в воде в качестве элюента, чтобы получить смесь рацемического Соед. 298 и рацемического Соед. 302 (0,6 г, 62%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для смеси Соед. 298 и Соед. 302, чтобы получить Соед. 298 – Эн. 1, Соед. 298 – Эн. 2, Соед. 302 – Эн. 1 и Соед. 302 – Эн. 2.

25 Синтез 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 299)

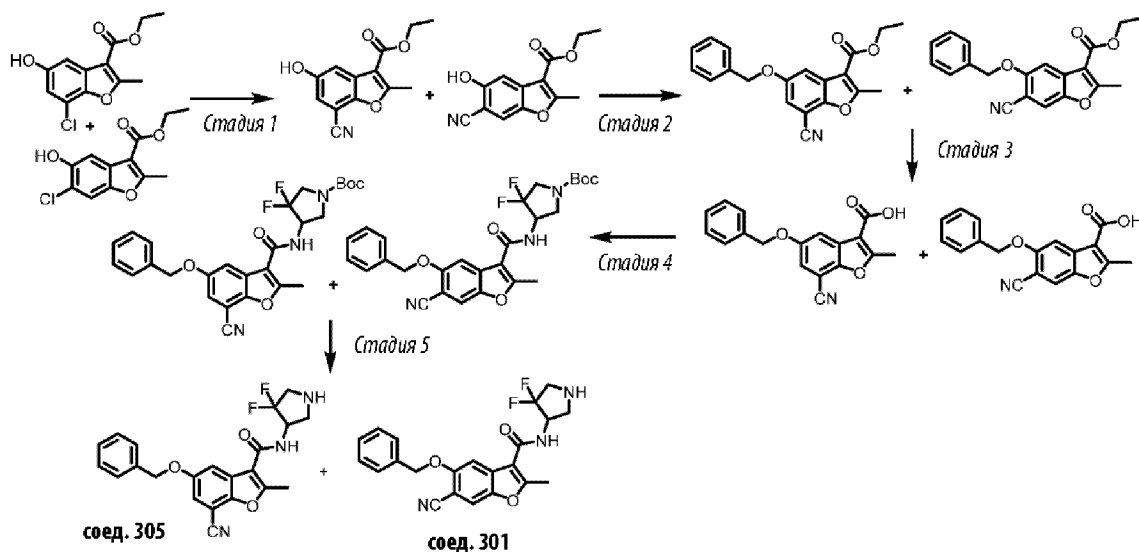


[0249] *Стадия 1:* NBS (24,2 г, 136,22 ммоль) добавляли к раствору этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (20,0 г, 90,81 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) при к.т. в атмосфере аргона. РС перемешивали в течение 16 ч при той же температуре. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли водой (300 мл) и подкисляли 1 н. HCl до pH~2. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 300 мл). Объединенный органический слой промывали водой (200 мл), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc и петролейного эфира в качестве элюента, чтобы получить этил-4-бром-5-гидрокси-2-метил-3-карбоксилат (5,0 г, 19%).

- [0250] *Стадия 2:* Фенилметанол (0,678 мл, 6,52 ммоль), ADDP (1,77 г, 7,02 ммоль) и три-*n*-бутилфосфин (1,42 г, 7,02 ммоль) добавляли последовательно к предварительно перемешиваемому раствору этил-4-бром-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата в ТГФ (50 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 60 мл). Объединенный органический слой последовательно промывали водой (30 мл), насыщенным водн. раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-5-(бензилокси)-4-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (0,95 г, 48%).
- [0251] *Стадия 3:* В герметично закрытой пробирке K₃PO₄ (1,81 г, 8,54 ммоль) добавляли к раствору этил-5-(бензилокси)-4-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,95 г, 2,44 ммоль) и метилбороновой кислоты (292,1 мг, 4,88 ммоль) в смеси толуола (9 мл) и воды (1 мл) при к.т. в атмосфере аргона. Полученную РС дегазировали аргоном в течение 10 мин, а затем добавляли (Cu)₃P (60 мг, 0,22 ммоль), после чего Pd(OAc)₂ (65,73 мг, 0,29 ммоль). РС дополнительно дегазировали в течение 10 мин. РС нагревали до 120°C и выдерживали в течение 18 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. РС охлаждали до к.т. и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали EtOAc (2 x 30 мл). Прозрачный фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-5-(бензилокси)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоксилат (0,59 г, 74%).
- [0252] *Стадия 4:* Раствор NaOH (0,287 г, 7,18 ммоль) в воде (4 мл) добавляли по каплям к предварительно перемешиваемому раствору этил-5-(бензилокси)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоксилата (0,58 г, 1,79 ммоль) в смеси MeOH (7 мл) и ТГФ (7 мл) при к.т. Полученную РС нагревали до 60°C и выдерживали в течение 4 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т. и выливали в ледяную воду (30 мл), подкисленную 1 н. HCl до pH~2. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл), затем насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 5-(бензилокси)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоновую кислоту (0,52 г, 98%).
- [0253] *Стадия 5:* К предварительно перемешиваемому раствору 5-(бензилокси)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоновой кислоты (0,52 г, 1,76 ммоль) и трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,508 г, 2,28 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли ДИПЭА (2,4 мл, 14,08 ммоль), затем HATU (1,34 г, 3,52 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ЖХ-МС. РС разбавляли водой (80 мл) и органическое соединение экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-80% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (0,56 г, 63%).
- [0254] *Стадия 6:* Раствор ТФК (5 мл) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли к предварительно перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,55 г, 1,10 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС концентрировали при пониженном давлении, остаток подщелачивали насыщ. NaHCO₃ (60 мл) и органическое

соединение экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (40 мл), насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-60% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюента, чтобы получить рацемическое Соед. 299 (0,12 г, 26%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического Соед. 299, чтобы получить Соед. 299– Эн. 1 и Соед. 299 – Эн. 2.

Синтез 5-(бензилокси)-6-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 301) и 5-(бензилокси)-7-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 305).



10 [0255] *Стадия 1:* Раствор смеси этил-6-хлор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-7-хлор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,0 г, 3,93 ммоль) и Zn(CN)₂ (2,01 г, 17,71 ммоль) в диметилацетамиде (12 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. К вышеуказанной РС добавляли Pd(P(t-Bu)₃)₂ (0,60 г, 1,18 ммоль) одной порцией и дегазировали в течение 5 мин. Полученную смесь нагревали при 15 160°C и выдерживали в течение 2 ч под микроволновым излучением. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20 20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-6-циано-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-7-циано-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,6 г, 62,5%).

25 [0256] *Стадия 2:* Бензиловый спирт (0,72 г, 6,73 ммоль), ADDP (1,58 г, 6,28 ммоль) и три-н-бутилфосфин (1,47 мл, 6,28 ммоль) последовательно добавляли к предварительно перемешиваемой смеси этил-6-циано-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-7-циано-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,1 г, 4,48 ммоль) в ТГФ (30 мл) при к.т. в атмосфере аргона. Полученную РС перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30

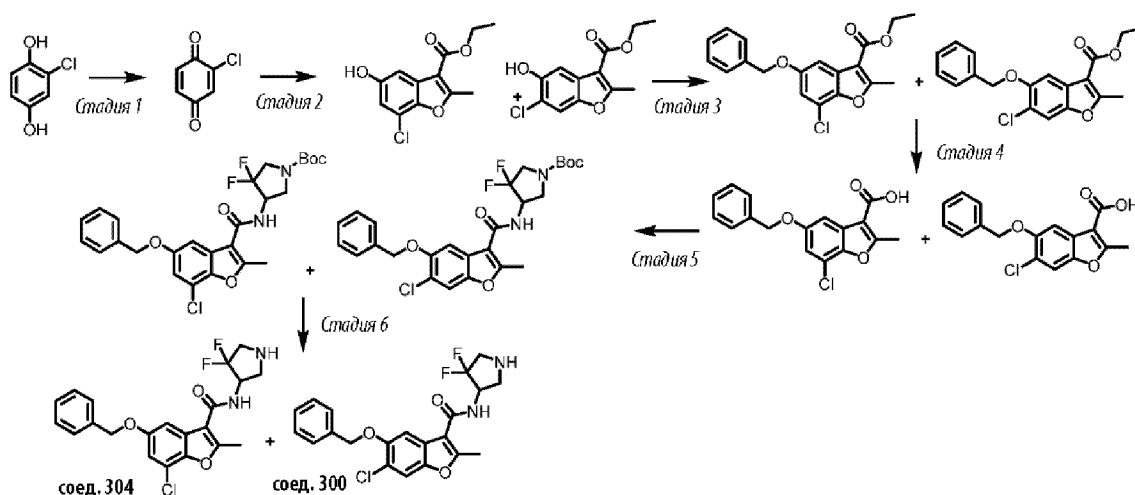
градиентной смеси 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-5-(бензилокси)-6-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-7-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,2 г, 73%).

5 [0257] *Стадия 3:* Раствор NaOH (0,57 г, 14,32 ммоль) в воде (10 мл) по каплям добавляли к предварительно перемешиваемой смеси этил-5-(бензилокси)-6-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-7-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,2 г, 3,58 ммоль) в смеси MeOH (20 мл) и ТГФ (20 мл) при к.т. Полученную РС нагревали до 60°C и выдерживали при перемешивании в течение 4 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т. и выливали в ледяную воду (50 мл), подкисленную 1 н. HCl (pH~2). Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), затем насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить смесь 5-(бензилокси)-6-циано-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-7-циано-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 91%).

15 [0258] *Стадия 4:* К предварительно перемешиваемой смеси 5-(бензилокси)-6-циано-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-7-циано-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,25 ммоль) и трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,08 г, 4,88 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли ДИПЭА (1,68 мл, 9,77 ммоль), затем NATU (2,47 г, 6,51 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Полученной РС давали достигь к.т. и перемешивали в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли водой (70 мл) и органическое соединение экстрагировали EtOAc (2 x 70 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентной смеси 0-55% EtOAc и петролейного эфира в качестве элюента, чтобы получить смесь трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-7-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 60%).

25 [0259] *Стадия 5:* 4,0 М HCl в диоксане (10 мл) по каплям добавляли к предварительно перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-7-циано-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,95 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C. Полученную РС перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между насыщ. раствором NaHCO₃ (100 мл) и 10% MeOH в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде и ацетонитрила в качестве элюента, чтобы получить смесь рацемического Соед. 301 и рацемического Соед. 305 (0,6 г, 75%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для смеси рацемического Соед. 301 и рацемического Соед. 305, чтобы получить Соед. 301– Эн. 1, Соед. 301 – Эн. 2, Соед. 305– Эн. 1 и Соед. 305– Эн. 2.

40 Синтез 5-(бензилокси)-6-хлор-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамиды (Соед. 300) и 5-(бензилокси)-7-хлор-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамиды (Соед. 304)



[0260] *Стадия 1:* К предварительно перемешиваемому раствору CAN (199,18 г, 363,32 ммоль) в воде (500 мл) добавляли 2-хлорбензол-1,4-диол (25,0 г, 173,01 ммоль) при 0°C. Полученную РС перемешивали при к.т. в течение 4 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. Органическое соединение экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Высушенный органический слой пропускали через колонку с силикагелем с использованием диэтилового эфира в качестве элюента и собранные таким образом фракции концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 2-хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-дион (20 г, 83%).

[0261] *Стадия 2:* К предварительно перемешиваемому раствору 2-хлорциклогекса-2,5-диен-1,4-диона (20 г, 140,84 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли этил-3-оксобутаноат (54,92 г, 422,53 ммоль), после чего безводный ZnCl₂ (23,0 г, 169,0 ммоль) при к.т. в атмосфере аргона. Полученную РС нагревали с обратным холодильником и выдерживали в течение 16 ч с использованием аппарата Дина-Старка. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т., фильтровали через слой целита и слой целита промывали EtOAc (500 мл). Объединенный прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-6-хлор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-7-хлор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (7,0 г, 20%).

[0262] *Стадия 3:* Фенилметанол (0,36 г, 5,90 ммоль), ADDP (1,38 г, 5,51 ммоль) и три-н-бутилфосфин (1,35 мл, 5,51 ммоль) последовательно добавляли к предварительно перемешиваемой смеси этил-6-хлор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-7-хлор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,0 г, 3,93 ммоль) в ТГФ (30 мл) при к.т. в атмосфере аргона. РС перемешивали в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-5-(бензилокси)-6-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-7-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,2 г, 89%).

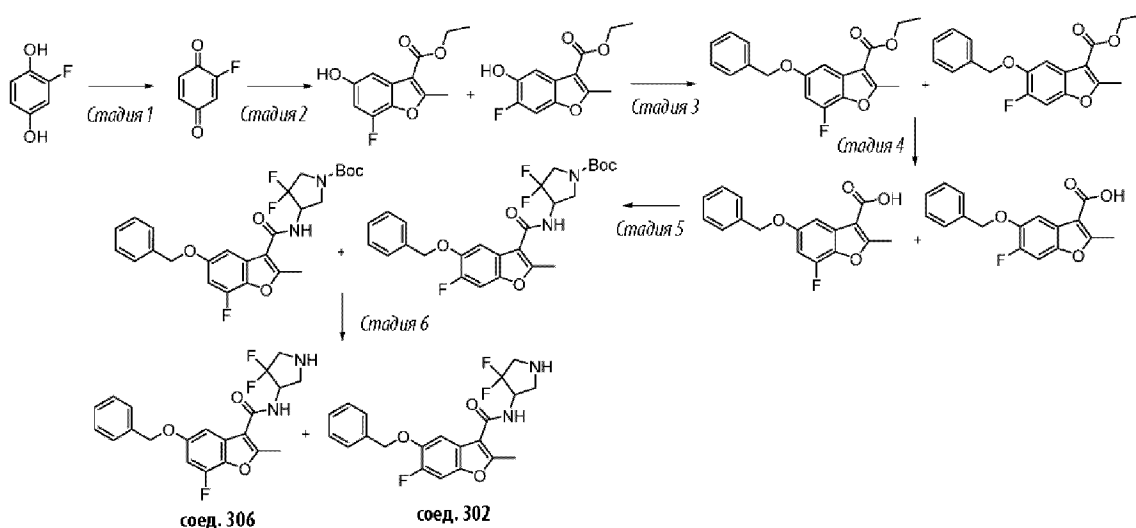
[0263] *Стадия 4:* Раствор NaOH (0,46 г, 11,62 ммоль) в воде (8 мл) по каплям добавляли к предварительно перемешиваемой смеси этил-5-(бензилокси)-6-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-7-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,0 г, 2,90 ммоль) в смеси MeOH (15 мл) и ТГФ (7

мл) при к.т. Полученную РС нагревали до 60°C и выдерживали в течение 4 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т. и выливали в ледяную воду (50 мл), подкисленную 1 н. HCl (pH~2). Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), затем насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить смесь 5-(бензилокси)-6-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-7-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (0,8 г, 87%).

[0264] *Стадия 5:* К предварительно перемешиваемой смеси 5-(бензилокси)-6-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-7-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (0,8 г, 2,53 ммоль) и трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,85 г, 3,84 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли ДИПЭА (1,35 мл, 7,59 ммоль), затем NATU (1,92 г, 5,06 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли водой (70 мл) и органическое соединение экстрагировали EtOAc (2 x 70 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-55% EtOAc и петролейного эфира в качестве элюента, чтобы получить смесь трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-7-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,75 г, 57%).

[0265] *Стадия 6:* 4,0 М HCl в диоксане (2,88 мл, 11,53 ммоль) по каплям добавляли к предварительно перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-7-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,75 г, 1,44 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C. РС давали принять к.т. и перемешивали в течение 5 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС концентрировали при пониженном давлении и подщелачивали насыщ. раствором NaHCO₃ (100 мл). Органическое соединение экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 x 50 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-60% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюента, чтобы получить смесь Соед. 300 и Соед. 304. Препаративную хиральную SFC осуществляли для смеси рацемического Соед. 300 и рацемического Соед. 304, чтобы получить Соед. 300– Эн. 1, Соед. 300 – Эн. 2, Соед. 304– Эн. 1 и Соед. 304– Эн. 2.

Синтез 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамиды (соед. 302) и 6-фтор-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-((4-метилтиазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксамиды (соед. 306)



[0266] *Стадия 1:* К предварительно перемешиваемому раствору CAN (27,41 г, 50,00 ммоль) в воде (60 мл) добавляли 2-фторбензол-1,4-диол (3,0 г, 23,80 ммоль) при 0°C. Полученную РС перемешивали при к.т. в течение 4 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. Органическое соединение экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Прозрачный фильтрат пропускали через колонку с силикагелем, элюировали диэтиловым эфиром и собранные фракции выпаривали под вакуумом, чтобы получить 2-фторциклогекса-2,5-диен-1,4-дион (2,5 г, 84%).

[0267] *Стадия 2:* К предварительно перемешиваемому раствору 2-фторциклогекса-2,5-диен-1,4-диона (2,5 г, 20,16 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли этил-3-оксобутаноат (7,86 г, 60,48 ммоль), после чего безводный ZnCl₂ (3,29 г, 24,19 ммоль) при к.т. в атмосфере аргона. Полученную РС нагревали с обратным холодильником и выдерживали в течение 16 ч с использованием аппарата Дина-Старка. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т., фильтровали через слой целита и слой целита промывали EtOAc (70 мл). Объединенный прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-7-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-6-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (0,8 г, 21%).

[0268] *Стадия 3:* Фенилметанол (0,47 мл, 3,3 ммоль), ADDP (1,18 г, 4,7 ммоль) и три-н-бутилфосфин (0,95 г, 4,7 ммоль) добавляли последовательно к предварительно перемешиваемому раствору смеси этил-7-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-6-фтор-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (800 мг, 3,3 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-5-(бензилокси)-7-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (600 мг, 54%).

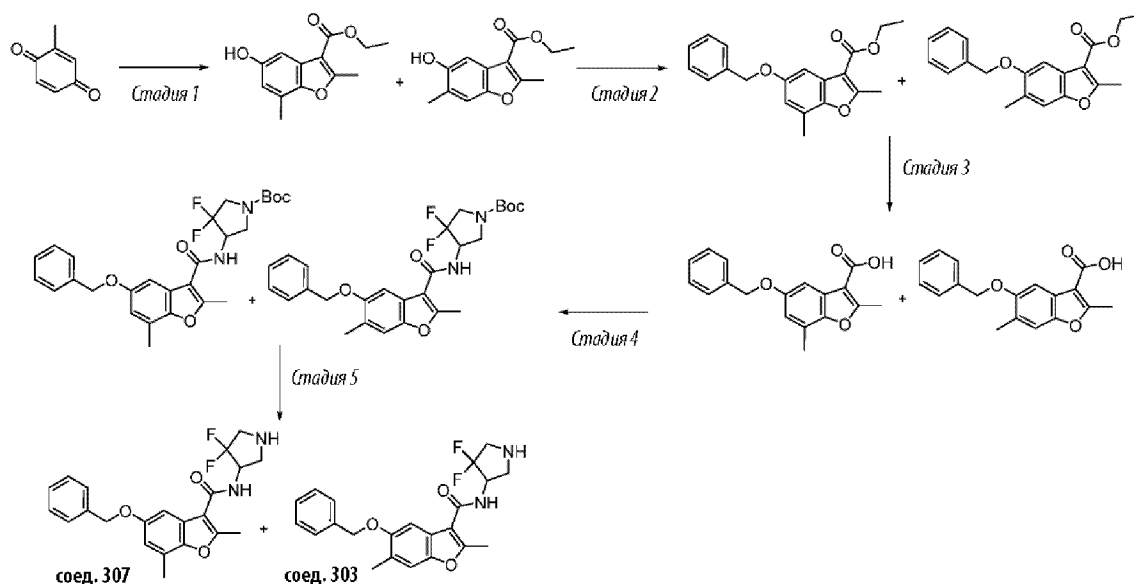
[0269] *Стадия 4:* 2 н. NaOH (20 мл) по каплям добавляли к предварительно перемешиваемому раствору смеси этил-5-(бензилокси)-7-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (600 мг, 1,82 ммоль) в смеси MeOH (20 мл) и ТГФ (5 мл) при к.т.

Полученную РС нагревали до 60°C и выдерживали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду (100 мл) и подкисляли 1 н. HCl (pH~2). Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), затем насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить смесь 5-(бензилокси)-7-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (450 мг, 82%). Полученную смесь неочищенных продуктов использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 [0270] *Стадия 5:* К предварительно перемешиваемой смеси 5-(бензилокси)-7-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (400 мг, 1,33 ммоль) и трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (355 мг, 1,59 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли ДИПЭА (0,49 мл, 2,66 ммоль), затем NATU (1,01 г, 2,66 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 1 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли ледяной водой (100 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (50 мл), сушили при 15 пониженном давлении, чтобы получить смесь трет-бутил-7-(5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (550 мг, 82%).

[0271] *Стадия 6:* 4М HCl в диоксане (6 мл) по каплям добавляли к раствору смеси трет-бутил-7-(5-(бензилокси)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,55 г, 1,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС нагревали до к.т. и перемешивали в течение 5 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. Избыток растворителей выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт подщелачивали насыщ. NaHCO₃ (pH ~9). Продукт в виде свободного основания экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-50% ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоте в воде в качестве элюента, чтобы получить смесь **Соед. 306** и **Соед. 302** (0,4 г, 90%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для смеси рацемического **Соед. 306** и рацемического **Соед. 302**, чтобы получить **Соед. 306– Эн. 1**, **Соед. 306 – Эн. 2**, **Соед. 302– Эн. 1** и **Соед. 302– Эн. 2**.

Синтез 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксамиды (соед. 303) и 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксамиды (соед. 307)



[0272] *Стадия 1:* К предварительно перемешиваемому раствору 2-метилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона (10,0 г, 81,96 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли этил-3-оксобутаноат (31,9 г, 245,89 ммоль), после чего безводный $ZnCl_2$ (13,4 г, 98,35 ммоль) при к.т. в атмосфере аргона. Полученную РС нагревали с обратным холодильником и выдерживали в течение 16 ч с использованием аппарата Дина-Старка. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т., фильтровали через слой целита и слой целита промывали $EtOAc$ (300 мл). Объединенный прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 0-10% $EtOAc$ в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-5-гидрокси-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-гидрокси-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксилата (10,0 г, 52%).

[0273] *Стадия 2:* Фенилметанол (4,7 г, 32,05 ммоль), ADDP (7,53 г, 29,91 ммоль) и три-*n*-бутилфосфин (7,36 мл, 29,91 ммоль) последовательно добавляли к предварительно перемешиваемому раствору смеси этил-5-гидрокси-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-гидрокси-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксилата (5,0 г, 21,36 ммоль) в ТГФ (250 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в воду (150 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-60% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюента, чтобы получить смесь этил-5-(бензилокси)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксилата (4,0 г, 41%).

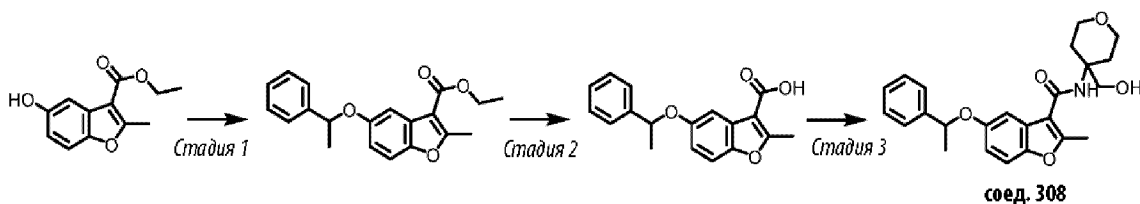
[0274] *Стадия 3:* Раствор $NaOH$ (2,4 г, 61,7 ммоль) в воде (32 мл) добавляли к предварительно перемешиваемой смеси этил-5-(бензилокси)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксилата и этил-5-(бензилокси)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксилата (4,0 г, 12,3 ммоль) в смеси $MeOH$ (40 мл) и ТГФ (40 мл) при к.т. Полученную РС нагревали до 60°C и выдерживали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду (200 мл) и подкисляли 1 н. HCl (pH~2). Неочищенный продукт экстрагировали $EtOAc$ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 100 мл), затем насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить смесь 5-(бензилокси)-2,7-диметилбензофуран-

3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 54%). Полученную смесь неочищенных продуктов использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0275] *Стадия 4:* К предварительно перемешиваемой смеси 5-(бензилокси)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоновой кислоты и 5-(бензилокси)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоновой кислоты (1 5. г, 5,1 ммоль) и трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (1,12 г, 5,1 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли ДИПЭА (2,7 мл, 15,2 ммоль), затем НАТУ (3,85 г, 10,1 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 3 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли ледяной водой (50 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (200 мл), сушили при пониженном давлении, чтобы получить смесь трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,9 г, 65%).

[0276] *Стадия 5:* ТФК (1,0 мл) добавляли к раствору смеси трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,9 г, 1,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РС нагревали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. Избыток растворителей выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт подщелачивали насыщ. NaHCO_3 (рН ~9). Продукт в виде свободного основания экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0-60% ацетонитрила и 0,1% муравьиной кислоте в воде в качестве элюента, чтобы получить смесь Соед. 307 и Соед. 303. Препаративную хиральную SFC осуществляли для смеси рацемического Соед. 307 и рацемического Соед. 303, чтобы получить Соед. 307–Эн. 1, Соед. 307–Эн. 2, Соед. 303–Эн. 1 и Соед. 303–Эн. 2.

25 Синтез N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-(1-фенилэтоксифенокси)бензофуран-3-карбоксамид (Соед. 308)



[0277] *Стадия 1:* Суспензию этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,5 г, 6,818 ммоль), (1-бромэтил)бензола (1,89 г, 10,227 ммоль) и K_2CO_3 (2,35 г, 17,045 ммоль) в ацетоне (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. РС фильтровали через слой целита и этот слой промывали EtOAc . Объединенный фильтрат промывали 2 н. раствором NaOH (2 x 30 мл), водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить этил-2-метил-5-(1-фенилэтоксифенокси)бензофуран-3-карбоксилат (2,5 г, 52%). Полученный таким образом неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

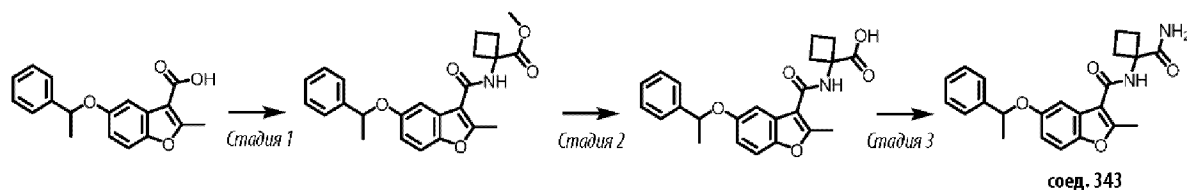
[0278] *Стадия 2:* Раствор NaOH (1,23 г, 30,864 ммоль) в воде (10,0 мл) добавляли к предварительно перемешиваемому раствору этил-2-метил-5-(1-фенилэтоксифенокси)бензофуран-3-карбоксилата (2,5 г, 7,716 ммоль) в MeOH (20 мл) и ТГФ (20 мл) при к.т. Полученную РС нагревали до 60°C и выдерживали в течение 4 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду (75 мл),

подкисляли 1 н. HCl (pH~2,0) и экстрагировали EtOAc (2 x 75 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество снова осаждали с помощью ДХМ и петролейного эфира, и полученное твердое вещество сушили, чтобы получить 2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоновую кислоту (1,4 г, 70% за две стадии).

[0279] *Стадия 3:* К предварительно перемешиваемому раствору 2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,013 ммоль) и (4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (199 мг, 1,520 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли ДИПЭА (0,53 мл, 3,039 ммоль), затем НАТУ (577 мг, 1,52 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. PC перемешивали при к.т. в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт снова осаждали с помощью ДХМ и н-пентана, полученное таким образом твердое вещество сушили, чтобы получить **Соед. 308** (250 мг, 60%).
 15 **Соед. 308 – Эн. 1 и Соед. 308 – Эн. 2.**

[0280] Следующие соединения получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **Соед. 308 – Эн. 1 и Соед. 308 – Эн. 2: Соед. 336 – Диа. 1 и Соед. 336 – Диа. 2**

[0281] Синтез N-(1-карбамоилциклобутан-1-ил)-2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамид (Соед. 343)



[0282] *Стадия 1:* Метил-1-аминоциклобутан-1-карбоксилата гидрохлорид (334 мг, 2,02 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору смеси 2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоновой кислоты (400 мг, 1,35 ммоль), НАТУ (1,00 г, 2,70 ммоль) и ДИПЭА (0,74 мл, 4,00 ммоль) в ДМФА (10 мл) при к.т. PC перемешивали при к.т. в атмосфере аргона в течение 1 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC разбавляли водой (25 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом, чтобы получить 400 мг (72%) метил-1-(2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоксилата в виде желтовато-белого твердого вещества. Система ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире; RF: 0,4.

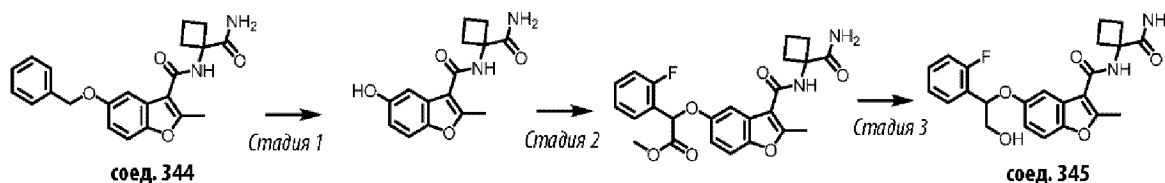
[0283] *Стадия 2:* 2 н. NaOH (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-1-(2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоксилата (0,4 г, 0,98 ммоль) в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) при к.т. и PC перемешивали при к.т. в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC разбавляли водой (25 мл), подкисляли до pH ~2 с помощью 1 н. водного раствора HCl (10 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом, чтобы получить 300 мг (79%) 1-(2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоновой кислоты в виде желтовато-белого твердого вещества. Система ТСХ: 50% этилацетата в петролейном эфире; RF: 0,1.

[0284] *Стадия 3:* NH₄Cl (202 мг, 3,81 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(2-метил-5-(1-

фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоновой кислоты (300 мг, 0,76 ммоль), НАТУ (580 мг, 1,52 ммоль) и ДИПЭА (0,42 мл, 2,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) при к.т. и РС перемешивали при к.т. в течение 1 ч. РС разбавляли водой (25 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом, чтобы получить N-(1-карбамоилциклобутил)-2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамид (**Соед. 343**) (290 мг, 96%). Preparative хиральную SFC осуществляли для рацемического **Соед. 343**, чтобы получить **Соед. 343–Эн. 1** и **Соед. 343–Эн. 2**.

[0285] Следующее соединение получали подобным образом (применение подходящих реагентов и методов очистки (включая хиральную ВЭЖХ или хиральную SFC), известных специалисту в данной области техники), как описано для **Соед. 343**: **Соед. 344**.

10 [0286] Синтез N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-((2-фенилпропан-2-ил)окси)бензофуран-3-карбоксамид (**Соед. 345**)

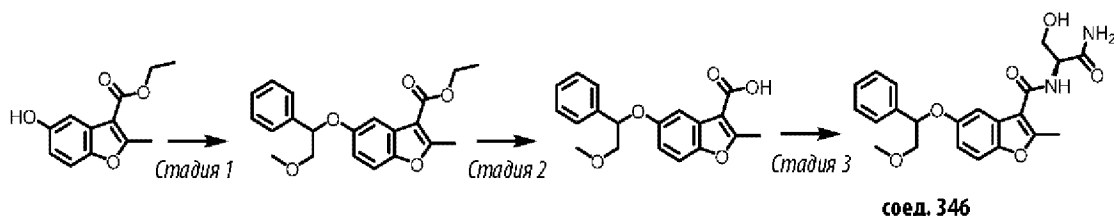


[0287] Стадия 1: К суспензии 10% Pd/C (300 мг) в этилацетате (10 мл) добавляли 5-(бензилокси)-N-(1-карбамоилциклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (**Соед. 344**) (0,8 г, 2,11 ммоль) в этилацетате (10 мл) при к.т., и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. под газообразным водородом в шарике в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС отфильтровывали. Твердое вещество промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить N-(1-карбамоилциклобутил)-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (600 мг, неочищенный) в виде бледно-желтого твердого вещества. Система ТСХ: 100% этилацетат; RF: 0,2.

15 [0288] Стадия 2: Карбонат цезия (1,35 г, 4,16 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору N-(1-карбамоилциклобутил)-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (600 мг, 2,08 ммоль) и метил-2-бром-2-(2-фторфенил)ацетата (617 мг, 2,49 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при к.т. РС перемешивали при к.т. в течение 4 ч. и за протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить метил-2-((3-((1-карбамоилциклобутил)карбамоил)-2-метилбензофуран-5-ил)окси)-2-(2-фторфенил)ацетат (700 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Система ТСХ: 70% этилацетата в петролейном эфире; RF: 0,4.

25 [0289] Стадия 3: NaBH₄ (150 мг, 3,96 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-((3-((1-карбамоилциклобутил)карбамоил)-2-метилбензофуран-5-ил)окси)-2-(2-фторфенил)ацетата (0,6 г, 1,32 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C и РС перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии Grace с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле в качестве элюента, чтобы получить N-(1-карбамоилциклобутил)-5-(1-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (240 мг, 16% за 6 стадий) (**Соед. 345**). Preparative хиральную SFC осуществляли для рацемического **Соед. 345**, чтобы получить **Соед. 345–Эн. 1** и **Соед. 345–Эн. 2**.

35 [0290] Синтез N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (**Соед. 346**)

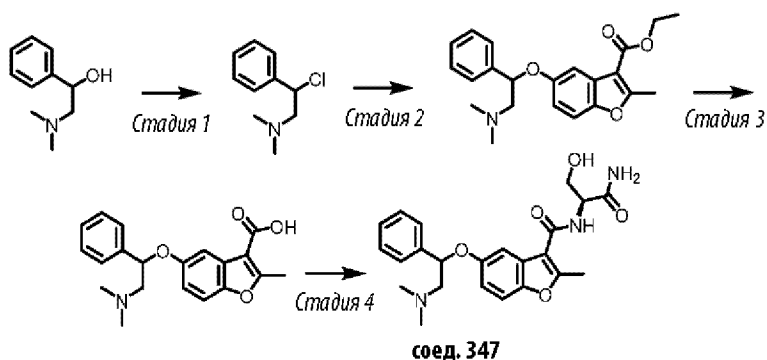


[0291] *Стадия 1:* К перемешиваемому раствору этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (3) (500 мг, 2,27 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтил)бензола (732,9 мг, 3,40 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,60 г, 6,81 ммоль) при к.т. РС нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить этил-5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (140 мг, 17,4%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире; RF: 0,6.

[0292] *Стадия 2:* Раствор NaOH (158,19 г, 3,954 ммоль) в воде (10 мл) добавляли перемешиваемый раствор этил-5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (140 мг, 0,3954 ммоль) в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) при к.т. РС перемешивали в течение 16 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (15 мл), и рН доводили до ~6 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом, чтобы получить 5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновую кислоту (5) (110 мг, 85%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 100% этилацетата; RF: 0,2.

[0293] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору 5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,551 ммоль), НАТУ (314,6 мг, 0,8281 ммоль) и ДИПЭА (214,07 мг, 1,6563 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли L-серинамид HCl (116,4 г, 0,8281 ммоль) при к.т. в атмосфере аргона. РС перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (60-120) и 30-60% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 346) (100 мг, 71%). Preparative chiral SFC осуществляли для рацемического Соед. 346, чтобы получить Соед. 346–Эн. 1 и Соед. 346–Эн. 2.

[0294] Синтез N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 347)



[0295] *Стадия 1:* Тионилхлорид (6,05 г, 50,88 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемому раствору 2-(диметиламино)-1-фенилэтан-1-ол (6,0 г, 36,36 ммоль) в хлороформе (30 мл) при к.т. РС перемешивали в

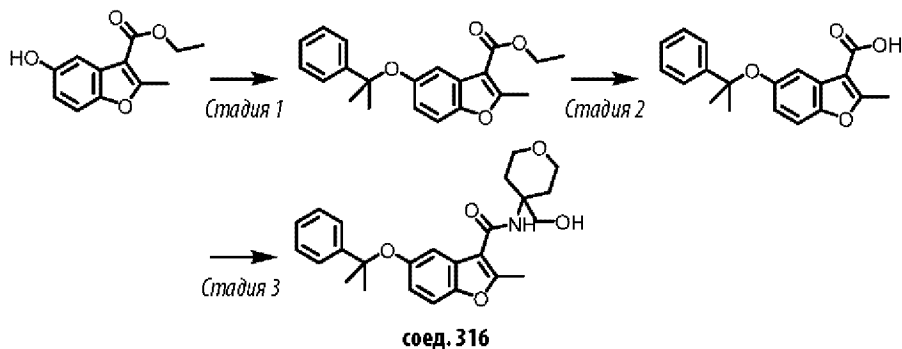
течение 1 ч при к.т. Отфильтровывали твердое вещество и осадок на фильтре промывали этилацетатом (20 мл). Объединенный фильтрат сушили при пониженном давлении, чтобы получить 2-хлор-N,N-диметил-2-фенилэтан-1-амин (3,1 г, 46,6%) в виде белого твердого вещества.

5 [0296] Стадия 2: К предварительно перемешиваемому раствору 5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,0 г, 4,54 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметил-2-фенилэтан-1-амина (1,672 г, 9,09 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,202 г, 13,62 ммоль) при к.т. PC нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить этил-5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (1,2 г, 75%) в виде коричневой смолистой жидкости. Система ТСХ: 20% этилацетата в петролейном эфире; RF: 0,4.

10 [0297] Стадия 3: Раствор NaOH (1,31 г, 32,96 ммоль) в воде (3,0 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил-5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,2 г, 3,296 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) при к.т. PC перемешивали в течение 16 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (15 мл), и pH доводили до ~6 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом, чтобы получить 5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Система ТСХ: 10% MeOH в дихлорметане; RF: 0,2.

20 [0298] Стадия 4: К раствору 5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,94 ммоль), NATU (1,67 г, 4,42 ммоль) и ДИПЭА (1,142 г, 8,82 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли L-серинамид HCl (621,6 г, 4,42 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. PC перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали дихлорметаном, н-пентаном и сушили при пониженном давлении, чтобы получить N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 347) (572 мг, 45,76%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического Соед. 347, чтобы получить Соед. 347–Эн. 1 и Соед. 347–Эн. 2.

30 [0299] Синтез N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-((2-фенилпропан-2-ил)окси)бензофуран-3-карбоксамид (Соед. 316)



35 [0300] Стадия 1: 2-фенилпропан-2-ол (927 мг, 6,82 ммоль), ADDP (1,72 г, 6,82 ммоль) и три-н-бутилфосфин (1,6 мл, 6,82 ммоль) добавляли последовательно к предварительно перемешиваемому раствору этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1 г, 4,54 ммоль) в ТГФ (50 мл) при к.т. в атмосфере аргона. PC давали достичь к.т. и перемешивали в течение 18 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ.

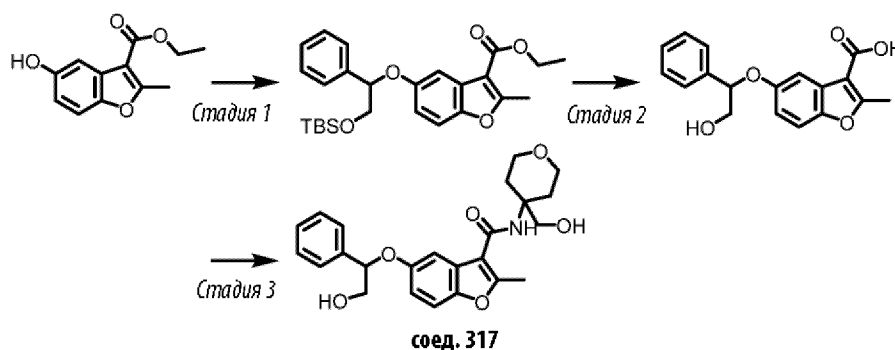
Через 18 ч растворитель испаряли под вакуумом и сушили. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC с использованием 12% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-2-метил-5-(2-фенилпропан-2-илокси)бензофуран-3-карбоксилат (450 мг, 30%)

[0301] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору этил-2-метил-5-(2-фенилпропан-2-илокси)бензофуран-3-карбоксилата (450 мг, 1,33 ммоль) в EtOH:ТГФ:H₂O (1:1:1), (21 мл) добавляли NaOH (213 мг, 5,32 ммоль) при 0 °С. РС перемешивали в течение 18 ч при 80 °С. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции РС охлаждали до к.т. и растворитель испаряли при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли ледяной водой (10 мл), подкисляли до pH~1 с использованием 1 н. водн. HCl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, чтобы получить 2-метил-5-(2-фенилпропан-2-илокси)бензофуран-3-карбоновую кислоту (250 мг, 61%).

[0302] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору 2-метил-5-(2-фенилпропан-2-илокси)бензофуран-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,81 ммоль) в ДМФА (5 мл), НАТУ (460 мг, 1,21 ммоль), ДИПЭА (0,3 мл, 1,61 ммоль) и (4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола (158 мг, 1,21 ммоль) при 0 °С. РС перемешивали в течение 18 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции РС разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ, чтобы получить **Соед. 316** (101 мг, 30%).

[0303] Следующие соединения получали подобным образом (применение подходящих реагентов и методов очистки (включая хиральную ВЭЖХ или хиральную SFC), известных специалисту в данной области техники), как описано для **Соед. 316**: **Соед. 338**, **Соед. 339**, **Соед. 340**, **Соед. 341**, **Соед. 342**.

[0304] Синтез 5-(2-гидрокси-1-фенилэтоксид)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (**Соед. 317**)



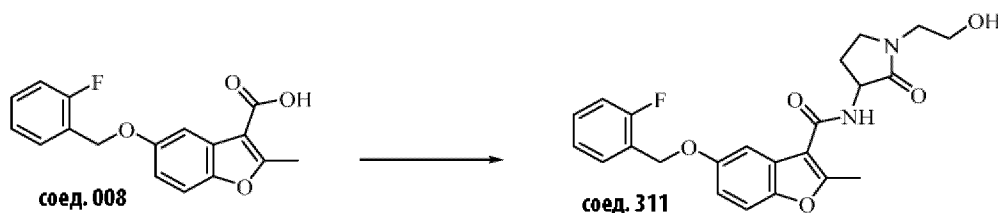
[0305] *Стадия 1:* 2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтан-1-ол (3,2 г, 12,73 ммоль), ADDP (3,43 г, 13,64 ммоль) и три-н-бутилфосфин (3,3 мл, 13,64 ммоль) последовательно добавляли к предварительно перемешиваемому раствору этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (2 г, 9,09 ммоль) в ТГФ (100 мл) при к.т. в атмосфере аргона. РС давали достичь к.т. и перемешивали в течение 18 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали и высушивали. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле с использованием 12% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтоксид)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (480 мг, 11%)

[0306] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору 5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтоксид)-2-

метилбензофуран-3-карбоксилата (450 мг, 0,99 ммоль) в EtOH:ТГФ:Н₂O (1:1:1, 20 мл) добавляли LiOH·Н₂O (333 мг, 7,93 ммоль) при 0 °С. РС перемешивали в течение 24 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции РС выливали в ледяную воду (20 мл) и подкисляли до pH ~1 с помощью 1 н. водн. HCl (25 мл) и экстрагировали ДХМ (5 x 100 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 5-(2-гидрокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновую кислоту (380 мг, неочищенную).

[0307] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору 5-(2-гидрокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (380 мг, 1,22 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (694 мг, 1,83 ммоль), ДИПЭА (0,4 мл, 2,43 ммоль) и (4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (239 мг, 1,83 ммоль) при 0 °С. РС перемешивали в течение 18 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции РС разбавляли EtOAc (400 мл), органический слой промывали водой (6 x 100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ, чтобы получить Соед. 317 (130 мг, 31% за 2 стадии). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического Соед. 317, чтобы получить Соед. 317–Эн. 1 и Соед. 317–Эн. 2.

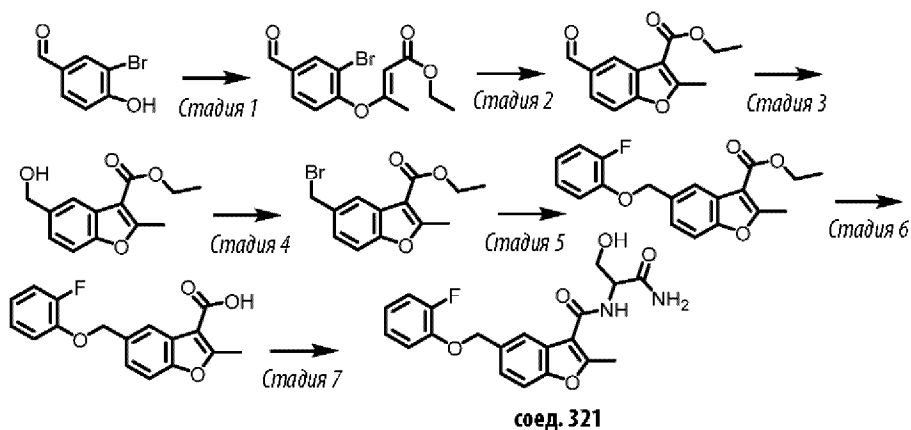
[0308] 5-((2-Фторбензил)окси)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 311)



[0309] К раствору смеси 5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (600 мг, 2,0 ммоль) и 3-амино-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-она гидрохлорида (396 мг, 2,2 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли ДИПЭА (0,92 мл, 5,0 ммоль), затем НАТУ (1,52 г, 4,0 ммоль) при 0°С в атмосфере аргона. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде и MeCN в качестве элюента, чтобы получить Соед. 311 (330 мг, 39%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического Соед. 311, чтобы получить Соед. 311–Эн. 1 и Соед. 311–Эн. 2.

[0310] Следующие соединения получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) Соед. 311–Эн. 1 и Соед. 311–Эн. 2: Соед. 314–Эн. 1, 314–Эн. 2, 320–Эн. 1, 320–Эн. 2, 329–Эн. 1, 329–Эн. 2, 330–Эн. 1, 330–Эн. 2, 331–Эн. 1, 331–Эн. 2

[0311] N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 321)



[0312] *Стадия 1:* DABCO (2,78 г, 24,75 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору смеси 3-бром-4-гидроксибензальдегида (5,0 г, 24,75 ммоль), этилбут-2-иноата (3,32 г, 29,70 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при к.т., и РС перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (300 мл) и последовательно промывали 1 н. HCl (100 мл), водн. 1 н. NaOH (2 x 75 мл), водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC с силикагелем, используя 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-3-(2-бром-4-формилфенокси)бут-2-еноат (1,5 г, 29%).

[0313] *Стадия 2:* Раствор смеси этил-3-(2-бром-4-формилфенокси)бут-2-еноата (1,5 г, 4,75 ммоль) и ТЕА (0,26 мл, 1,91 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) дегазировали аргоном в течение 5 мин, а затем добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (195 мг, 0,382 ммоль). РС выдерживали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС концентрировали непосредственно при пониженном давлении. Неочищенный продукт распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить этил-5-формил-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (1,0 г, 90%).

[0314] *Стадия 3:* NaBH₄ (398 мг, 10,8 ммоль) добавляли порциями к раствору смеси этил-5-формил-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,0 г, 4,31 ммоль) в EtOH: ТГФ (1:1) (40 мл) при 0°C, и РС перемешивали в течение 30 мин. Затем к РС добавляли воду (5,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2 x 50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить этил-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (900 мг, неочищенный).

[0315] *Стадия 4:* Раствор смеси этил-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (700 мг, 2,99 ммоль), PPh₃ (1,17 г, 4,49 ммоль) и СВr₄ (1,48 г, 4,49 ммоль) в ТГФ (40 мл) перемешивали при 0°C и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли EtOAc (100 мл), промывали раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить этил-5-(бромметил)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (1,25 г, неочищенный).

[0316] *Стадия 5:* Суспензию 2-фторфенола (700 мг, 6,25 ммоль), этил-5-(бромметил)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (2,2 г, 7,50 ммоль) и K₂CO₃ (1,72 г, 12,50 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС охлаждали и отфильтровывали

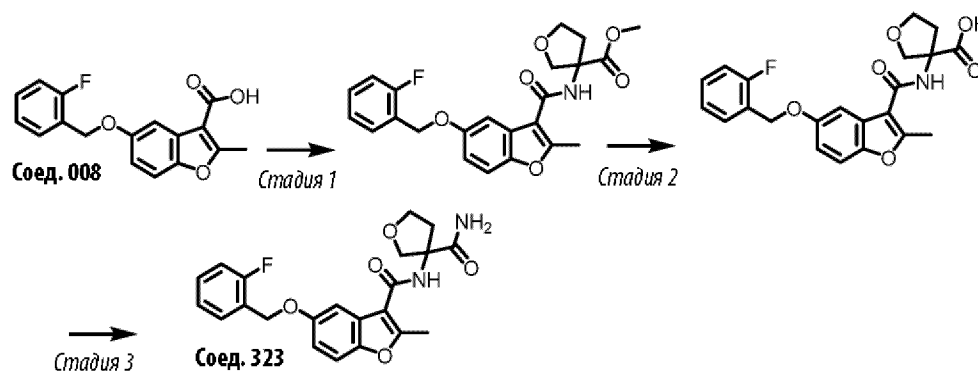
твердые вещества. Фильтрат разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC с силикагелем с градиентом смеси растворителей 2% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (1,5 г, 73%).

[0317] *Стадия 6:* Раствор NaOH (395 мг, 9,9 ммоль), растворенный в воде (10 мл), добавляли к раствору этил-5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,3 г, 1,09 ммоль) в смеси этанол: ТГФ (1:1) (24,0 мл) при к.т. и РС выдерживали при перемешивании при 70°C в течение 4 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде, доводили рН до ~4,0 с помощью 1 н. HCl. Полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили, чтобы получить 5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 84%).

[0318] *Стадия 7:* К раствору смеси 5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (500 мг, 1,66 ммоль), NATU (823 г, 2,17 ммоль) и ДИПЭА (0,58 мл, 3,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2-амино-3-гидроксипропанамид.HCl (932,9 мг, 6,664 ммоль) при к.т. РС перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли ледяной водой (50 мл), осадок собирали путем фильтрования и высушивали. Твердое вещество растворяли в EtOAc (50 мл), обрабатывали активированным углем и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **Соед. 321** (320 мг, 54%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического **Соед. 321**, чтобы получить **Соед. 321–Эн. 1** и **Соед. 321 – Эн. 2**.

[0319] Следующие соединения получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **Соед. 321 –Эн. 1** и **Соед. 321 – Эн. 2**: **Соед. 318** и **319**

[0320] N-(3-карбамоилтетрагидрофуран-3-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (**Соед. 323**)



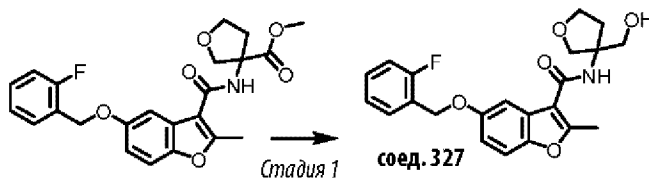
[0321] *Стадия 1:* К раствору смеси 5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 1,66 ммоль), NATU (1,26 г, 3,33 ммоль) и ДИПЭА (0,61 мл, 3,33 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли метил-3-аминотетрагидрофуран-3-карбоксилата гидрохлорид (0,363 г, 1,99 ммоль) при 0°C и РС перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить метил-3-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидрофуран-3-карбоксилат (650 мг, неочищенный).

[0322] *Стадия 2:* 2 н. NaOH (25 мл) добавляли к раствору метил-3-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидрофуран-3-карбоксилата (650 мг, 1,52 ммоль) в MeOH (20 мл) и ТГФ (10 мл) и РС перемешивали при к.т. в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли ледяной водой (50 мл), подкисляли 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 3-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту (450 мг, неочищенная).

[0323] *Стадия 3:* К раствору смеси 3-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,45 г, 1,08 ммоль), NATU (0,828 г, 2,17 ммоль) и ДИПЭА (0,4 мл, 2,17 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли хлорид аммония (0,290 г, 5,4 ммоль) при 0°C и РС перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле в качестве элюента, чтобы получить **Соед. 323** (320 мг, 47% за 3 стадии). Preparative хиральную SFC осуществляли для рацемического **Соед. 323**, чтобы получить **Соед. 323–Эн. 1** и **Соед. 323–Эн. 2**.

[0324] Следующие соединения получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **Соед. 323–Эн. 1** и **Соед. 323–Эн. 2**: **Соед. 322**

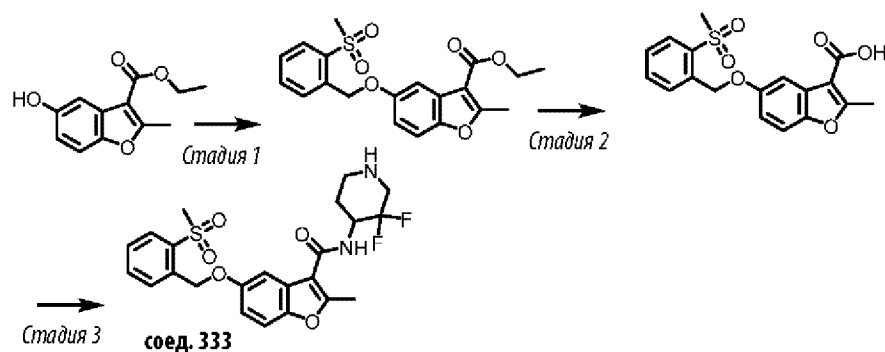
[0325] 5-((2-фторбензил)окси)-N-(3-(гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (Соед. 327)



[0326] *Стадия 1:* 1 М ЛАГ в ТГФ (2,34 мл, 2,34 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидрофуран-3-карбоксилата (0,500 г, 1,17 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C и РС перемешивали при к.т. в течение 1 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. РС медленно гасили насыщенным раствором сульфата натрия (5 мл), разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией GRACE с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле в качестве элюента, чтобы получить **Соед. 237** (280 мг, 60%). Preparative хиральную SFC осуществляли для рацемического **Соед. 327**, чтобы получить **Соед. 327–Эн. 1** и **Соед. 327–Эн. 2**.

[0327] **Соед. 324**, **Соед. 325**, **Соед. 334 – Эн. 1** и **Соед. 334 – Эн. 2** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **соед. 327 – Эн. 1**.

[0328] N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид (Соед. 333)



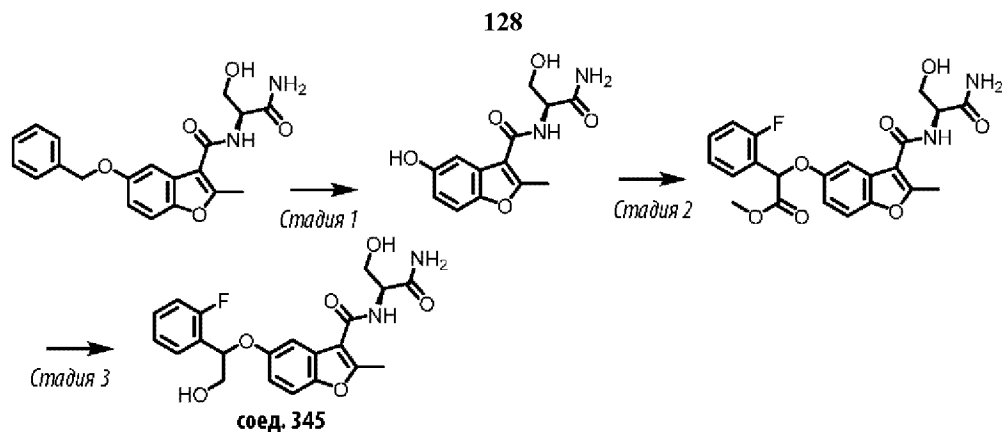
[0329] *Стадия 1:* (2-(метилсульфонил)фенил)метанол (1,8 г, 9,54 ммоль), ADDP (2,8 г, 11,13 ммоль) и PBU₃ (2,7 мл, 11,13 ммоль) последовательно добавляли к раствору этил-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (1,75 г, 7,95 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0 °С в атмосфере Ar. PC перемешивали при к.т. в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (1 x 50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-30% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить этил-2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксилат (1,2 г, 39%).

[0330] *Стадия 2:* К раствору этил-2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси) бензофуран-3-карбоксилата (1,2 г, 3,092 ммоль) в ТГФ: MeOH (1:1) (40 мл) добавляли 2 н. NaOH (8 мл) при к.т. и нагревали до 60 °С. PC перемешивали в течение 6 ч при 60 °С, и за протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC концентрировали, затем разбавляли ледяной водой и pH доводили до ~2 с помощью 1 н. раствором HCl, чтобы получить твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, чтобы получить 2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновую кислоту (1 г, неочищенную).

[0331] *Стадия 3:* К перемешиваемому раствору 2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты (700 мг, 1,944 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ДИПЭА (1,3 мл, 7,7 ммоль), НАТУ (1,0 г, 2,721 ммоль) при 0 °С, а затем добавляли трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (550 мг, 2,332 ммоль), затем PC перемешивали в течение 16 ч при к.т. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC с силикагелем с использованием 40% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, чтобы получить **Соед. 333** (800 мг, 71%). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического **Соед. 333**, чтобы получить **Соед. 333– Эн. 1** и **Соед. 333 – Эн. 2**.

[0332] **Соед. 332** получали способом, подобным (применение подходящих реагентов и способов очистки, известных специалисту в данной области техники) **Соед. 333**.

[0333] N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(1-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (**Соед. 335**)



[0334] *Стадия 1:* В колбу с гидрогенизатором Парра загружали (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (800 мг, 2,17 ммоль) в этаноле (20 мл) и добавляли 10% Pd/C (250 мг) при к.т. PC перемешивали под давлением газообразного водорода (70 фунтов на квадратный дюйм) при к.т. в течение 16 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и фильтровали через целит, целит промывали EtOAc (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (0,45 г, 92%).

[0335] *Стадия 2:* Суспензию (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксамид (250 мг, 0,89 ммоль), метил-2-бром-2-(2-фторфенил)ацетата (222,1 мг, 0,89 ммоль) и K₂CO₃ (0,148, 1,07 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC разбавляли ледяной водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить метил-2-((3-(((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2-метилбензофуран-5-ил)окси)-2-(2-фторфенил)ацетат (500 мг, неочищенный).

[0336] *Стадия 3:* К раствору метил-2-((3-(((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-2-метилбензофуран-5-ил)окси)-2-(2-фторфенил)ацетата (500 мг, 1,12 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С под Ar добавляли ЛАГ (1М в ТГФ) (1,3 мл, 1,3 ммоль). PC перемешивали при к.т. в течение 1 ч. За протеканием реакции наблюдали с помощью ТСХ. PC гасили насыщенным раствором Na₂SO₄ (5 мл), разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить **Соед. 335** (0,250 г, 34% за 2 стадии). Препаративную хиральную SFC осуществляли для рацемического **Соед. 335**, чтобы получить **Соед. 335–Эн. 1** и **Соед. 335–Эн. 2**.

25 Аналитические данные

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
001	-	267	L2	3,0	(DMCO d ₆ , 300 МГц): 12,99 (ш. с., 1H); 8,60 (с, 1H); 7,61 (д, 1H); 7,55-7,44 (м, 3H); 7,44-7,30 (м, 3H); 7,07 (дд, 1H); 5,16 (с, 2H).
004	297	295	L2	5,2	-
005	-	295	L2	4,2	-
006	-	295	L1	8,8	-
007	-	299	L1	9	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
009	-	299	L1	9,0	-
010	-	306	L1	8,2	(ДМСО d6, 300 МГц): 7,92 (д, 1H); 7,80-7,68 (м, 2H); 7,62-7,47 (м, 3H); 7,01 (дд, 1H); 5,27 (с, 2H); 2,71 (с, 3H).
011	-	307	L2	4,8	-
012	313	311	L2	3,5	-
013	-	311	L2	3,7	-
014	-	311	L1	9,1	-
015	-	313	L1	9,4	(ДМСО-d6, 300 МГц): 13,00 (ш. с., 1H); 7,56-7,40 (м, 3H); 7,35-7,25 (м, 2H); 7,16 (ддд, 1H); 7,01 (дд, 1H); 5,17 (с, 2H); 3,15 (кв., 2H); 1,26 (т, 3H)
019	314	-	-	-	-
020	-	329	L1	8,6	(ДМСО, 300 МГц): 7,66 (д, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,30-7,16 (м, 2H); 7,09-6,95 (м, 2H); 5,14 (с, 2H); 4,98 (с, 2H); 3,53 (с, 3H).
021	-	332	L1	9,1	-
023	-	335	L2	5,8	¹ H ЯМР (ДМСО d6, 300 МГц) δ м.д. 12,90 (ш.с., 1H); 7,54-7,44 (м, 4H); 7,44-7,28 (м, 3H); 6,98 (дд, 1H); 5,13 (с, 2H); 4,14-3,97 (м, 1H); 2,07-1,44 (м, 2H); 1,90-1,62 (м, 6H).
024	-	349	L1	9,0	(ДМСО d6, 300 МГц): 13,50-12,52 (ш.с., 1H); 7,85-7,65 (м, 3H); 7,65-7,42 (м, 3H); 7,00 (д, 1H); 5,27 (с, 2H); 2,71 (с, 3H).
025	351	349	L2	4,7	-
026	-	349	L1	9,1	-
028	-	365	L2	4,9	-
035	282	-	L2	2,60	-
036	298	296	L3	5,3	-
037	300	298	L3	6,80	(CDCl3, 300 МГц): 7,42-7,31 (м, 2H); 7,26-7,15 (м, 3H); 7,07-6,90 (м, 2H); 5,75-5,55 (м, 2H); 5,11 (с, 2H); 2,73 (с, 3H).
038	310	-	L3	7,80	-
039	322	320	L3	7,60	-
040	323	-	L3	8,40	-
041	334	-	L5	9,20	-
042	337	-	L3	5,90	-
043	338	-	L3	6,70	-
044	340	338	L2	3,30	-
045	348	-	L1	8,80	-
046	350	348	L3	8,90	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
047	350	-	L1	9,30	-
048	351	349	L3	7,10	-
049	351	349	L3	5,90	-
050	352	-	L1	8,10	-
051	352	350	L1	7,80	-
052	352	-	U4	3,70	-
053	352	350	U5	2,96	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,09 - 8,29 (2 H, м); 8,09 - 8,29 (2 H, м); 7,29 - 7,42 (4 H, м); 7,26 (1 H, д); 6,92 (1 H, дд), 5,12 (2 H, с); 5,12 (2 H, с); 4,96 (1H, д), 4,48-4,50 (1 H, м), 4,30-4,40 (1H, м), 2,59 (3 H, с), 2,15 - 2,40 (4H, м)
054	352	-	U5	2,95	-
055	353	351	L3	7,40	-
056	354	352	L3	7,90	-
057	356	-	L3	5,60	(ДМСО d6, 300 МГц): 7,81 (т, 1H); 7,51-7,30 (м, 7H); 6,96 (дд, 1H); 5,12 (с, 2H); 3,70-3,40 (м, 3H); 3,27-3,12 (м, 4H); 2,60 (с, 3H)
058	358	-	L3	9,2	-
059	359	-	L3	7,6	-
060	359	-	L3	7,70	-
061	360	358	L3	8,1	-
062	360	358	L3	7,6	-
063	360	358	L3	4,1	(ДМСО d6, 300 МГц): 7,67 (ш.с., 1H); 7,49 (д, 2H); 7,45-7,28 (м, 4H); 6,91 (дд, 1H); 5,10 (с, 2H); 3,04 (ш.с.; 3H); 2,69 (с, 3H).
064	362	360	L1	8,50	-
065	362	-	L1	8,90	-
066	364	362	L3	9,30	-
067	364	-	L3	9,20	-
068	365	363	U4	3,45	-
069	365	-	U2	2,96	(300 МГц, ДМСО-d6): 8,06 - 8,26 (1 H, м); 7,89 (1 H, с); 7,22 - 7,59 (7H, м); 6,97 (1H, дд); 5,13 (2H, с); 4,46 - 4,72 (1H, м); 3,24 (2 H, дд); 2,61 (3H, с); 2,30 - 2,43 (1H, м); 1,76 - 2,14 (1 H, м)
070	365	363	U3	0,6	-
071	365	363	L5	8,10	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,14 (д, 1H); 7,89 (ш.с., 1H); 7,52-7,29 (м, 7H); 6,97 (дд, 1H); 5,13 (с, 2H); 4,60 (дд, 1H); 3,24 (дд, 2H); 2,61 (с, 3H); 2,45-2,32 (м, 1H); 2,11-1,94 (м, 1H).
072	365	-	L3	7,30	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
073	365	-	L3	6,00	-
074	365	363	L3	6,30	-
075	365	-	L3	6,50	-
076	365	363	L3	6,90	-
077	365	363	L3	6,30	-
078	365	363	L3	6,80	-
079	365	363	L3	7,00	-
080	365	363	L3	7,00	-
081	365	363	L3	6,80	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,53 (с, 1H); 8,13 (д, 1H); 7,63 (д, 1H); 7,55 (д, 1H); 7,53-7,44 (м, 2H); 7,44-7,29 (м, 3H); 7,04 (дд, 1H); 5,13 (с, 2H); 3,85-3,65 (м, 1H); 2,77 (ш. д, 2H); 2,17 (с, 3H); 1,95 (ддд, 2H); 1,85-1,74 (м, 2H); 1,62-1,45 (м, 2H).
082	365	-	U6	0,90	-
083	365	363	L3	6,90	(ДМСО d6, 300 МГц): 7,50 (д, 1H); 7,42 (д, 1H); 7,36-7,20 (м, 4H); 7,04 (дд, 1H); 5,16 (с, 2H); 3,56 (дд, 1H); 3,49-3,16 (м, 5H); 2,48-2,29 (м, 1H); 2,37 (с, 3H); 2,15-2,00 (м, 1H).
084	365	363	L3	6,90	(ДМСО d6, 300 МГц): 7,44 (1 H, д); 7,08 - 7,34 (5 H, м); 6,96 (1 H, д); 5,05 (2 H, с); 4,55-4,44 (1 H, т); 3,10 - 3,61 (4 H, м), 2,55 (3 H, с), 2,16 - 2,37 (4 H, м), 1,90 - 2,10 (1 H, м)
085	365	363	L3	7,00	-
086	366	364	U5	3,03	-
087	366	-	L3	7,90	-
088	366	364	L1	8,00	-
089	366	-	L3	7,80	-
090	366	-	L3	8,80	-
091	367	365	L3	7,50	-
092	368	366	U4	3,67	-
093	369	-	U5	3,16	(CDCl3, 300 МГц): 7,20 - 7,56 (5 H, м); 7,09 (1 H, д); 6,93 (1 H, дд); 6,10 (1 H, д); 4,87 - 5,35 (3 H, м); 4,42 - 4,62 (1 H, м); 3,42 - 3,62 (1 H, м); 2,95 - 3,32 (2 H, м); 2,84 (1 H, дд); 2,65 (3 H, с); 2,21 - 2,50 (1 H, м)
094	369	-	U5	3,21	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,02 (1 H, д); 7,21 - 7,62 (7 H, м); 6,81 - 7,05 (1 H, м); 4,91 - 5,34 (3 H, м); 4,25-4,5 (1 H, м); 2,75- 3,27 (4H, м); 2,59 (3 H, с)
095	369	367	L3	6,30	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
096	369	367	L3	6,50	(DMCO d6-D2O, 300 МГц): 7,40 - 7,55 (м, 2H); 7,24 - 7,37 (м, 3H); 7,12 - 7,23 (м, 1H); 6,95 - 7,10 (м, 1H); 5,17 (с, 2H); 4,44 - 4,68 (м, 1H); 3,16 - 3,54 (м, 4H); 2,60 (с, 3H); 2,21-2,33 (м, 1H); 2,10-1,99 (м, 1H)
097	369	367	L3	6,90	(DMCO d6, 300 МГц): 7,40 - 7,55 (м, 3H); 7,24 - 7,37 (м, 3H); 7,12 - 7,23 (м, 1H); 6,95 - 7,10 (м, 1H); 5,17 (с, 2H); 4,44 - 4,68 (м, 1H); 3,16 - 3,54 (м, 5H); 2,60 (с, 3H); 2,21-2,33 (м, 1H); 2,10-1,99 (м, 1H)
098	372	370	L3	9,10	-
099	373	371	L3	7,60	-
100	373	371	L3	7,20	-
101	373	371	L3	8,30	-
102	374	-	L3	7,00	(DMCO d6, 300 МГц): 6,68-8,55 (м, 4H); 7,50-7,36 (м, 7H); 6,98 (дд, 1H); 5,13 (с, 2H); 4,67 (д, 2H); 2,64 (с, 3H)
103	376	374	U5	2,83	(CDCl3, 300 МГц): 7,21 - 7,63 (6 H, м); 6,93 (1 H, дд, J=8,67, 1,88 Гц); 6,10 (1 H, д, J=6,03 Гц); 4,86 - 5,42 (3 H, м); 4,38 - 4,67 (1 H, м); 3,42 - 3,68 (1 H, м); 2,96 - 3,34 (2 H, м); 2,84 (1 H, дд); 2,65 (3 H, с); 2,29 - 2,52 (1 H, м)
104	376	-	L3	4,20	-
105	377	-	L3	8,20	(DMCO-d6, 300 МГц): 8,48 (т, 1H); 7,49-7,30 (м, 7H); 6,98 (дд, 1H); 6,21 (с, 1H); 5,14 (с, 2H); 4,49 (д, 2H); 2,62 (с, 3H); 2,38 (с, 3H)
106	378	-	L3	9,60	-
107	379	-	U5	3,08	-
108	379	377	U5	2,66	-
109	379	-	U5	2,99	-
110	379	377	U5	2,9	-
111	379	377	U4	3,55 3,63	(DMCO d6, 300 МГц): 8,08 (1 H, д); 7,30 - 7,57 (7 H, м); 7,22 (1 H, д); 6,97 (1 H, дд); 5,13 (2 H, с); 4,10-4,25 (1 H, м); 3,35 - 3,44 (1 H, м); 3,11 - 3,23 (1 H, м); 2,57 (3 H, с); 2,26 - 2,38 (2 H, м); 1,84 - 2,07 (2 H, м)
112	379	-	L3	6	-
113	379	-	L3	6,3	-
114	379	377	U5	3,12	-
115	379	377	U5	3,15	(DMCO d6, 300 МГц): 7,89 (д, 1H), 7,29 - 7,58 (м, 6H), 7,22 (д, 1H), 6,97 (дд, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,76 - 3,93 (м, 1H), 2,98 (д, 1H), 2,55-2,70 (м, 5H), 1,80 (т, 2H), 1,37 (тд, 1H), 0,91 - 1,24 (м, 4H).
116	379	377	U6	1,16	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
117	379	377	L1	6,80	-
118	379	-	L3	7,40	-
119	379	377	L3	7,50	-
120	379	377	L5	8,70	(DMCO d6, 300 МГц): 7,91 (д, 1H); 7,88-7,61 (м, 2H); 7,51-7,28 (м, 6H); 7,20 (д, 1H); 6,97 (дд, 1H); 5,12 (с, 2H); 3,80-3,67 (м, 1H); 3,05-2,91 (м, 1H); 2,56 (с, 3H); 2,08-1,85 (м, 4H); 1,52-1,31 (м, 4H).
121	379	377	L6	8,20	-
122	380	-	L3	7,50	(DMCO d6, 300 МГц): 7,98 (т, 1H); 7,48-7,27 (м, 7H); 6,97 (дд, 1H); 5,13 (с, 2H); 3,27-3,16 (м, 4H); 2,69 (с, 2H); 2,58 (с, 3H); 1,97-1,73 (м, 1H); 1,63-1,58 (м, 2H); 1,30-1,17 (м, 2H)
123	380	378	U5	3,1	(300 МГц, DMCO-d6): 7,81 (1 H, д); 7,27 - 7,64 (6 H, м); 7,13 - 7,25 (1 H, м); 6,96 (1 H, д); 5,12 (2 H, с); 4,61 (1 H, д); 3,60 - 3,90 (1 H, м); 2,55 (3 H, с); 1,86 (4 H, д); 0,85 - 1,54 (4 H, м)
124	380	378	U5	3,19	(DMCO d6, 300 МГц): 7,20 - 7,77 (6 H, м); 7,10 (1 H, д); 6,94 (1 H, дд); 5,61 (1 H, д); 5,03 - 5,20 (2 H, м); 3,84 - 4,12 (1 H, м); 3,48 - 3,76 (1 H, м); 2,57 - 2,78 (3 H, м); 1,94 - 2,27 (4 H, м); 1,83 (1 H, ш. с.); 1,41 - 1,53 (2 H, м); 1,22-1,34 (2H, м)
125	380	378	U5	3,26	(CDCl ₃ , 300 МГц): 7,29 - 7,59 (6 H, м); 7,29 - 7,59 (6 H, м); 7,08 - 7,27 (1 H, м); 6,94 (1 H, дд); 5,77 (1 H, д); 5,11 (2 H, с); 4,09 (ш. с., 1 H); 3,99 (1 H, ш. с.); 2,68 (3 H, с); 1,70 - 2,04 (8 H, м)
126	381	379	U5	2,81	-
127	381	379	L3	6,30	(DMCO d6, 300 МГц): 7,49 (1 H, д); 7,20 - 7,39 (2 H, м); 6,83 - 7,11 (4 H, м); 5,12 (2 H, с); 4,60-4,52 (м, 1H); 3,03 - 3,57 (4 H, м); 2,58 - 2,68 (3 H, с); 1,90 - 2,37 (2 H, м)
128	382	380	U6	1,10	(DMCO d6, 300 МГц): 8,25 (1 H, т); 7,25 - 7,58 (7 H, м); 6,77 - 7,04 (1 H, м); 5,12 (2 H, с); 5,04 (1 H, т); 4,45 (2 H, д); 4,35 (2 H, д); 3,64 (2 H, д); 3,53 (2 H, д); 2,60 (3 H, с)
129	383	381	L3	6,2	
130 - Диа 1	383	381	U5	3,08	-
130 - Диа 2	382	-	U5	3,29	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
131	383	-	U5	3,19	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,20 - 8,54 (1 H, м); 7,28 - 7,56 (6 H, м); 7,22 (1 H, д); 6,90 - 7,04 (1 H, м); 4,97 - 5,23 (3 H, м); 4,22 - 4,49 (1 H, м); 3,46 - 3,73 (2 H, м); 2,99 - 3,18 (2 H, м); 2,58 (3 H, с); 1,56 - 2,30 (2 H, м)
132	384	382	L3	8,10	-
133	386	-	L3	8,9	-
134	386	384	L2	5,40	-
135	387	385	U5	3,24	-
136	387	385	U5	3,12	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,00 (1 H, д); 7,37 - 7,64 (2 H, м); 7,27 (1 H, д); 7,18 (2 H, т); 6,92 (1 H, дд); 5,16 (2 H, с); 4,23 - 4,45 (1 H, м); 3,43-3,49 (2 H, м), 3,01 - 3,20 (2 H, м); 2,57 (3H, с); 1,69 - 2,12 (2 H, м)
137	387	-	U5	3,43	-
138	387	-	L3	7,70	-
139	387	-	L3	7,10	-
140	389	-	U5	3,35	-
141	389	-	U5	3,29	-
142	391	389	U5	3,39	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,18 (1H, д); 7,50-7,35 (6H, м); 7,22 (1H, д); 6,99 (1H, дд); 5,15 (2H, с); 4,09-4,07 (1H, м); 3,32 (1H, т); 2,98-2,80 (4H, м); 2,59 (3H, с); 2,02-1,91 (2H, м); 1,73-1,69 (2H, м); 1,54-1,46 (2H, м).
143	391	-	U5	3,32	(CDCl3, 300 МГц): 7,31 - 7,57 (7 H, м); 6,99 (1 H, д); 6,16 (1 H, д); 5,12 (2 H, с); 4,40 (1 H, д); 3,44 - 3,91 (2 H, м); 2,71 (3 H, с); 2,33 (2 H, д); 1,09 - 1,42 (4 H, м) 0,63 - 1,00 (2 H, м)
144	391	-	U6	1,27 1,42	-
144 - Диа 1	391	-	U5	3,36	-
144 - Диа 2	391	-	U5	3,51	-
145	393		L3	6,2	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,27-8,21 (м, 1H); 7,40-7,31 (м, 6H); 7,20 (с, 1H); 6,96 (дд, 1H); 5,13 (с, 2H); 4,54-4,42 (м, 1H); 4,04-3,40 (м, 4H); 2,56 (д, 3H); 2,27-2,02 (м, 2H); 1,95 (с, 3H)
146	393	391	L3	6,2	(300 МГц; CDCl3): 7,50-7,29 (м, 6H); 7,08 (д, 1H); 6,96 (дд, 1H); 5,67 (ш. д, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,60-4,35 (м, 1H);

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
					3,55-3,35 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,86 (дд, 1H); 2,68 (с, 3H); 2,40-2,35 (м, 2H); 1,97-1,82 (м, 1H).
147	396	391	U5	3,36	(CDCl ₃ , 300 МГц): 7,22 - 7,69 (8 H, м); 6,93 (1 H, д); 6,58 (1 H, ш. с.); 4,96 - 5,40 (2 H, м); 4,31 - 4,69 (1 H, м); 3,21 - 3,79 (4 H, м); 2,81 - 2,98 (1 H, м); 2,70 (4 H, с); 1,68 - 2,15 (2 H, м); 0,95 - 1,43 (4 H, м)
148	393	391	U5	3,00	(DMCO d ₆ , 300 МГц): 8,20 - 8,64 (1 H, м); 7,12 - 7,68 (8 H, м); 6,97 (1 H, д); 4,92 - 5,26 (2 H, м); 4,19 - 4,81 (5 H, м); 3,63 - 3,85 (1 H, м); 3,44 - 3,63 (2 H, м); 2,99 - 3,21 (2 H, м); 2,58 (3 H, с)
149	393	-	L3	7,90	-
150	393	391	L4	3,10	-
151	393	-	L3	7,50	-
152	393	391	L4	4,40	-
153	393	391	L4	5,00	-
154	393	391	L3	7,40	-
155	393	-	L3	7,3	-
156	393	-	L3	7,00	-
157	394	392	U5	1,87	-
158	394		U5	2,75	-
159	394	-	U6	1,4	(300 МГц; CDCl ₃): 7,31 - 7,55 (м, 6 H) 7,11 (д, 1 H) 6,87 - 7,02 (м, 1 H) 5,59 (ш. с., 1 H) 5,12 (с, 2 H) 3,38 (с, 3 H) 2,68 (с, 3 H) 1,97 - 2,29 (м, 4 H) 1,34 - 1,48 (м, 2 H) 1,26 (с, 5 H) 0,71 - 0,97 (м, 3 H)
160	395	393	U5	1,90	-
161	395	393	U4	2,85	-
162	395	393	U4	2,88	-
163	395	-	U4	2,94	-
164	395	393	L3	6,4	-
165	395	393	L3	7,10	-
166	396	394	U5	2,65	-
167	396	394	U5	3,01	(300 МГц, CDCl ₃): 7,22 - 7,64 (7 H, м); 7,13 (1 H, ш. с.); 6,83 - 7,05 (1 H, м); 5,80 (1 H, ш. с.); 5,13 (2 H, с); 3,55 - 4,00 (6 H, м); 2,52 - 2,88 (3 H, м) 1,96 (4 H, ш. с.)
168	397	395	L3	6,90	(CDCl ₃ , 300 МГц): 7,42-7,32 (м, 2H); 7,26-7,11 (м, 3H); 7,06-6,98 (м, 1H); 6,94 (дд, 1H); 5,69-5,65 (м, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,98 (с, 2H); 4,05-3,95 (м, 1H); 3,00-2,85 (м, 2H); 2,68 (с, 3H); 2,39 (с, 3H); 2,29 (ш. т, 2H); 2,11 (ш. д, 2H); 1,80-1,75 (м, 2H).

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
169	400	398	L3	5,3	-
170	400	398	L2	4,3	(DMCO d6, 300 МГц): 7,67 (1 H, ш. с.); 7,39 (1 H, д); 7,27 (3 H, д); 7,14 (1 H, ш. с.) 6,91 (1 H, д); 6,79 (1H, ш. с.); 5,05 (2 H, ш. с.); 2,96 (1 H, ш. с.); 2,69 (3 H, ш. с.); 2,32 (3 H, ш. с.); 0,89 (4 H, ш. с.)
171	401	399	U5	3,02	-
172	401	399	U5	3,25	-
173	401	399	U5	3,19	(CDCl3, 400 МГц): 7,13 - 7,61 (7 H, м); 6,98 (1 H, дд); 6,07 (1 H, д); 5,05 - 5,23 (2 H, м); 4,48 - 4,78 (1 H, м); 3,37 (1 H, т); 3,17 (1 H, д); 2,86 - 3,06 (1 H, м); 2,65 - 2,85 (4 H, м); 2,22-1,19 (1 H, м); 1,53 - 1,68 (1 H, м)
174	403	-	L3	6,3	-
175	404	402	L3	5,4	-
176	404	402	L3	5,0	(DMCO d6, 300 МГц): 11,8 (1H, ш. с.); 7,54 (1 H, д) 7,40 - 7,50 (1 H, м) 7,25 - 7,39 (3 H, м) 7,14-7,22 (1 H, м) 7,04 (1 H, дд) 5,17 (2 H, с) 3,00 - 3,18 (1 H, м) 2,66 (3 H, с) 1,08 - 1,21 (4 H, м)
177	404	402	L3	5,0	(DMCO d6, 300 МГц): 11,80 (1 H, ш. с.); 7,42 - 7,64 (3 H, м) 7,13 - 7,34 (3 H, м) 7,02 (1 H, дд); 5,13 (2 H, с); 3,09 - 3,21 (1 H, м); 2,66 (3 H, с); 1,10 - 1,21 (4 H, м)
178	405	-	L3	8,1	(300 МГц, DMCO-d6): 8,00 (т, 1H); 7,50-7,34 (м, 6H); 7,20 (д, 1H); 6,97 (дд, 1H); 5,10 (с, 2H); 3,38 (м, 2H); 2,61 (м, 2H); 2,56 (с, 3H); 2,26 (с, 3H); 2,18 (с, 3H)
179	405	-	L3	6,30	-
180	405	403	U6	1,08	(CDCl3, 300 МГц): 7,30 - 7,52 (м, 6H), 7,14 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 5,87 (д, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,51 - 4,65 (м, 1H), 2,87 - 2,95 (м, 2H), 2,79 - 2,87 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,39 - 2,51 (м, 2H), 1,57 - 1,78 (м, 6H).
181	405	-	U5	3,51 3,63	-
182	405	403	U5	3,50	(CDCl3, 300 МГц): 7,30 - 7,55 (6 H, м); 7,14 (1 H, д); 6,94 (1 H, дд); 5,58 (1 H, д); 5,09 (2 H, с); 4,30-4,50 (1 H, м); 3,24 (2 H, ш. с.); 2,67 (3 H, с); 2,32 (3 H, с); 2,06 - 2,18 (2 H, м); 1,90-2,10 (2 H, м.); 1,71 - 1,88 (2 H, м)
183	404	-	U5	3,59	(CDCl3, 300 МГц): 7,30 - 7,51 (6 H, м); 7,23 (1 H, д); 6,87 - 7,07 (1 H, м); 6,07 - 6,36 (1 H, м); 5,12 (2 H, с); 4,26-4,36 (1 H, м); 3,21 (2 H, ш. с.); 2,71 (3 H, с); 2,27 - 2,40 (5 H, м) 2,08 - 2,25 (2 H, м) 1,70 - 1,92 (4 H, м)
184	405	403	U5	3,52	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
185	407	405	L3	8,50	-
186	407	-	L3	7,6 7,8	-
187	407	-	L3	5,00	-
188	408		U5	2,89	-
189	408	406	L3	6,40	-
190	408	-	U5	2,31	-
191	409	407	U4	4,04	-
192	410	407	U5	2,56	(CDCl ₃ , 300 МГц): 7,92 (1H, д); 7,49-7,44 (3H, м); 7,37-7,25 (2H, м); 7,22 (1H, д); 6,96 (1H, дд); 5,21-5,16 (3H, м); 4,63 (2H, с); 3,79-3,69 (1H, м); 2,77-2,73 (2H, м); 2,56 (3H, с); 2,17 (3H, с); 2,01-1,94 (2H, м); 1,82-1,79 (2H, м); 1,66-1,53 (2H, м).
193	410	408	U5	1,78	-
194	411	409	L3	7,70	(DMCO d6, 300 МГц): 7,41-7,31 (м, 2H); 7,25-7,11 (м, 3H); 7,02 (ддд, 1H); 6,94 (дд, 1H); 5,67 (ш. д, 1H); 5,11 (с, 2H); 4,12-3,97 (м, 1H); 3,08 (д, 2H); 2,89 (ш. д, 2H); 2,36 (с, 3H); 2,32-2,18 (м, 2H); 2,18-2,02 (м, 2H); 1,72-1,55 (м, 2H); 1,34 (т, 3H).
195	-	412	L3	6,2	(DMCO d6, 300 МГц): 7,73 (д, 1H); 7,48 (д, 2H); 7,43-7,28 (м, 4H); 6,88 (дд, 1H); 5,08 (с, 2H); 2,69 (с, 3H).
196	414	-	L3	6,30	(DMCO d6, 300 МГц): 9,38 (дд, 1H); 8,86 (дд, 1H); 8,59 (т, 1H); 8,16 (ш.с., 1H); 7,57-7,32 (м, 7H); 6,98 (дд, 1H); 5,15 (с, 2H); 4,78 (д, 2H); 2,66 (с, 3H)
197	414	412	U5	3,20	-
198	414	-	U5	3,28	-
199	416	414	L3	5,0	-
200	417	-	L3	7,00	-
201	419	417	U5	2,80	-
202	419	417	L3	7,70	-
203	419	417	L3	7,40	-
204	419	417	L3	7,50	-
205	421	-	U5	3,30	(CDCl ₃ , 300 МГц): 7,17 - 7,61 (7 H, м); 6,94 (1 H, дд); 6,29 (1 H, д); 5,12 (2 H, с); 4,51 - 4,77 (1 H, м); 2,89 - 3,13 (3 H, м); 2,80 (1 H, д); 2,68 (3 H, с); 2,39 - 2,62 (2 H, м); 2,08 - 2,37 (7 H, м); 1,81 - 1,97 (1 H, м); 1,13 - 1,38 (1 H, м)
206	421	419	U5	3,51	(DMCO d6, 300 МГц): 7,78 (1H, д); 7,48-7,31 (6H, м); 7,24 (1H, д); 6,98 (1H, дд); 5,13 (2H, с); 4,51 (4H, ддд);

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
					3,99-3,94 (1H, м); 3,43 (1H, т); 2,69 (2H, м); 2,58 (3H, с); 1,99-1,91 (2H, м); 1,83-1,72 (2H, м); 1,57-1,46 (2H, м).
207	421	419	U5	3,47	(DMCO d6, 300 МГц): 7,80 (1H, д); 7,49-7,35 (6H, м); 7,26 (1H, д); 6,99 (1H, дд); 5,15 (2H, с); 4,50 (4H, ддд); 4,02-3,99 (1H, м); 3,46 (1H, т); 2,70 (2H, м); 2,52 (3H, с); 1,99-1,91 (2H, м); 1,83-1,72 (2H, м); 1,57-1,46 (2H, м).
208	421	419	U5	3,11	-
209	421	419	U6	1,43	-
210	422	420	U5	3,89	(CDCl ₃ , 300 МГц): 7,21 - 7,64 (6 H, м); 7,13 (1 H, д); 6,84 - 7,02 (1 H, м); 5,51 - 5,74 (1 H, м); 5,11 (2 H, с); 3,77 - 4,09 (1 H, м); 2,67 (3 H, с); 2,1-2,2 (2 H, м); 1,93 (2 H, д); 1,75 (1 H, ш. с.) 1,04 - 1,44 (12 H, м)
211	423	-	U4	4,21	-
212	424	422	U5	3,60	
213	429	-	L3	6,80	(DMCO d6, 300 МГц): 9,38 (дд, 1H); 8,86 (дд, 1H); 8,57 (д, 1H); 7,50-7,29 (м, 8H); 6,97 (дд, 1H); 5,54-5,43 (м, 1H); 5,15 (с, 2H); 2,65 (с, 3H); 1,66 (д, 3H)
214	428	-	L3	8,70	-
215	429		L3	7,2	-
216	429	-	L3	9	-
217	432	430	U5	3,29	-
218	432	430	U5	3,25	-
219	433	431	L4	2,3	-
220	434	432	U5	3,78	-
221	433	431	L3	9,10	-
222	434	432	U4	3,48	(DMCO d6, 400 МГц): 8,04 - 8,26 (2 H, м); 7,19 - 7,57 (7 H, м); 6,82 - 7,05 (1 H, м); 5,14 (2 H, с); 4,55-4,65 (1 H, м); 4,26 - 4,39 (1 H, м); 4,03 (1 H, д); 3,69 (1 H, дд); 3,55 (1 H, дд); 3,45 (1 H, дд); 2,58 (3 H, с); 1,99 - 2,25 (1 H, м)
223	435	433	L3	7,50	-
224	436	434	U5	2,6	-
225	436	-	L3	6,60	-
226	437	435	U5	3,42	-
227	437	435	U5	3,35	-
228	437	-	L3	8,90	-
229	437	435	L3	7,30	-
230	443	441	U6	2,03	(CDCl ₃ , 300 МГц): 8,24 - 8,39 (2 H, м); 7,22 - 7,58 (6 H, м); 7,08 (1 H, д); 6,94 (1 H, д); 6,49 (1 H, т); 5,66 (1 H, д);

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
					5,10 (2 H, c); 4,73 (2 H, д); 4,19 - 4,38 (1 H, м); 3,06 - 3,25 (2 H, м); 2,67 (3 H, c); 2,03 - 2,23 (2 H, м); 1,43-1,52 (2 H, м)
231	447	-	U6	2,08	-
232	447	445	L3	7,90	-
233	447	445	L3	7,80	-
234	447	445	L3	8,10	-
235	448	446	U4	3,62	(ДМСО d6, 300 МГц): 8,16 (1 H, д); 7,28 - 7,56 (6 H, м); 7,24 (1 H, д); 6,97 (1 H, дд); 5,14 (2 H, c); 4,53 - 4,83 (1 H, м); 4,30 - 4,44 (1 H, м); 4,24 (1 H, д); 3,62 - 3,84 (2 H, м); 3,41 - 3,57 (1 H, м); 2,81 - 3,00 (4 H, м); 2,69 (1H, c); 2,57 (4 H, c); 1,98 - 2,28 (1 H, м)
236	449	447	L3	8,30	-
237	450	448	L4	4,90	-
238	451	449	L3	8,90	-
239	451	449	L4	3,80	-
240	455	-	U5	3,97	-
241	455	453	L3	9,20	-
242	457	455	U5	2,7	(300 МГц, ДМСО-d6): 8,03 (1H, д); 7,98 (1H, д); 7,85 (2H, м); 7,67 (1H, т); 7,50 (1H, д); 7,26 (1H, д); 7,00 (1H, дд); 5,53 (2H, c); 3,86-3,71 (1H, м); 3,32 (3H, c); 2,88-2,85 (2H, м); 2,57 (3H, c); 2,27 (3H, c); 2,22-2,15 (2H, м); 1,87-1,83 (2H, м); 1,66-1,57 (2H, м).
243	460	458	L4	4,50	-
244	463	461	L3	8,30	-
245	463	-	U5	2,8	(300 МГц, ДМСО-d6) 8,17 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40 - 7,54 (м, 2H), 7,25 - 7,38 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 6,93 (дд, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,52 - 4,65 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 2H), 2,91 (ш. с., 4H), 2,60 (с, 3H), 2,30-2,48 (м, 6H), 2,21 (с, 3H), 1,93 - 2,11 (м, 1H).
246	465	-	U6	2,21	-
247	-	463	L4	5,50	-
248	465	463	L4	4,80	-
249	-	463	L4	5,20	-
250	466	-	U5	3,3	-
251	479	477	U6	2,14	-
252	479	477	U6	2,19	-
253	-	477	L4	5,40	-
254	-	481	U5	4,48	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	[M-H] ⁻ (m/z):	ЖХ/МС Метод	к.т. (мин.)	¹ H ЯМР (δ м.д.)
255 - Диа 1	483	-	У6	2,36	-
255 - Диа 2	483	-	У6	2,4	-
256	487	485	У6	1,8	-
257	-	485	У6	2,0	-
258	491	-	У6	2,42	-
259	-	489	У6	2,22	-
260	493	-	У4	1,5	-
261	394	-	У5	3,2	-
262	-	493	У6	1,60	-
263	-	499	У6	2,35	-
264	505	503	У6	2,36	(CDCl ₃ , 300 МГц): 7,30 - 7,51 (м, 6H), 7,15 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 5,87 (д, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,50 - 4,68 (м, 1H), 3,39 (т, 2H), 3,32 (т, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,44 (т, 2H), 1,63 - 1,74 (м, 4H), 1,50 - 1,57 (м, 2H), 1,46 (с, 9H)
265	508	506	У6	2,51	-
267	533	531	У6	2,7	-

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	¹ H ЯМР (δ м.д.)
297 - Эн. 1	412,1	(DMCO-d ₆): 8,70 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,50-7,48 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,28 (д, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,58-4,49 (м, 1H), 3,32-3,20 (м, 2H), 3,10-2,82 (м, 3H), 2,52 (м, 3H).
298 - Эн. 1	405,2	(MeOD, алифатический -NH протон не наблюдается в Н-ЯМР): 7,46-7,44 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,78-4,69 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,60 (с, 3H).
299 - Эн. 1	401,2	(DMCO-d ₆): 8,65 (д, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,39 (т, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,62-4,54 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 2H), 3,02-2,71 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).
300 - Эн. 1	421,1	(DMCO-d ₆): 8,24 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,43-7,32 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 4,64-4,58 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 2H), 3,10-2,80 (м, 3H), 2,59 (с, 3H).
301 - Эн. 1	412,1	(DMCO): 8,35 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 3H), 7,39-7,33 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,64-4,56 (м, 1H), 3,10-3,26 (м, 1H), 3,08-2,82 (м, 3H), 2,63 (с, 3H).

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	¹ H ЯМР (δ м.д.)
302 - Эп. 1	405,2	(MeOD): 7,48-7,45 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,75-4,66 (м, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,85 (ш. с., 1H).
303 - Эп. 1	401,2	(DMCO-d6): 8,13 (д, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 3H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,69-4,57 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,10-2,80 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).
304 - Эп. 1	421,1	(DMCO-d6): 8,29 (д, 1H), 7,47-7,32 (м, 5H), 7,19 (дд, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,68-4,59 (м, 1H), 3,95-3,49 (м, 1H), 3,37-3,26 (м, 2H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,59 (с, 3H).
305 - Эп. 1	412,1	(DMCO-d6): 8,36 (д, 1H), 7,58-7,52 (дд, 2H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,67-4,57 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,07-2,84 (м, 3H), 2,65 (с, 3H).
306 - Эп. 1	405,2	(CDCl3): 7,48-7,38 (м, 4H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,01-6,99 (м, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,78-4,65 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,51-3,40 (м, 1H), 3,31-3,20 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,88 (ш. с., 1H).
307 - Эп. 1	401,2	(DMCO-d6): 8,12 (д, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,40 (т, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,70-4,57 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,95-2,81 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).
308 - Эп. 1	410,1	(DMCO-d6): 7,41-7,31 (м, 6H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 5,45 (кв, 1H), 4,87 (т, 1H), 3,75-3,52 (м, 6H), 2,53 (с, 3H), 2,13 (т, 2H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,59 (д, 3H).
309	399,1	(400 МГц, DMCO-d6): δ 8,70 (с, 1H), 7,59 (тд, 1H), 7,51-7,40 (м, 3H), 7,29-7,16 (м, 4H), 7,01 (дд, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,86 (д, 2H), 4,67 (д, 2H), 2,66 (с, 3H).
310	386,1	(500 МГц, DMCO-d6): δ 8,34 (с, 1H), 7,58 (дт, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,97 (дд, 1H), 5,20-5,17 (м, 3H), 4,66 (д, 2H), 4,54 (д, 2H), 3,77 (д, 2H), 2,60 (с, 3H).
311 - Эп. 1	427,1	(400 МГц, DMCO-d6): δ 8,18 (д, 1H), 7,58 (тд, 1H), 7,50-7,36 (м, 3H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,97 (дд, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,75-4,65 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,48-3,36 (м, 3H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H).
311 - Эп. 2	427,0	(400 МГц, DMCO-d6): δ 8,18 (д, 1H), 7,58 (тд, 1H), 7,50-7,36 (м, 3H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,97 (дд, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,75-4,65 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,48-3,36 (м, 3H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H).
312	388,1	(400 МГц, DMCO-d6): δ 7,62-7,56 (м, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,31 (д, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,96 (дд, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,96 (т, 2H), 3,67-3,61 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).
313	372,2	(400 МГц, DMCO-d6): δ 7,61-7,55 (м, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 4H), 6,96 (дд, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,04 (т, 1H), 3,49 (д, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	¹ H ЯМР (δ м.д.)
314	387,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,66-7,57 (м, 2H), 7,51-7,40 (м, 4H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,18 (ш. с., 1H), 6,98 (дд, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,50-4,44 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,64 (с, 3H).
315	385,1	(500 МГц, ДМСО-d6): δ 7,83 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H) 7,34 (ш. с., 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,15 (ш. с., 1H), 6,98 (дд, 1H), 5,17 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,55 (с, 6H).
316	424,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,51 - 7,49 (м, 2H), 7,38 - 7,34 (м, 2H), 7,34 - 7,25 (м, 3H), 6,92 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 4,83 (т, 1H), 3,68 - 3,66 (м, 2H), 3,65 (д, 2H), 3,59 - 3,48 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,07 (ш. д, 2H), 1,64 - 1,57 (м, 8H).
317	426,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,39 - 7,30 (м, 6H), 7,26 - 7,22 (м, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,89 - 6,86 (дд, 1H), 5,27 - 5,24 (м, 1H), 5,13 (т, 1H), 4,86 (т, 1H), 3,75 - 3,52 (м, 8H), 2,53 (с, 3H), 2,16 - 2,08 (м, 2H), 1,65 - 1,61 (м, 2H).
318	385,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,58 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,33-7,17 (м, 3H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,95-6,92 (м, 1H), 2,52 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,54 (с, 6H).
319	372,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,76 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,98 (т, 1H), 3,51 (д, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,34 (с, 6H).
320	371,1	(500 МГц, ДМСО-d6): δ 7,88 (д, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H), 5,19-5,14 (м, 2H), 4,50-4,43 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,35 (д, 3H).
321	387,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,87 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,46 (ш. с., 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,29 (тд, 1H), 7,24-7,10 (м, 3H), 6,67-6,93 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 5,00 (т, 1H), 4,50-4,45 (м, 1H), 3,74 (т, 2H), 2,67 (с, 3H).
322	397,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,26 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,49-7,36 (м, 3H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,02-6,95 (м, 2H), 6,87 (ш. с., 1H), 5,18 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 2H).
323	413	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,24 (с, 1H), 7,58 (тд, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,12 (ш. с., 1H), 7,07 (ш. с., 1H), 6,97 (дд, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,18 (д, 1H), 3,93 (д, 1H), 3,84 (т, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,40-2,31 (м, 2H).
324	384,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,76 (с, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 3H), 6,96 (дд, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,90 (т, 1H), 3,65 (д, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,38-2,26 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 2H), 1,89-1,71 (м, 2H).
325	370,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,15 (с, 1H), 7,57 (тд, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 3H), 6,95 (дд, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,78 (ш. с., 1H), 3,55 (с, 2H), 2,56 (с, 3H), 0,80-0,71 (м, 4H).
326	383,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,31 (с, 1H), 7,57 (тд, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,36 (д, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,19 (ш. с., 1H), 7,05 (ш. с., 1H), 6,95 (дд, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,37-1,30 (м, 2H), 1,05-1,00 (м, 2H).

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	¹ H ЯМР (δ м.д.)
327	400,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,85 (с, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 3H), 6,96 (дд, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,07 (т, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,83-3,75 (м, 3H), 3,72-3,56 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H).
328	358,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,69-7,63 (м, 1H), 7,57 (тд, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 3H), 6,96 (дд, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,80 (ш. с., 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,15 (д, 3H).
329	386,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,62-7,55 (м, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,37 (д, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 6,98 (дд, 1H), 5,58 (д, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,67-3,56 (м, 2H), 2,63 (с, 3H).
330	386,1	(500 МГц, ДМСО-d6): δ 8,14 (д, 1H), 7,57 (тд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,30-7,21 (м, 3H), 6,97 (дд, 1H), 5,30 (д, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,25-4,20 (м, 2H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,57-3,54 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).
331	406,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,40 (д, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 3H), 6,99 (дд, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,32 (т, 1H), 4,19-4,08 (м, 1H), 3,96-3,82 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).
332	474,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,02 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,65 - 7,68 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,98 (дд, 1H), 5,52 (м, 2H), 4,86 (ш.с., 1H), 3,57 - 3,7 (м, 6H), 3,30 (с, 3H), 2,61 (с, 2H), 2,16 (д, 2H), 1,59 - 1,65 (м, 2H).
333	479,2	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,23 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,76 - 7,83 (м, 2H), 7,65 - 7,68 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,99 - 7,02 (д, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,44 - 4,52 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,07 - 3,30 (м, 1H), 2,77 - 2,93 (м, 2H), 2,58 - 2,63 (с, 4 H), 2,47 (ш.с., 1H), 1,78 - 1,81 (м, 2H).
334	413,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,78 (с, 1H), 7,59 (тд, 1H), 7,53 - 7,39 (с, 3H), 7,30 - 7,21 (м, 3H), 6,97 (дд, 1H), 5,23 - 5,10 (м, 3H), 3,65 - 3,55 (м, 2H), 3,30 - 3,22 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,50 - 2,35 (м, 2H).
335 Диа. 1	417,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,53 (д, 1H), 7,50 - 7,44 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 7,23 - 7,12 (м, 3H), 6,87 (дд, 1H), 5,55 - 5,51 (м, 1H), 5,24 (т, 1H), 5,00 (т, 1H), 4,50 - 4,42 (м, 1H), 3,87 - 3,80 (м, 1H), 3,78 - 3,65 (м, 3H), 2,60 (с, 3H)
335 Диа. 2	417,1	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,53 (д, 1H), 7,50 - 7,44 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 7,23 - 7,12 (м, 3H), 6,87 (дд, 1H), 5,55 - 5,51 (м, 1H), 5,24 (т, 1H), 5,00 (т, 1H), 4,50 - 4,42 (м, 1H), 3,87 - 3,80 (м, 1H), 3,78 - 3,65 (м, 3H), 2,60 (с, 3H).
336 Диа. 1	381,2	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,54 - 7,42 (м, 4H), 7,39 (д, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 3H), 7,26 - 7,21 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 5,50 (кв, 1H), 5,02 (т, 1H), 4,49 - 4,45 (м, 1H), 3,75 - 3,72 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,57 (д, 3H).
336 Диа. 2	381,2	(400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,54 - 7,42 (м, 4H), 7,39 (д, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 3H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 5,50 (кв, 1H), 5,04 (т, 1H), 4,49 - 4,44 (м, 1H), 3,78 - 3,72 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,57 (д, 3H).

Соед.	[M+H] ⁺ (m/z):	¹ H ЯМР (δ м.д.)
337	369,1	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,61 (д, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 4H), 7,43 - 7,36 (м, 3H), 7,35 - 7,34 (м, 1H), 7,19 (ш.с., 1H), 6,98 (дд, 1H), 5,12 (с, 2H), 5,04 (ш.с., 1H), 4,49 - 4,46 (м, 1H), 3,78 - 3,71 (м, 2H), 2,63 (с, 3H).
338	401,1	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,66 - 7,62 (м, 2H), 7,54 - 7,45 (м, 3H), 7,44 (д, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,19 (ш.с., 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,01 (т, 1H), 4,50 - 4,44 (м, 1H), 3,75 - 3,72 (м, 2H), 2,64 (с, 3H).
339	399,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,63 (д, 2H), 7,48 - 7,45 (м, 2H), 7,45 - 7,41 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,99 - 6,93 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 5,01 (т, 1H), 4,50 - 4,44 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,76 - 3,72 (м, 2H), 2,64 (с, 3H).
340	405,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,69 - 7,61 (м, 2H), 7,52 - 7,45 (м, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,30 (тд, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (тд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 5,13 (с, 2H), 5,01 (т, 1H), 4,50 - 4,45 (м, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 2H), 2,64 (с, 3H).
341	394,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,91 (д, 1H), 7,78 - 7,72 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,60 - 7,56 (м, 1H), 7,52 - 7,44 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,00 (т, 1H), 4,50 - 4,45 (м, 1H), 3,77 - 3,72 (м, 2H), 2,64 (с, 3H).
342	401,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,62 (д, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 4H), 7,18 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,01 (т, 1H), 4,50 - 4,45 (м, 1H), 3,78 - 3,72 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).
343 – Эн. 1	393,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,16 (с, 1H), 7,45 - 7,41 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 2H), 7,26 - 7,21 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,90 - 6,85 (м, 2H), 5,50 (кв, 1H), 2,60 - 2,51 (м, 5H), 2,28 - 2,14 (м, 2H), 1,98 - 1,84 (м, 2H), 1,56 (д, 3H).
345 – Эн. 1	427,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,24 (с, 1H), 7,48 - 7,40 (м, 2H), 7,35 - 7,29 (м, 1H), 7,22 - 7,13 (м, 3H), 6,91 - 6,86 (м, 3H), 5,57 - 5,54 (м, 1H), 5,26 (ш.с., 1H), 3,84 - 3,78 (м, 1H), 3,70 - 3,65 (м, 1H), 2,61 - 2,55 (м, 5H), 2,25 - 2,10 (м, 2H), 1,98 - 1,80 (м, 2H).
346 – Эн. 1	413,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,53 (д, 1H), 7,48 - 7,44 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 4H), 7,20 (с, 1H), 6,88 (дд, 1H), 5,53 - 5,50 (м, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,46 - 4,43 (м, 1H), 3,78 - 3,70 (м, 3H), 3,59 - 3,54 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).
347 – Эн. 1	426,2	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,54 - 7,36 (м, 5H), 7,33 - 7,27 (м, 3H), 7,25 - 7,20 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 5,47 - 5,43 (м, 1H), 5,08 (ш.с., 1H), 4,47 - 4,42 (м, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 2H), 2,87 - 2,82 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,55 - 2,52 (м, 1H), 2,29 (с, 6H).

Все вышеуказанные данные аналитической ЖХМС и ¹H ЯМР, полученные для Эн. 2, совпадают с данными для Эн. 1.

[0337] Аналитические данные относительно хиральности

Анализ с помощью хиральной SFC						
Соед.	Название колонки	Соразтворитель	Соразтворитель [%]	Поток [г/мин]	RT [мин]	Чистота [%]
Соед. 297 - Эн. 1	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	1,87	99,6
Соед. 297 - Эн. 2	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	3,60	99,2

Анализ с помощью хиральной SFC						
Соед.	Название колонки	Соразтворитель	Соразтворитель [%]	Поток [г/мин]	RT [мин]	Чистота [%]
Соед. 298 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	9,24	99,9
Соед. 298 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	3,71	99,7
Соед. 299 - Эн. 1	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	30	3	2,43	98,9
Соед. 299 - Эн. 2	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	30	3	4,66	98,1
Соед. 300 - Эн. 1	CHIRACEL OD-H (250 мм x 4,6), 5 мкм	MeOH	25	3	7,55	98,4
Соед. 300 - Эн. 2	CHIRACEL OD-H (250 мм x 4,6), 5 мкм	MeOH	25	3	4,43	98,6
Соед. 301 - Эн. 1	CHIRALCEL OZ-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	1,68	96,7
Соед. 301 - Эн. 2	CHIRALCEL OZ-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	3,14	95,8
Соед. 302 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	30	3	4,45	99,8
Соед. 302 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	30	3	1,86	99,9
Соед. 303 - Эн. 1	CHIRALCEL OD- 3(4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	30	3	1,90	94,5
Соед. 303 - Эн. 2	CHIRALCEL OD- 3(4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	30	3	1,32	97,7
Соед. 304 - Эн. 1	CHIRACEL OD-H (250 мм x 4,6), 5 мкм	MeOH	25	3	11,03	98,7
Соед. 304 - Эн. 2	CHIRACEL OD-H (250 мм x 4,6), 5 мкм	MeOH	25	3	5,46	97,5
Соед. 305 - Эн. 1	CHIRALCEL OZ-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	2,37	96,6
Соед. 305 - Эн. 2	CHIRALCEL OZ-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	6,83	99,6
Соед. 306 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	4	1,38	99,5
Соед. 306 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	4	5,48	99,9
Соед. 307 - Эн. 1	CHIRALCEL OD- 3(4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	30	3	2,84	96,7
Соед. 307 - Эн. 2	CHIRALCEL OD- 3(4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	30	3	1,61	96,0
Соед. 308 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	ИПС	30	3	1,22	99,9
Соед. 308 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	ИПС	30	3	1,94	99,5
Соед. 311 - Эн. 1	CHIRALPAK IC-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	2,32	99,9

Анализ с помощью хиральной SFC						
Соед.	Название колонки	Соразтворитель	Соразтворитель [%]	Поток [г/мин]	RT [мин]	Чистота [%]
Соед. 311 - Эн. 2	CHIRALPAK IC-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	3,19	99,8
Соед. 314 - Эн. 1	Chiralpak IG-3 (4,6x150 мм), 3 мкм	MeOH	40	3	1,91	99,9
Соед. 314 - Эн. 2	Chiralpak IG-3 (4,6x150 мм), 3 мкм	MeOH	40	3	3,09	99,8
Соед. 317 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	EtOH	40	3	1,94	99,9
Соед. 317 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	EtOH	40	3	2,83	99,5
Соед. 320 - Эн. 1	Chiralpak IG-3 (4,6x150 мм), 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	3,12	99,9
Соед. 320 - Эн. 2	Chiralpak IG-3 (4,6x150 мм), 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	7,14	99,9
Соед. 321 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	2,66	98,7
Соед. 321 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	3,59	97,5
Соед. 323 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	3,37	100,0
Соед. 323 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	4,84	99,9
Соед. 327 - Эн. 1	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	20	3	3,02	98,8
Соед. 327 - Эн. 2	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	20	3	4,11	97,8
Соед. 329 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	2,32	100,0
Соед. 329 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	5,53	100,0
Соед. 330 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	3,39	100,0
Соед. 330 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	7,39	99,9
Соед. 331 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	1,48	100,0
Соед. 331 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	1,87	99,6
Соед. 333 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	2,45	99,8
Соед. 333 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	4,09	99,9
Соед. 334 - Эн. 1	CHIRALPAK IE- 3(4,6*150 мм), 3 мкм	MeOH	40	4	4,48	99,7
Соед. 334 - Эн. 2	CHIRALPAK IE- 3(4,6*150 мм), 3 мкм	MeOH	40	4	6,91	99,7
Соед. 335 - Диа. 1	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	1,80	99,4

Анализ с помощью хиральной SFC						
Соед.	Название колонки	Соразтворитель	Соразтворитель [%]	Поток [г/мин]	RT [мин]	Чистота [%]
Соед. 335 - Диа. 2	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	2,88	99,4
Соед. 336 - Диа. 1	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	15	3	2,63	99,8
Соед. 336 - Диа. 2	CHIRALCEL OX-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	15	3	3,18	99,1
Соед. 343 - Эн. 1	CHIRALCEL OJ-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	1,62	99,97
Соед. 343 - Эн. 2	CHIRALCEL OJ-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	2,94	98,79
Соед. 345 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	1,83	99,74
Соед. 345 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	3,20	99,73
Соед. 346 - Эн. 1	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	2,53	99,25
Соед. 346 - Эн. 2	CHIRALPAK AD-3 (4,6*150 мм) 3 мкм	MeOH	40	3	6,00	99,89
Соед. 347 - Эн. 1	CHIRALPAK IG (4,6*150 мм), 5 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	2,46	99,89
Соед. 347 - Эн. 2	CHIRALPAK IG (4,6*150 мм), 5 мкм	0,5% DEA в MeOH	40	3	5,58	99,75

[0338] Часть В

Наблюдение за поглощением Ca^{2+} ионным каналом TRPM3

[0339] Для того чтобы пронаблюдать за ингибированием мышинного ионного канала TRPM3 α 2 (mTRPM3) соединениями по изобретению, была использована клеточная система, в которой используется клеточная линия, сверхэкспрессирующая mTRPM3-альфа2 или hTRPM3 (переворот НЕК293). Канал TRPM3 стимулировали/открывали сульфатом прегненолона (PS) (50 мкМ), что приводило к притоку Ca^{2+} .

[0340] Для mTRPM3 внутриклеточный Ca^{2+} измеряли с помощью красителя, чувствительного к кальцию, сложного эфира Fluor-4 AM (Invitrogen). Клетки культивировали до конfluenceности 80-90%, промывали Versene (Invitrogen) и отсоединяли от поверхности за счет короткой инкубации с 0,05% трипсина (Invitrogen). Процесс трипсинирования останавливали путем добавления полной среды для культивирования клеток (DMEM, глутамакс, 10%FCS, NEAA, Pen-Strep). Клетки собирали и повторно суспендировали в буфере Кребса без кальция при к.т.

[0341] До высевания клеток (± 2000 клеток/лунка в черный, 384-луночный планшет (Greiner)) разбавленное соединение добавляли в планшет для анализа вместе с PS, растворенным в буфере Кребса, содержащем кальций. Это приводило к 2,4 мМ Ca^{2+} в растворе для анализа. Непосредственно после добавления клеток планшеты считывали на ридере флуоресценции Envision (Perkin Elmer) при возбуждении при 485 нм и эмиссии при 535 нм.

[0342] Ингибирование канала рассчитывали по сравнению с не стимулированным PS контролем относительно условия, стимулированного PS (50 мкМ), носителем. Способность соединений по изобретению ингибировать эту активность определяли как: Процент ингибирования = $[1 - ((RFU_{\text{образца}} / RFU_{\text{контроль}})) \times 100$ в присутствии исследуемого соединения – RFU, определенные для образца ингибитором положительного

контроля), разделенный на (RFU, определенные в присутствии носителя – RFU, определенные для образца с ингибитором положительного контроля))] * 100.

[0343] Активности протестированных соединений Примеров представлены в таблице ниже. Диапазоны активности А, В и С относятся к величинам IC₅₀ в анализе Fluо-4 АМ следующим образом: «А»: IC₅₀ <1 мкМ;

5 «В»: $1 \text{ мкМ} \leq \text{IC}_{50} \leq 20 \text{ мкМ}$ и «С»: IC₅₀ > 20 мкМ

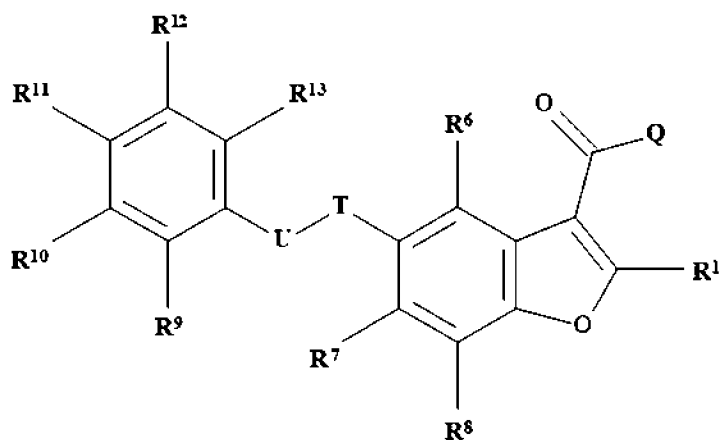
КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀
Соед. 001	В	Соед. 089	В	Соед. 170	В	Соед. 252	В
Соед. 002	А	Соед. 090	А	Соед. 171	А	Соед. 253	С
Соед. 003	А	Соед. 091	В	Соед. 172	А	Соед. 255 - Диа. 1	А
Соед. 004	В	Соед. 092	А	Соед. 173	А	Соед. 256	В
Соед. 005	А	Соед. 093	А	Соед. 174	В	Соед. 257	В
Соед. 006	В	Соед. 094	А	Соед. 175	А	Соед. 258	А
Соед. 008	А	Соед. 095	А	Соед. 176	А	Соед. 259	В
Соед. 009	В	Соед. 096	А	Соед. 177	В	Соед. 260	В
Соед. 010	В	Соед. 097	А	Соед. 178	В	Соед. 261	С
Соед. 011	В	Соед. 098	С	Соед. 179	В	Соед. 262	В
Соед. 012	А	Соед. 099	В	Соед. 180	А	Соед. 263	А
Соед. 013	В	Соед. 100	В	Соед. 181	А	Соед. 265	С
Соед. 014	В	Соед. 101	В	Соед. 182	А	Соед. 267	С
Соед. 015	В	Соед. 102	В	Соед. 183	А	Соед. 297 - Эн. 1	А
Соед. 016	В	Соед. 103	В	Соед. 184	А	Соед. 297 - Эн. 2	В
Соед. 017	В	Соед. 104	А	Соед. 185	А	Соед. 298 - Эн. 1	А
Соед. 018	В	Соед. 105	А	Соед. 186	А	Соед. 298 - Эн. 2	В
Соед. 020	В	Соед. 106	С	Соед. 187	А	Соед. 299 - Эн. 1	А
Соед. 021	В	Соед. 107	А	Соед. 188	В	Соед. 299 - Эн. 2	А
Соед. 022	В	Соед. 108	В	Соед. 189	В	Соед. 300 - Эн. 1	В
Соед. 023	С	Соед. 109	А	Соед. 190	С	Соед. 300 - Эн. 2	С
Соед. 024	А	Соед. 110	В	Соед. 191	А	Соед. 301 - Эн. 1	С
Соед. 025	В	Соед. 111	В	Соед. 192	В	Соед. 301 - Эн. 2	С
Соед. 026	С	Соед. 112	А	Соед. 193	В	Соед. 302 - Эн. 1	А
Соед. 027	С	Соед. 113	А	Соед. 194	В	Соед. 302 - Эн. 2	А
Соед. 028	С	Соед. 114	А	Соед. 195	С	Соед. 303 - Эн. 1	В
Соед. 029	С	Соед. 115	А	Соед. 196	В	Соед. 303 - Эн. 2	С
Соед. 035	А	Соед. 116	А	Соед. 197	А	Соед. 304 - Эн. 1	В
Соед. 036	А	Соед. 117	А	Соед. 198	А	Соед. 304 - Эн. 2	С
Соед. 037	С	Соед. 118	С	Соед. 199	А	Соед. 305 - Эн. 1	С

КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀
Соед. 038	В	Соед. 119	А	Соед. 200	С	Соед. 305 - ЭН. 2	С
Соед. 039	В	Соед. 120	В	Соед. 201	А	Соед. 306 - ЭН. 1	А
Соед. 040	В	Соед. 121	В	Соед. 202	В	Соед. 306 - ЭН. 2	В
Соед. 041	А	Соед. 122	В	Соед. 203	А	Соед. 307 - ЭН. 1	В
Соед. 042	С	Соед. 123	А	Соед. 204	А	Соед. 307 - ЭН. 2	С
Соед. 043	А	Соед. 124	А	Соед. 205	В	Соед. 308 - ЭН. 1	А
Соед. 044	В	Соед. 125	А	Соед. 206	В	Соед. 308 - ЭН. 2	А
Соед. 045	А	Соед. 126	А	Соед. 207	А	Соед. 309	А
Соед. 046	А	Соед. 127	А	Соед. 208	В	Соед. 310	А
Соед. 047	С	Соед. 128	А	Соед. 209	В	Соед. 311 - ЭН. 1	А
Соед. 048	А	Соед. 129	А	Соед. 210	В	Соед. 311 - ЭН. 2	А
Соед. 049	А	Соед. 130 - Диа. 1	А	Соед. 211	А	Соед. 312	А
Соед. 050	С	Соед. 130 - Диа. 2	А	Соед. 212	А	Соед. 313	А
Соед. 051	А	Соед. 131	А	Соед. 214	В	Соед. 314 - ЭН. 1	А
Соед. 052	А	Соед. 132	А	Соед. 215	А	Соед. 314 - ЭН. 2	А
Соед. 053	А	Соед. 133	А	Соед. 216	В	Соед. 315	А
Соед. 054	А	Соед. 134	С	Соед. 217	А	Соед. 316	А
Соед. 055	В	Соед. 135	А	Соед. 218	А	Соед. 317 - ЭН. 1	А
Соед. 056	В	Соед. 136	А	Соед. 219	А	Соед. 317 - ЭН. 2	В
Соед. 057	А	Соед. 137	А	Соед. 220	А	Соед. 318	В
Соед. 058	А	Соед. 138	В	Соед. 221	С	Соед. 319	В
Соед. 059	А	Соед. 139	В	Соед. 222	В	Соед. 320 - ЭН. 1	А
Соед. 060	А	Соед. 140	А	Соед. 223	В	Соед. 320 - ЭН. 2	А
Соед. 061	А	Соед. 141	А	Соед. 224	С	Соед. 321 - ЭН. 1	В
Соед. 062	С	Соед. 142	А	Соед. 225	В	Соед. 321 - ЭН. 2	А
Соед. 063	В	Соед. 143	А	Соед. 226	А	Соед. 322	А
Соед. 064	А	Соед. 144	А	Соед. 227	А	Соед. 323 - ЭН. 1	А
Соед. 065	В	Соед. 144 - Диа. 1	А	Соед. 228	В	Соед. 323 - ЭН. 2	А
Соед. 066	А	Соед. 144 - Диа. 2	А	Соед. 229	В	Соед. 324	А
Соед. 067	В	Соед. 145	В	Соед. 230	А	Соед. 325	А
Соед. 068	В	Соед. 146	В	Соед. 231	А	Соед. 326	А
Соед. 069	А	Соед. 147	А	Соед. 232	В	Соед. 327 - ЭН. 1	А
Соед. 070	А	Соед. 148	А	Соед. 233	В	Соед. 327 - ЭН. 2	А

КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀	КОД СОЕД.	IC ₅₀
Соед. 071	A	Соед. 149	C	Соед. 234	B	Соед. 328 - Эн. 1	A
Соед. 072	C	Соед. 150	C	Соед. 235	B	Соед. 328 - Эн. 2	A
Соед. 073	C	Соед. 151	A	Соед. 236	C	Соед. 329 - Эн. 1	A
Соед. 074	A	Соед. 152	B	Соед. 237	C	Соед. 329 - Эн. 2	A
Соед. 075	A	Соед. 153	A	Соед. 238	C	Соед. 330 - Эн. 1	A
Соед. 076	A	Соед. 154	B	Соед. 239	B	Соед. 330 - Эн. 2	A
Соед. 077	B	Соед. 155	A	Соед. 240	A	Соед. 331 - Эн. 1	C
Соед. 078	A	Соед. 156	B	Соед. 241	B	Соед. 331 - Эн. 2	A
Соед. 079	A	Соед. 157	C	Соед. 242	C	Соед. 332	B
Соед. 080	A	Соед. 158	A	Соед. 243	C	Соед. 333 - Эн. 1	B
Соед. 081	B	Соед. 159	B	Соед. 244	B	Соед. 333 - Эн. 2	A
Соед. 082	A	Соед. 163	B	Соед. 245	C	Соед. 334 - Эн. 1	A
Соед. 083	A	Соед. 164	A	Соед. 246	B	Соед. 334 - Эн. 2	A
Соед. 084	A	Соед. 165	B	Соед. 247	C	Соед. 335 - Диа. 1	A
Соед. 085	A	Соед. 166	A	Соед. 248	C	Соед. 335 - Диа. 2	A
Соед. 086	A	Соед. 167	A	Соед. 249	B	Соед. 336 - Диа. 1	A
Соед. 087	A	Соед. 168	B	Соед. 250	C	Соед. 336 - Диа. 2	A
Соед. 088	A	Соед. 169	B	Соед. 251	A	Соед. 337	A
Соед. 338	A	Соед. 339	A	Соед. 340	A	Соед. 342	A
Соед. 343 - Эн. 1	A	Соед. 343 - Эн. 2	A	Соед. 344		Соед. 345 - Эн. 1	A
Соед. 345 - Эн. 2	A	Соед. 346 - Эн. 1	A	Соед. 346 - Эн. 2	A	Соед. 347 - Эн. 1	B
Соед. 347 - Эн. 2	A						

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его стереоизомерная форма, физиологически приемлемая соль, сольват и/или полиморф



5

(I)

где

R^1 представляет -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$ или $-C(=O)NR^WR^X$;

10 Q представляет $-NR^3R^4$;

R^3 представляет -OH или $-R^Y$;

R^4 представляет $-R^Y$ или $-S(=O)_2R^Y$;

или R^3 и R^4 вместе образуют 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный;

15

T представляет -O- и U представляет $-CR^5R^{5'}$; или T представляет $-CR^5R^{5'}$ - и U представляет -O-;

R^5 и $R^{5'}$ независимо друг от друга представляет $-R^Y$;

или при условии, что T представляет -O- и U представляет $-CR^5R^{5'}$ -, альтернативно R^5 и R^9 вместе образуют 4-8-членный карбоцикл, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный; или 4-8-членный гетероцикл, насыщенный или ненасыщенный, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, незамещенный или моно- или полизамещенный;

20

R^6 , R^7 и R^8 независимо один от другого представляет -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$ или $-C(=O)NR^WR^X$;

25

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо друг от друга представляют -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$ или $-C(=O)NR^YR^Z$;

где

30

R^W и R^X независимо друг от друга в каждом случае независимо представляют

-H;

$-C_1-C_6$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

-C₁-C₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

R^Y и **R^Z** независимо друг от друга в каждом случае независимо представляют

-H;

-C₁-C₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

-C₁-C₆-гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; 3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

и где «моно- или полизамещенный» в каждом случае независимо означает замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁₋₆-алкила, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкила)-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-OH, -C(=O)-OC₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-OC₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C(=O)-NH(OH), -C₁₋₆-алкилен-C(=O)-NH(OH), -OH, -C₁₋₆-алкилен-OH, =O, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCF₂Cl, -OCFCl₂, -O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкилен-NH₂, -O-C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -O-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-O-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -O-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-O-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -O-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-O-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -O-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-O-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -O-S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-O-S(=O)₂-NH₂, -O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-

алкил), -C₁₋₆-алкилен-O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -NH₂, -NO, -NO₂, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -NH-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -NH-C(=O)-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂, -NH-S(=O)₂OH, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂OH, -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -NH-S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-NH₂, -NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -NH-S(=O)₂N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-S(=O)₂N(C₁₋₆-алкил)₂, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-OH, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-OH, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -SH, =S, -SF₅, -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, -S-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S-C₁₋₆-алкила, -S(=O)-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)-C₁₋₆-алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила, -S(=O)₂-OH, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-OH, -S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила, -S(=O)₂-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-NH₂, -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкил), -S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂, 3-14-членного циклоалкила, -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный циклоалкил), 3-14-членного гетероциклоалкила, -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил), -фенила, -C₁₋₆-алкиленфенила, 5-14-членного гетероарила, -C₁₋₆-алкилен-(5-14-членный гетероарил), -O-(3-14-членный циклоалкил), -O-(3-14-членный гетероциклоалкил), -O-фенила, -O-(5-14-членный гетероарил), -C(=O)-(3-14-членный циклоалкил), -C(=O)-(3-14-членный гетероциклоалкил), -C(=O)-фенила, -C(=O)-(5-14-членный гетероарил), -S(=O)₂-(3-14-членный циклоалкил), -S(=O)₂-(3-14-членный гетероциклоалкил), -S(=O)₂-фенила, -S(=O)₂-(5-14-членный гетероарил).

2. Соединение формулы (I), его стереоизомерная форма, физиологически приемлемая соль, сольват и/или полиморф, как определено в п. 1, где

R³ представляет -H;

R⁴ представляет

-C₁₋₆-алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через -C₁₋₆-алкилен- или -C₁₋₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

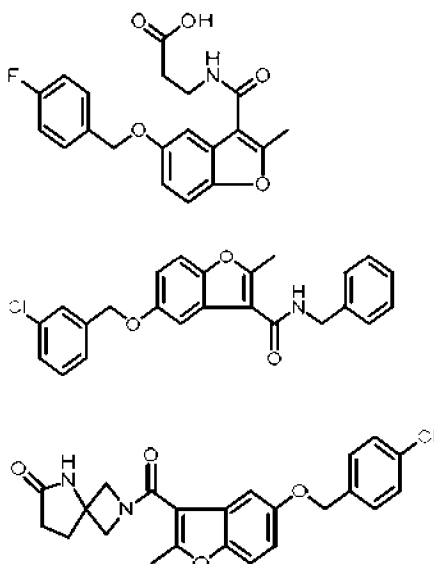
3-14-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный гетероциклоалкил необязательно связан через -C₁₋

C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

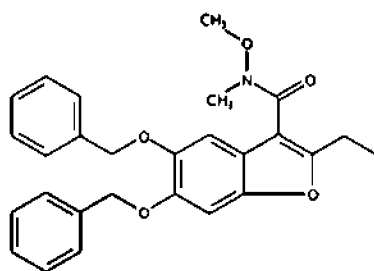
6-14-членный арил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 6-14-членный арил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарил, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 5-14-членный гетероарил необязательно связан через -C₁-C₆-алкилен- или -C₁-C₆-гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; и по меньшей мере один из **R**⁹, **R**¹⁰, **R**¹¹, **R**¹² и **R**¹³ не представляет -H.

3. Соединение формулы (I), его стереоизомерная форма, физиологически приемлемая соль, сольват и/или полиморф, как определено в пп. 1 и 2, где по меньшей мере один из **R**⁹, **R**¹⁰, **R**¹¹, **R**¹² и **R**¹³ не представляет -H; и при условии, что следующие соединения исключены:



4. Соединение формулы (I), его стереоизомерная форма, физиологически приемлемая соль, сольват и/или полиморф, как определено в любом из пп. 1-3, где по меньшей мере один из **R**⁶, **R**⁷ и **R**⁸ не представляет -H; и при условии, что следующее соединение исключено:



5. Соединение по любому из пп. 1-4, где **T** представляет -O- и **U** представляет -CR⁵R^{5'}-.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где **R¹** представляет -H, -F, -Cl, -Br, -I, -C₁₋₆-алкил, -O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)C₁₋₆-алкил, -C(=O)OC₁₋₆-алкил, -C(=O)NHC₁₋₆-алкил, -C(=O)N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)-C₁₋₆-алкил, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, -O-C₁₋₆-алкил, незамещенный -циклопропил, незамещенный циклобутил, незамещенный циклопентил или незамещенный циклогексил.
7. Соединение по любому из пп. 1 и 3-6, где **R³** представляет -H, -OH, -C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH(C₁₋₆-алкил), -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂, -CF₂Cl, -CFCl₂, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-CF₂H, -C₁₋₆-алкилен-CFH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃ или -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)-C₁₋₆-алкилен-CF₃.
8. Соединение по любому из пп. 1 и 3-7, где **R⁴** представляет
 -H;
 -S(=O)₂C₁₋₆-алкил, насыщенный, ненасыщенный, монозамещенный или полизамещенный -F;
 -S(=O)₂(3-14-членный циклоалкил), насыщенный, незамещенный;
 -C₁₋₆-алкил, насыщенный, незамещенный, монозамещенный или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -OH, =O, -OC₁₋₆-алкила, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкила, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₃-алкила, -C(=O)-N(C₁₋₃-алкил)₂ или -фенила, незамещенного;
 3-14-членный циклоалкил или -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный циклоалкил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -OH, причем указанный 3-14-членный циклоалкил является насыщенным, незамещенным, монозамещенным или дизамещенным заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NH-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила, -OH, -OC₁₋₆-алкила, -NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -NHC(=O)O-C₁₋₆-алкила;
 3-14-членный гетероциклоалкил или -C₁₋₆-алкилен-(3-14-членный гетероциклоалкил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -OH, где указанный 3-14-членный гетероциклоалкил в каждом случае выбран из азетана, 1,4-оксазепана, пирролидина, пиперидина, азепана, диазепана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксетана, морфолина, пиперазина, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола, октагидропирроло[1,2-а]пиазина, 8-азабицикло[3.2.1]октана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, хинуклидина, гексагидро-1Н-пирролизина, 2-оксаспиро[3.3]гептана, 2-азаспиро[3.3]гептана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 1,1-диоксотиациклогексана, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -OH, =O, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-O-C₁₋₆-алкила, -NH₂, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -C(=O)-C₁₋₆-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₆-алкила, -C(=O)O-C₁₋₆-алкилен-CF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₆-алкил), -S(=O)₂C₁₋₆-алкила, оксетанила, пиримидинила, -C₁₋₆-алкиленфенила;
 незамещенный -фенил;
 5-14-членный гетероарил или -C₁₋₆-алкилен-(5-14-членный гетероарил), где -C₁₋₆-алкилен- является незамещенным или монозамещенным -OH, где указанный 5-14-членный гетероарил в каждом случае

выбран из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, триазола и [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидина, в каждом случае незамещенного, монозамещенного или дизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ -алкила, $-OH$.

- 5
9. Соединение по любому из пп. 1 и 3-6, где R^3 и R^4 вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, морфолина и пиперазина, в каждом случае незамещенного, моно- или полизамещенного заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ -алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-6}$ -алкила, $-C(=O)N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ -алкила, незамещенного -пиридила и 1,2,4-оксадиазола, незамещенного или монозамещенного $-C_{1-6}$ -алкилом.
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^5 и $R^{5'}$ независимо друг от друга представляют
- 15 $-H$;
 $-C_{1-6}$ -алкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
 $-C_{1-6}$ -гетероалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;
3-14-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; причем указанный 3-14-членный циклоалкил необязательно связан через $-C_{1-6}$ -алкилен- или $-C_{1-6}$ -гетероалкилен-, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.
- 20
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^6 , R^7 и R^8 независимо друг от друга представляют
- 25 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-SF_5$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$,
 $-C_{1-6}$ -алкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,
 $-O-C_{1-6}$ -алкил, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$,
 $-NHC_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$;
 $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$;
 $-C(=O)OC_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$;
 $-OC(=O)C_{1-6}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$; или
 $-C_{1-6}$ -гетероалкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо друг от друга выбранными из $-OH$, $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SH$, $=S$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5 , $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-C(=O)NH_2$.
- 30
- 35
- 40

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо друг от друга представляют -H, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, -C₁₋₆-алкил, -CHF₂, -CF₃, -C₁₋₆-алкилен-NH₂, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)-C₁₋₆-алкил, -C₁₋₆-алкилен-OH, -C₁₋₆-алкилен-NHC(=O)-O-C₁₋₆-алкил, -C(=O)O-C₁₋₆-алкил, -N(C₁₋₆-алкил)₂, -OC₁₋₆-алкил, -OCF₃, -O-C₁₋₆-алкилен-N(C₁₋₆-алкил)₂, -S(=O)₂-C₁₋₆-алкил, -азетидин, -C₁₋₆-алкилен-О-тетрагидропиран или -пиперазин, замещенный -C₁₋₆-алкилом.
- 5
13. Соединение по любому из пп. 1-12, выбранное из группы, состоящей из:
- Соед. 001 5-(бензилокси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 002 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 10 Соед. 003 2-метил-5-((2-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 004 2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 005 2-метил-5-(3-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 006 2-метил-5-(4-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 007 5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 15 Соед. 008 5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 009 5-((4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 010 5-((2-цианобензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 011 5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 012 5-((3-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 20 Соед. 013 5-((2-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 014 5-((4-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 015 2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 016 5-((4-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 017 5-((3-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 25 Соед. 018 5-((2-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 019 5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 020 5-((3-фторбензил)окси)-2-(метоксиметил)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 021 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 022 5-((2-хлор-4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 30 Соед. 023 5-(бензилокси)-2-циклопентилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 024 2-метил-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 025 2-метил-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 026 2-метил-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 027 5-((2,4-дихлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- 35 Соед. 028 2-метил-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 029 этил-5-(бензилокси)бензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 030 метил-2-этил-5-((3-фторбензил)окси)бензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 031 метил-5-((2-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 032 этил-5-((2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата
- 40 Соед. 033 этил-5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксилата
- Соед. 034 5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты
- Соед. 035 5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 036 5-(бензилокси)-N-гидрокси-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 037 5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 038 5-(бензилокси)-N-этил-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 039 5-(бензилокси)-N-циклопропил-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
5 Соед. 040 5-(бензилокси)-2-метил-N-пропилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 041 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 042 N-(азетидин-3-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 043 5-(бензилокси)-2-метил-N-(оксетан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 044 5-(бензилокси)-N-(2-метоксиэтил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
10 Соед. 045 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-N,2-диметилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 046 5-(бензилокси)-N-циклопентил-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 047 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанона
Соед. 048 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 049 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
15 Соед. 050 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(морфолино)метанона
Соед. 051 5-(бензилокси)-2-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 052 5-(бензилокси)-N-(3-гидроксициклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 053 5-(бензилокси)-N-(транс-3-гидроксициклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 054 5-(бензилокси)-N-(цис-3-гидроксициклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
20 Соед. 055 5-(бензилокси)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 056 5-(бензилокси)-N-(3-метоксипропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 057 5-(бензилокси)-N-(2,3-дигидроксипропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 058 5-(бензилокси)-2-метил-N-фенилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 059 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
25 Соед. 060 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 061 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиразин-2-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 062 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридазин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 063 5-(бензилокси)-2-метил-N-(метилсульфонил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 064 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
30 Соед. 065 5-((2-хлор-6-фторбензил)окси)-N,N,2-триметилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 066 5-(бензилокси)-N-циклогексил-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
Соед. 067 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-метилпиперидин-1-ил)метанона
Соед. 068 5-(бензилокси)-2-метил-N-(5-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 069 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
35 Соед. 070 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 071 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 072 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона
Соед. 073 (4-аминопиперидин-1-ил)(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)метанона
Соед. 074 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамида
40 Соед. 075 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 076 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамида
Соед. 077 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-3-илметил)бензофуран-3-карбоксамида

- Соед. 078 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пирролидин-2-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 079 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 080 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 081 5-(бензилокси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 082 N-(1-(аминометил)циклобутил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 083 (S)-2-метил-5-((2-метилбензил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 084 (S)-2-метил-5-((3-метилбензил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 085 (S)-2-метил-5-((4-метилбензил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 086 5-(бензилокси)-N-(3-гидроксициклопентил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 087 5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 088 5-(бензилокси)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 089 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 090 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 091 5-(бензилокси)-N-(3-(диметиламино)пропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 092 5-(бензилокси)-N-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 093 рац-5-(бензилокси)-N-(транс-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 094 рац-5-(бензилокси)-N-(цис-4-фторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 095 (S)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 096 (S)-5-((3-фторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 097 (S)-5-((4-фторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 098 N-бензил-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 099 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 100 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-3-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 101 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиридин-4-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 102 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиазин-2-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 103 (S)-5-((4-цианобензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 104 5-(бензилокси)-2-метил-N-((1-метил-1Н-пиазол-5-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 105 5-(бензилокси)-2-метил-N-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 106 5-(бензилокси)-2-метил-N-(4-метилциклогексил)бензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 107 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 108 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 109 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 110 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 111 5-(бензилокси)-2-метил-N-(6-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 112 5-(бензилокси)-2-метил-N-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 113 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-оксопиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 114 рац-5-(бензилокси)-2-метил-N-(транс-2-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 115 рац-5-(бензилокси)-2-метил-N-(цис-2-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 116 N-(цис-4-аминоциклогексил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 117 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 118 (R)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метанона
- Соед. 119 N-(азепан-4-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 120 N-(транс-4-аминоциклогексил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 121 5-(бензилокси)-2-метил-N-(пиперидин-4-илметил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 122 5-(бензилокси)-2-метил-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 123 5-(бензилокси)-N-(4-гидроксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 124 5-(бензилокси)-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 125 5-(бензилокси)-N-(цис-4-гидроксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 126 5-(бензилокси)-N-((3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 127 (S)-5-((3-метоксибензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 128 5-(бензилокси)-N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 129 5-((2-фторбензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 130 5-(бензилокси)-N-(4-фторпиперидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 131 5-(бензилокси)-N-(3-фторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 132 5-((3-фторбензил)окси)-2-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 133 5-(бензилокси)-N-(циклопропилсульфонил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 134 5-(бензилокси)-2-метил-N-фенэтилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 135 (S)-5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 136 (S)-5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 137 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 138 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)этил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 139 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 140 5-(бензилокси)-2-метил-N-(транс-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 141 5-(бензилокси)-N-((1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 142 5-(бензилокси)-2-метил-N-(хинуклидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 143 5-(бензилокси)-N-((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 144 5-(бензилокси)-N-(гексагидро-1H-пирролизин-1-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 145 (S)-N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 146 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 147 5-(бензилокси)-N-(1-этил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 148 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 149 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-этил-1,4-дiazепан-1-ил)метанола
- Соед. 150 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метанола
- Соед. 151 5-(бензилокси)-N-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 152 (S)-5-(бензилокси)-N-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 153 (R)-5-(бензилокси)-N-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 154 2-метил-5-((4-метилбензил)окси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 155 5-(бензилокси)-N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 156 5-(бензилокси)-N,2-диметил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 157 5-((3-(аминометил)бензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 158 (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоксамид
- 5 Соед. 159 5-(бензилокси)-N-(4-метоксициклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 160 (2S,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- Соед. 161 (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- 10 Соед. 162 (2R,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- Соед. 163 (2R,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты
- Соед. 164 5-((2-метоксибензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 165 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-морфолиноэтил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 166 5-(бензилокси)-N-(3,3-бис(гидроксиметил)циклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 167 5-(бензилокси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 168 5-((3-фторбензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 169 N-(циклопропилсульфонил)-2-метил-5-((4-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 170 N-(циклопропилсульфонил)-2-метил-5-((3-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 171 5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 172 5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 173 5-(бензилокси)-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 174 5-(бензилокси)-N-(2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 175 N-(циклопропилсульфонил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 176 N-(циклопропилсульфонил)-5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 177 N-(циклопропилсульфонил)-5-((4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 178 5-(бензилокси)-N-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 179 5-(бензилокси)-N-(2-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 180 5-(бензилокси)-2-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 181 5-(бензилокси)-2-метил-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 182 5-(бензилокси)-2-метил-N-((1R,3s,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 183 5-(бензилокси)-2-метил-N-((1R,3r,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 184 5-(бензилокси)-N-((1R,3s,5S)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 185 5-(бензилокси)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 186 5-(бензилокси)-N-(4-(диметиламино)циклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 187 5-(бензилокси)-N-((1-(диметиламино)циклопентил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 188 (2S,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-N-метилпирролидин-2-карбоксамид
- Соед. 189 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 190 5-((4-(аминометил)бензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 191 метил-(2S,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоксилата
- Соед. 192 5-((2-(гидроксиметил)бензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 193 4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой
- 15 кислоты
- Соед. 194 2-этил-5-((3-фторбензил)окси)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 195 5-(бензилокси)-2-метил-N-((трифторметил)сульфонил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 196 N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-илметил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 197 5-((2-фторбензил)окси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 198 5-(бензилокси)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 199 N-(циклопропилсульфонил)-5-((2-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 200 5-(бензилокси)-N-((4,6-диметил-2-охо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 201 N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 202 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 203 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 204 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 205 5-(бензилокси)-2-метил-N-((7S,8aS)-2-метилоктагидропирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 206 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 207 (R)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 208 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 209 5-(бензилокси)-2-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 210 5-(бензилокси)-N-(транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 211 5-((2,3-дифторбензил)окси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 212 метил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата
- 5 Соед. 213 N-(1-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил)этил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 214 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метанола
- Соед. 215 (S)-5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 216 5-(бензилокси)-N-(2-(диметиламино)-2-фенилэтил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 217 5-((2,3-дифторбензил)окси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 218 5-((2,6-дифторбензил)окси)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 219 2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 220 рац-2-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)этокси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 221 5-(бензилокси)-2-циклопентил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 222 5-(бензилокси)-N-((7S,8aS)-1,4-диоксооктагидропирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 223 (S)-2-метил-N-(пирролидин-3-ил)-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 224 5-(3-(диметиламино)-1-фенилпропокси)-2-метил-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 225 5-(бензилокси)-N-(1-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 226 5-((2,6-дифторбензил)окси)-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 227 5-((2,3-дифторбензил)окси)-N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 228 трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)азетидин-1-карбоксилата
- Соед. 229 5-(бензилокси)-N-(1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 230 5-(бензилокси)-2-метил-N-(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 231 рац-2-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)пропокси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 232 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 233 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 234 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 235 5-(бензилокси)-2-метил-N-((7S,8aS)-2-метил-1,4-диоксооктагидропирроло[1,2-a]пиазин-7-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 236 1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонил)-N-изобутилпиперидин-3-карбоксамид
- Соед. 237 трет-бутил-1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонил)пиперидин-4-карбоксилата
- Соед. 238 трет-бутил-(R)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 239 трет-бутил-(S)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 10 Соед. 240 N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метил-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 241 5-(бензилокси)-N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 242 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 243 (5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-ил)(3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанона
- Соед. 244 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 245 2-метил-5-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)окси)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 246 трет-бутил-((1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)циклобутил)метил)карбамата
- Соед. 247 трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата
- 25 Соед. 248 трет-бутил-(1-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)карбамата
- Соед. 249 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 250 5-((2-(2-(диметиламино)этокси)бензил)окси)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 251 трет-бутил-транс-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 252 трет-бутил-цис-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата
- 35 Соед. 253 трет-бутил-4-((5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 254 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 255 трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата
- 40 Соед. 256 трет-бутил-(S)-3-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата

- Соед. 257 трет-бутил-(S)-3-(5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 258 трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата
- 5 Соед. 259 трет-бутил-транс-5-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата
- Соед. 260 2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 261 трет-бутил-(3-(((2-метил-3-((2-оксопирролидин-3-ил)карбамоил)бензофуран-5-ил)окси)метил)бензил)карбамата
- 10 Соед. 262 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 263 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата
- 15 Соед. 264 трет-бутил-2-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата
- Соед. 265 трет-бутил-(1R,5S,7r)-7-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата
- Соед. 266 трет-бутил-4-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата
- 20 Соед. 267 рац-трет-бутил-(3R)-3-(2-метил-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)этокси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 268 трет-бутил-4-(5-((2,6-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата
- 25 Соед. 269 трет-бутил-3-((5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 270 трет-бутил-2-((5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 271 трет-бутил-транс-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата
- 30 Соед. 272 трет-бутил-цис-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 273 трет-бутил-(цис-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)циклогексил)карбамата
- 35 Соед. 274 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)азепан-1-карбоксилата
- Соед. 275 трет-бутил-(2R,4R)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 276 трет-бутил-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата
- 40 Соед. 277 трет-бутил-(1R,5R)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата

- Соед. 278 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1,2-дикарбоксилата
- Соед. 279 трет-бутил-3,3-дифтор-4-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата
- 5 Соед. 280 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((3-(трифторметокси)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 281 трет-бутил-3,3-дифтор-4-(2-метил-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 282 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((3-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 10 Соед. 283 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((4-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 284 рац-трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((2-метилбензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 15 Соед. 285 трет-бутил-(R)-3-(5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 286 трет-бутил-(R)-3-(5-((3-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 287 трет-бутил-(R)-3-(5-((4-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 20 Соед. 288 трет-бутил-(R)-3-(5-((3-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 289 трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-(5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата
- 25 Соед. 290 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 291 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((2-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 292 трет-бутил-(R)-3-(2-метил-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 30 Соед. 293 трет-бутил-(R)-3-(5-((4-цианобензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- Соед. 294 рац-трет-бутил-(3R)-3-(2-метил-5-(1-(2-(трифторметил)фенил)пропокси)бензофуран-3-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата
- 35 Соед. 295 трет-бутил-4-(((2-метил-3-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)бензофуран-5-ил)окси)метил)бензил)карбамата
- Соед. 296 трет-бутил-4-(5-((2,3-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата
- Соед. 297 5-(бензилокси)-4-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- 40 Соед. 298 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-4-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамидо
- Соед. 299 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,4-диметилбензофуран-3-карбоксамидо

- Соед. 300 5-(бензилокси)-6-хлор-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 301 5-(бензилокси)-6-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 5 Соед. 302 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 303 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,6-диметилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 304 5-(бензилокси)-7-хлор-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 305 5-(бензилокси)-7-циано-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 306 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-7-фтор-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 10 Соед. 307 5-(бензилокси)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-2,7-диметилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 308 N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метил-5-(1-фенилэтоксид)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 309 N-(3-карбамоилоксетан-3-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 310 5-((2-фторбензил)окси)-N-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 15 Соед. 311 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 312 N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 20 Соед. 313 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 314 N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 315 N-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 25 Соед. 316 N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метил-5-((2-фенилпропан-2-ил)окси)бензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 317 5-(2-гидрокси-1-фенилэтоксид)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 30 Соед. 318 N-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 319 5-((2-фторфенокси)метил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 320 N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 35 Соед. 321 N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фторфенокси)метил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 322 N-(1-карбамоилциклобутил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- Соед. 323 N-(3-карбамоилтетрагидрофуран-3-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид
- 40 Соед. 324 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамид

- Соед. 325 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 326 N-(1-карбамоилциклопропил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 327 5-((2-фторбензил)окси)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 5 Соед. 328 5-((2-фторбензил)окси)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 329 5-((2-фторбензил)окси)-N-(цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 330 5-((2-фторбензил)окси)-N-(транс-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 10 Соед. 331 N-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-5-((2-фторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 332 N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- 15 Соед. 333 N-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-метил-5-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 334 5-((2-фторбензил)окси)-N-(3-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 335 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(1-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 20 Соед. 336 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 337 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(бензилокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 25 Соед. 338 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-хлорбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 339 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-метоксибензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 340 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2,4-дифторбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 30 Соед. 341 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-цианобензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 342 (S)-N-(1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-((2-фтор-4-метилбензил)окси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 35 Соед. 343 N-(1-карбамоилциклобутил)-2-метил-5-(1-фенилэтокси)бензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 344 5-(бензилокси)-N-(1-карбамоилциклобутил)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 345 N-(1-карбамоилциклобутил)-5-(1-(2-фторфенил)-2-гидроксиэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- Соед. 346 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-метокси-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида
- 40 Соед. 347 N-((S)-1-амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)-5-(2-(диметиламино)-1-фенилэтокси)-2-метилбензофуран-3-карбоксамида

и их физиологически приемлемые соли.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13.

5 15. Соединение по любому из пп. 1-13 или фармацевтическая композиция по п. 14 для лечения боли.

16. Соединение или фармацевтическая композиция для лечения боли по п. 15, отличающиеся тем, что боль выбрана из ноцицептивной боли, воспалительной боли и невропатической боли; предпочтительно послеоперационной боли.