

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392452 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.07

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.01

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАЗЕПИНА, ПОЛЕЗНЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ CLOSTRIDIUM DIFFICILE

(31) 63/155,651

(32) 2021.03.02

(33) US

(86) PCT/US2022/018243

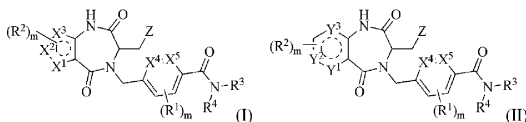
(87) WO 2022/187178 2022.09.09

(71) Заявитель:
РЕКЕРЖН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дженин Майкл Джеймс, Карпентер
Джозеф, Брукс Карл (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны соединения формулы (I) и формулы (II) и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где все переменные соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения заболевания, расстройства или состояния с помощью этих соединений и фармацевтических композиций.



202392452

A1

A1

202392452

**ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАЗЕПИНА ПОЛЕЗНЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ CLOSTRIDIUM
DIFFICILE****ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент US № 63/155,651, поданной 2 марта 2021 г. и озаглавленной «ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СПОСОБЫ», содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее описание в целом относится к терапевтическим средствам. В частности, настоящее описание относится к гетероциклическим соединениям и соответствующим способам. В настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их полезная терапия.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Clostridium difficile (*C.difficile*) - грамположительная, спорообразующая бактерия, вызывающая *C.difficile*-ассоциированную диарею (CDAD). Как правило, CDAD возникает после нарушения микробиома кишечника, вызванного лечением антибиотиками, однако встречаются спорадические и экологические случаи. Ежегодно регистрируется более 500000 случаев инфицирования, которые ассоциируются с более чем 15-20000 смертей. По оценкам, в 20-40% случаев заболевание рецидивирует, причем после окончания курса лечения у пациентов появляются новые симптомы (Rupnik et al. 2009). Микроорганизм *C. difficile* вырабатывает множество токсинов, которые разрушают слизистую оболочку кишечника и приводят к воспалению и диарее. Два токсина, которые несут основную ответственность и связаны с патогенезом заболеваний человека представляют собой токсин А и токсин В (TCdA, TCdB), которые интернализуются в клетки и гликозилируют белки Rho GTPase, тем самым деактивируя основной механизм, с помощью которого клетки поддерживают свою форму (Rupnik et al. 2009). Эта деактивация приводит к гибели клеток и нарушению барьерной функции кишечника, что приводит к воспалению, диарее, а при отсутствии лечения - к токсическому мегаколону, сепсису, а в некоторых случаях и к смерти.

В лечении CDAD обычно используется несколько антибиотиков, в том числе метронидазол (вне показаний), ванкомицин и фидаксомицин (Kelly 2020). Однако эти способы лечения приводят к различным уровням рецидивов (Louie et al. 2011) и продолжают нарушать микробиотическую флору. Вмешательства, направленные на восстановление нормальной микробиоты в кишечнике, также показали клиническую эффективность (McGovern et al. 2020). Однако такая терапия не лишена значительных затрат и рисков, таких как передача устойчивых к лекарственному средству кишечных палочек (DeFilipp et al. 2019). В настоящее время также активно исследуются и разрабатываются антитоксические антитела. Стратегии активной вакцинации

продемонстрировали надежный иммунный ответ на токсины *C. difficile*, однако данные о способности вакцин подавлять патологию инфекции ограничены, и ни одна вакцина не была одобрена для профилактики CDAD (Henderson et al. 2017). Было показано, что моноклональные антитела, направленные против токсина В, снижают частоту рецидивов до 8% с 32% (Wilcox et al. 2017). Однако тяжесть внутривенной инфузии в комбинации с высокой стоимостью терапии моноклональными антителами может ограничивать ее применение, конкурируя с другими более дешевыми препаратами, особенно у не госпитализированных пациентов.

В качестве еще одного варианта лечения CDAD активно изучаются ингибиторы факторов вирулентности токсинов, нарушающих барьерную функцию (Stroke et al. 2018; Bender et al. 2015; Savidge et al. 2011). Такие стратегии борьбы с вирулентностью способны подавить патологию без дальнейшего нарушения нормальной флоры и создания давления отбора для развития антибиотикорезистентности, к чему склонна дополнительная антибиотикотерапия (Fleitas Martínez et al. 2019). Таким образом, выявление соединения, подавляющего патологию инфекции *C. difficile* при сохранении и восстановлении нормальной флоры, явилось бы весьма эффективным терапевтическим вмешательством.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В одном аспекте настоящее описание предоставляет соединения Формулы (I) и Формулы (II), а также их подроды и виды, включая стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В некоторых вариантах осуществления соединения полезны для лечения бактериальных инфекций, вызванных *C. difficile*.

В другом аспекте настоящее описание также предоставляет способы и промежуточные продукты для получения соединений настоящего описания.

В другом аспекте настоящее описание также предоставляет фармацевтические композиции, включающие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений настоящего описания или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В другом аспекте соединения данного описания могут быть использованы в терапии, как самостоятельно, так и в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения настоящего описания могут быть использованы для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с любой инфекцией, вызванной бактерией *C. difficile*, у пациента, нуждающегося в таком лечении, посредством введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Заболевание, расстройство или состояние может быть связано с лихорадкой, болями в животе, диареей и воспалением толстой кишки. Соединения данного описания могут применяться самостоятельно, в комбинации с одним или несколькими соединениями настоящего описания или в комбинации с одним или несколькими, например, от одного до двух, другими терапевтическими агентами.

Соединения данного описания могут быть использованы для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении.

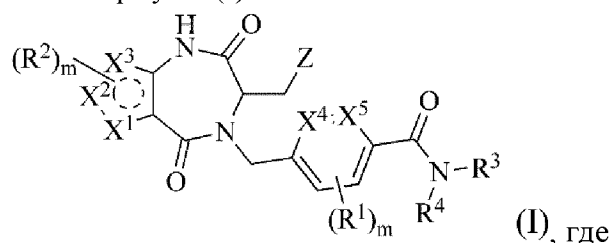
Другие особенности и преимущества описания станут очевидными из следующего подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящей заявке представлены соединения, включая все стереоизомеры, сольваты и фармацевтически приемлемые солевые и сольватные формы, в соответствии с Формулой (I) и Формулой (II). В настоящей заявке также представлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение согласно Формуле (I) и Формуле (II), или стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват, и, необязательно, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Кроме того, в настоящей заявке представлены способы лечения пациента, страдающего инфекцией *C. difficile*, посредством введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения настоящего описания или стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвата этого соединения, и, необязательно, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом.

СОЕДИНЕНИЯ ОПИСАНИЯ

В одном из вариантов осуществления настоящее описание предоставляет соединение Формулы (I):



X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляют собой CR^2 , N, NR^5 , O или S;

X^4 и X^5 каждый независимо представляют собой C или N;

m представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

Z представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкилом, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, алкокси, галоалкокси, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 3-10-членный карбоцикл или 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл независимо замещены от 0 до 5 R^5 ;

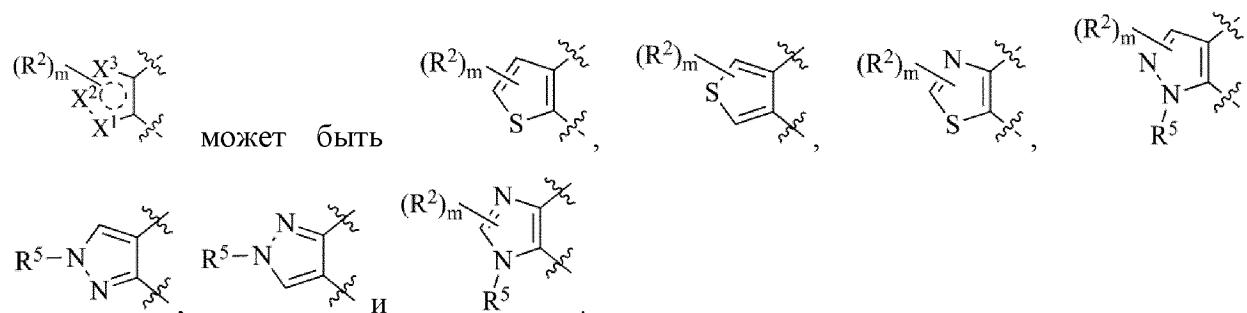
R^5 представляет собой водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, гидроксциклоалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси или

$-C(O)OR^6$; и

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

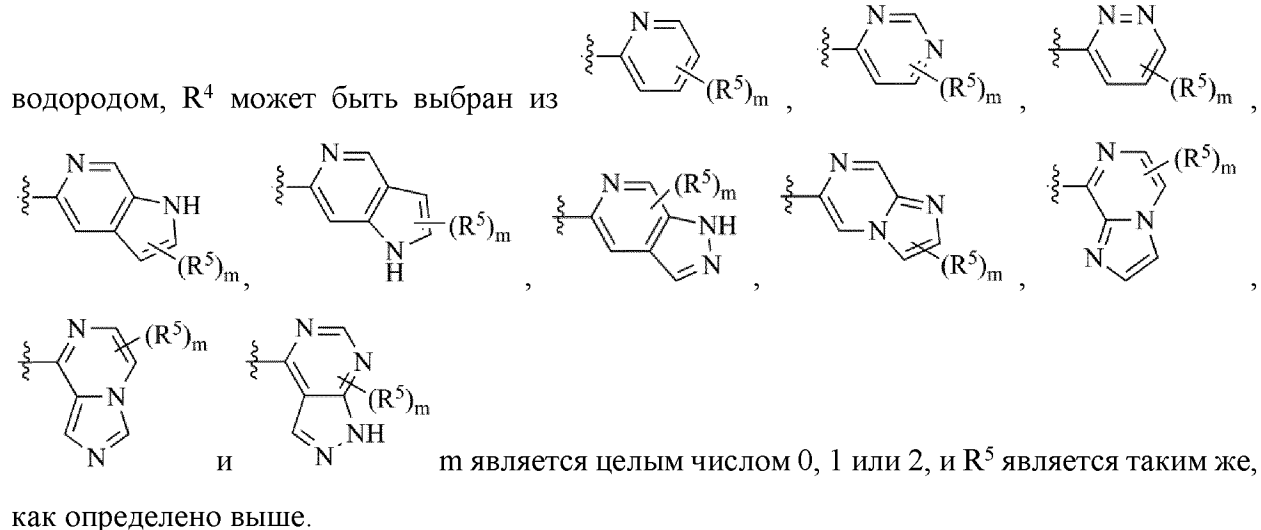
Специалисту в данной области должно быть понятно, что пунктирный круг обозначает ароматическое кольцо, образованное X^1 , X^2 , X^3 и атомами углерода.

В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) фрагмент

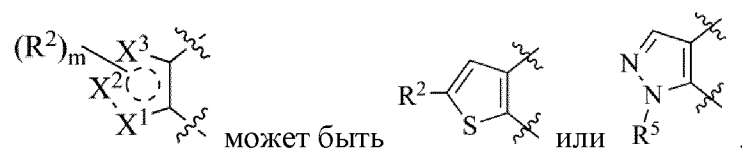


В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) R^3 может быть водородом, и R^4 может быть 5-10-членным гетероариллом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарилл независимо замещен от 0 до 5 R^5 .

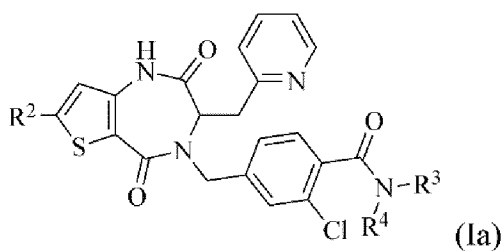
В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I) R^3 может быть



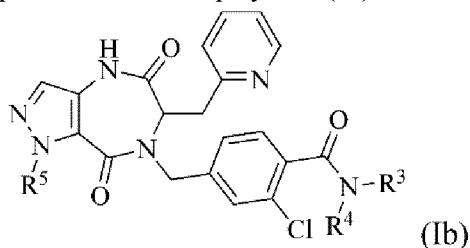
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) фрагмент



В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) соединение может быть представлено Формулой (Ia):



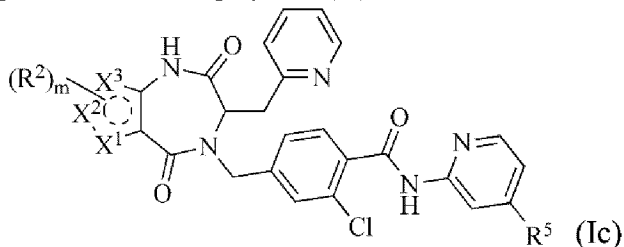
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) соединение может быть представлено Формулой (Ib):



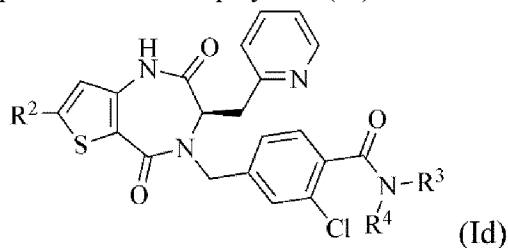
В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I) R³ может быть

водородом, и R⁴ может быть выбран из R⁵, где R⁵ является таким как определено выше.

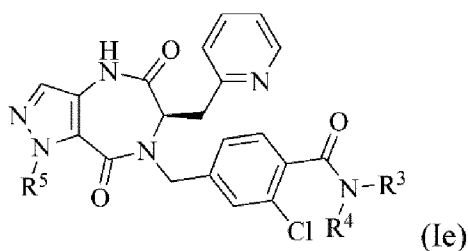
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) соединение может быть представлено Формулой (Ic):



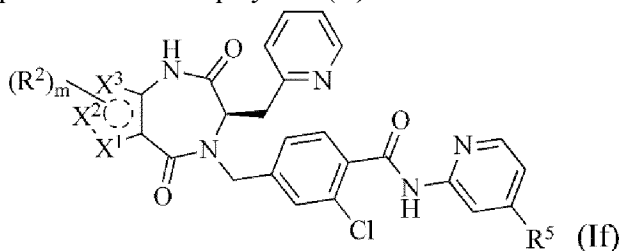
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) соединение может быть представлено Формулой (Id):



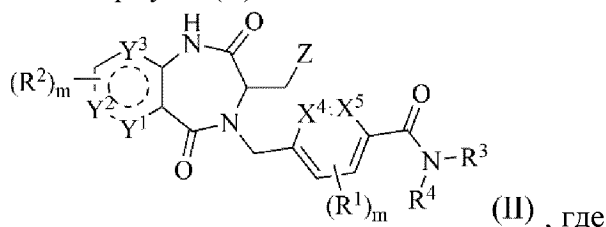
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) соединение может быть представлено Формулой (Ie):



В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) соединение может быть представлено Формулой (If):



В одном из вариантов осуществления настоящее описание предоставляет соединение Формулы (II):



Y^1 , Y^2 и X^3 каждый независимо представляют собой CR^2 или N, при условии, что по меньшей мере один Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой N;

X^4 и X^5 каждый независимо представляют собой C или N;

m представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

Z представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкилом, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, алкокси, галоалкокси, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 3-10-членный карбоцикл или 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл независимо замещены от 0 до 5 R^5 ; и

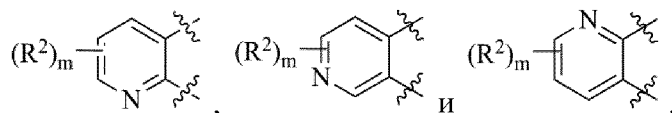
R^5 представляет собой водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, гидроксциклоалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси или

$-C(O)OR^6$; и

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

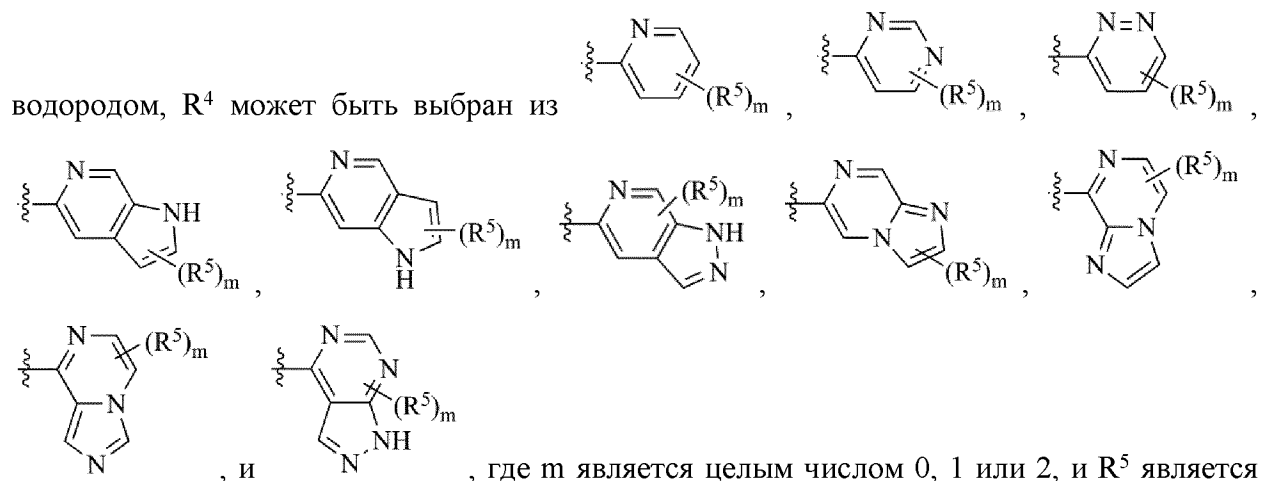
Специалисту в данной области должно быть понятно, что пунктирный круг обозначает ароматическое кольцо, образованное Y^1 , Y^2 , Y^3 и атомами углерода.

В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I) фрагмент



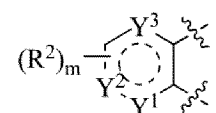
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (II) R^3 может быть водородом, и R^4 может быть 5-10-членным гетероариллом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарилл независимо замещен от 0 до 5 R^5 .

В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (II) R^3 может быть

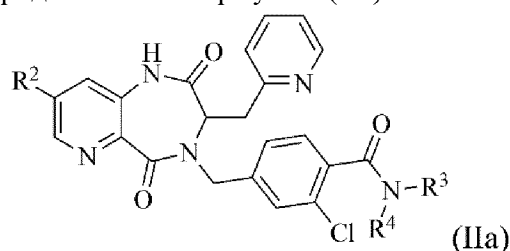


таким же, как определено выше.

В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (I)

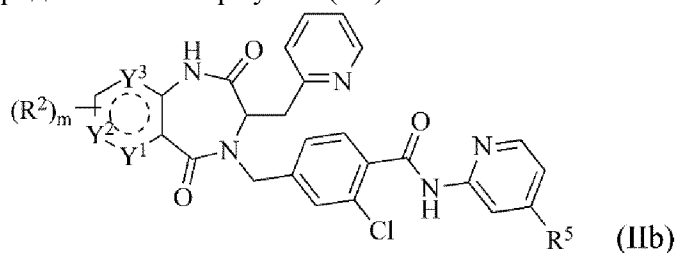


В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (II) соединение может быть представлено Формулой (IIa):

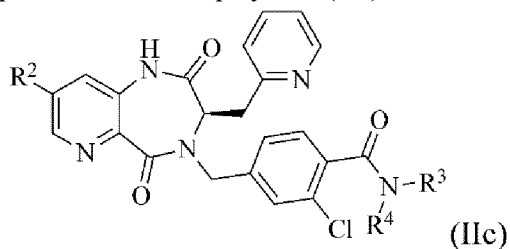


В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (II) соединение может

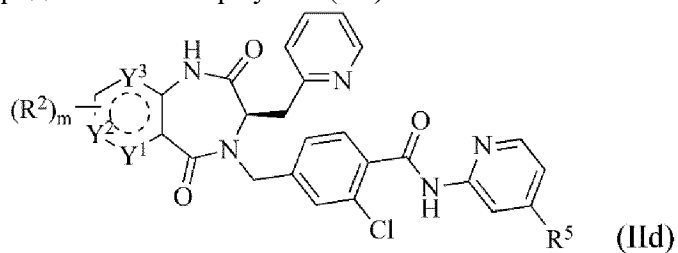
быть представлено Формулой (IIb):



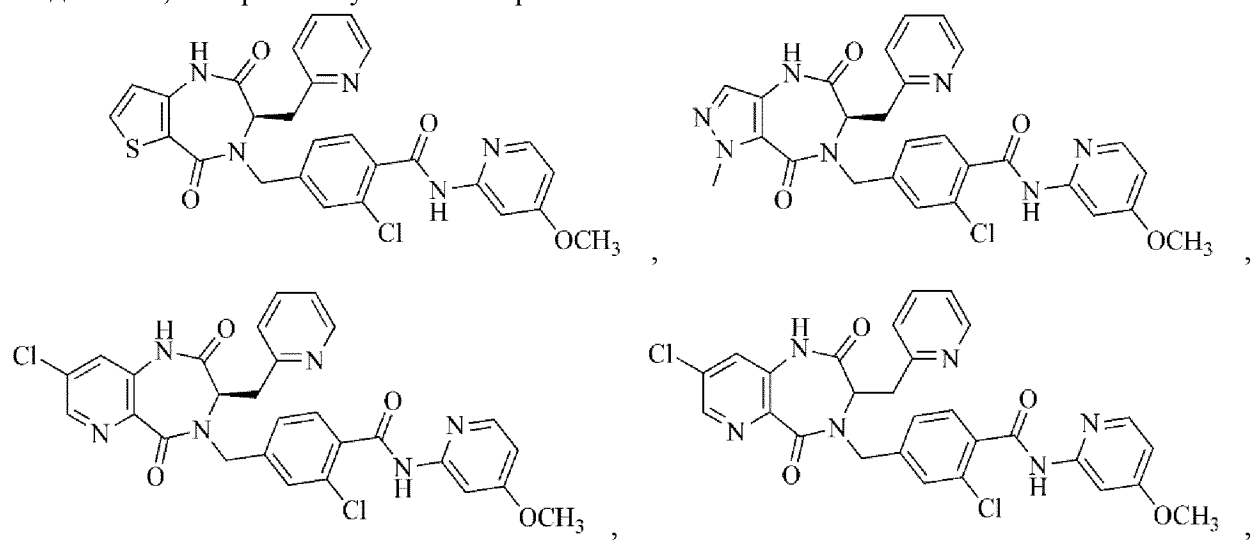
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (II) соединение может быть представлено Формулой (IIc):

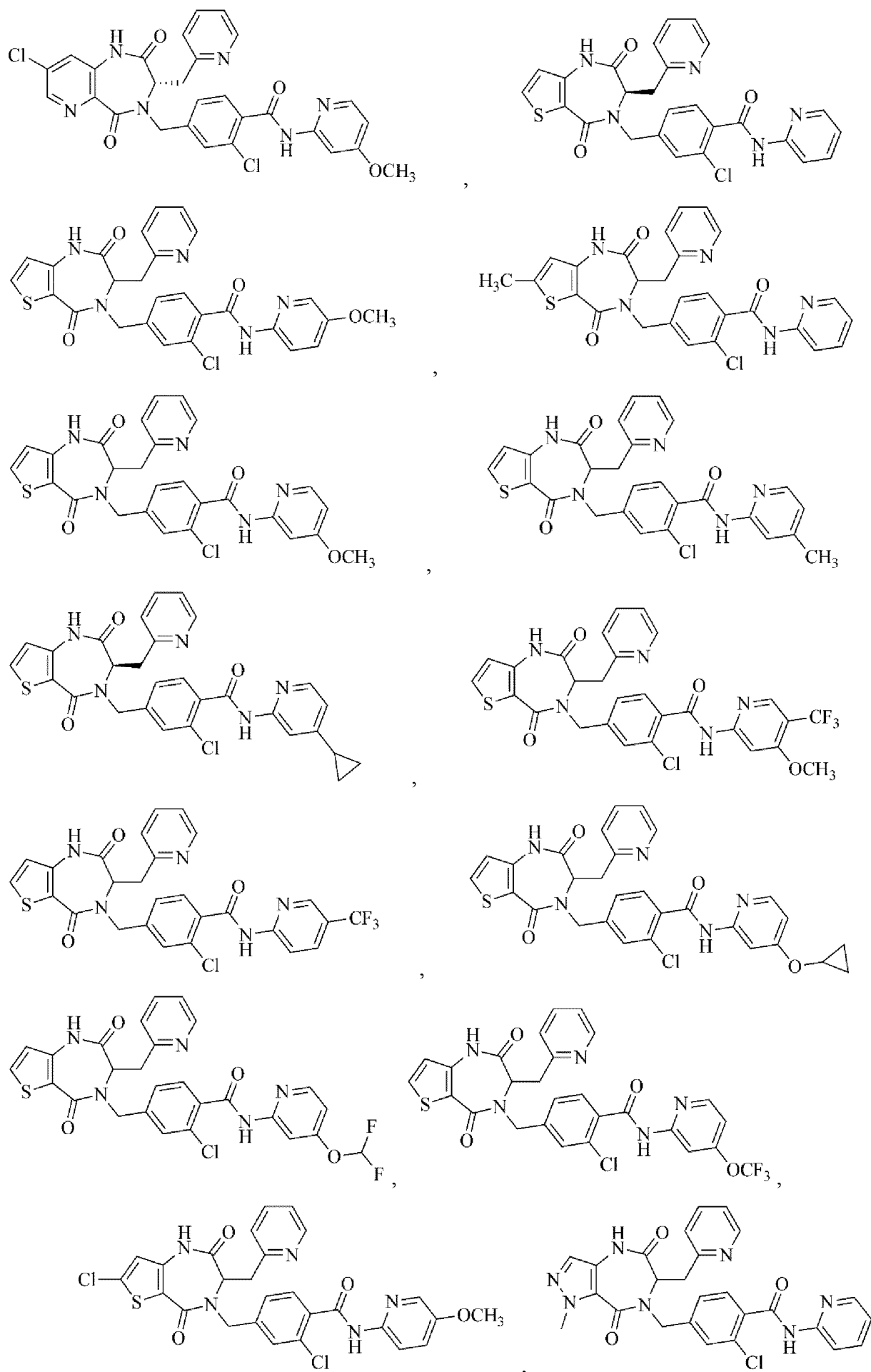


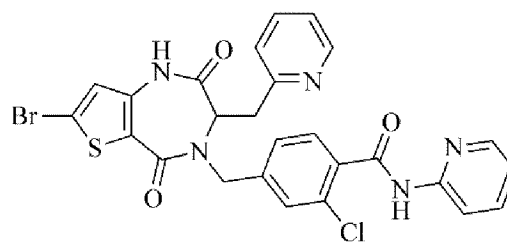
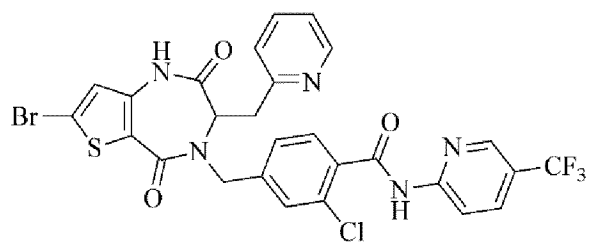
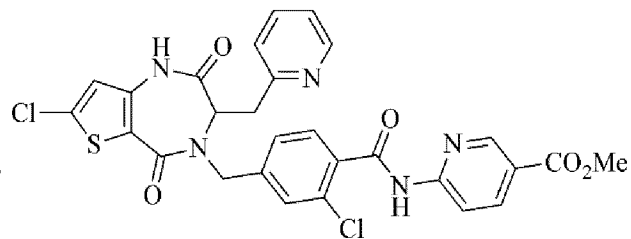
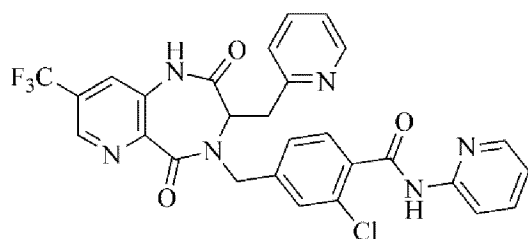
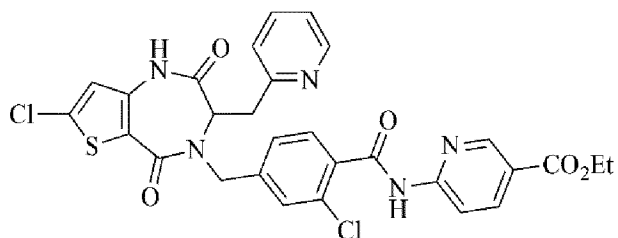
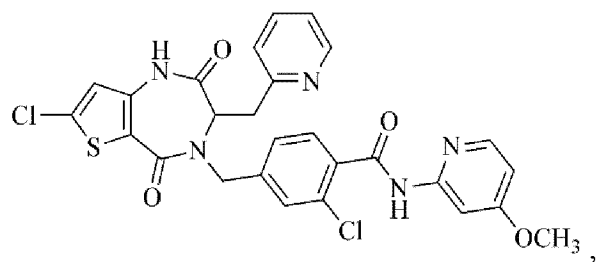
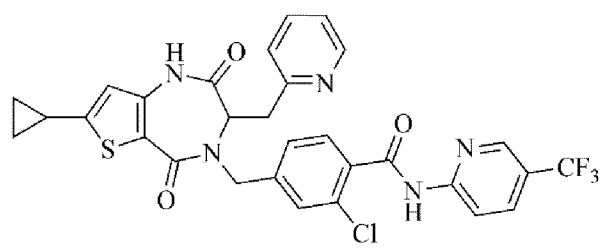
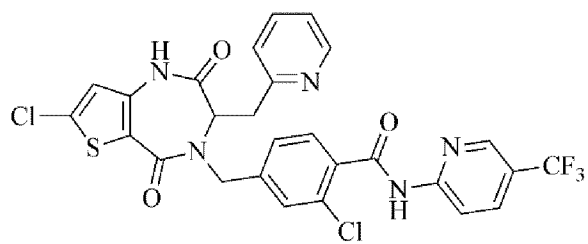
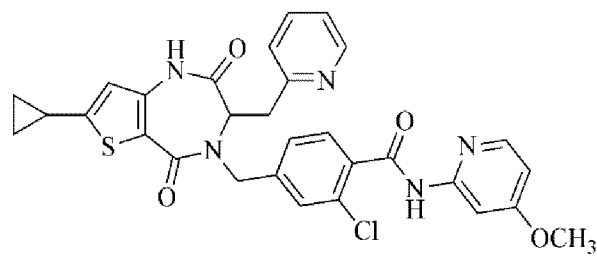
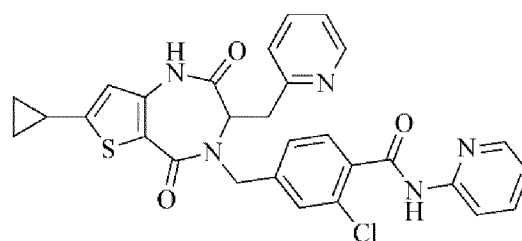
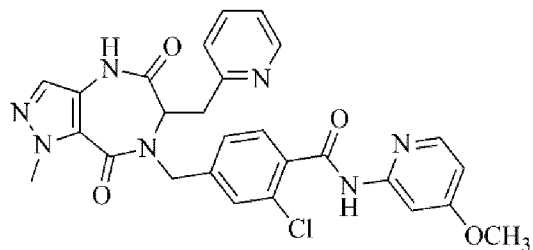
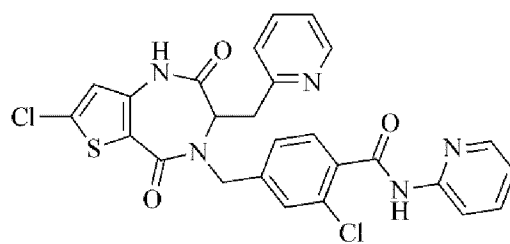
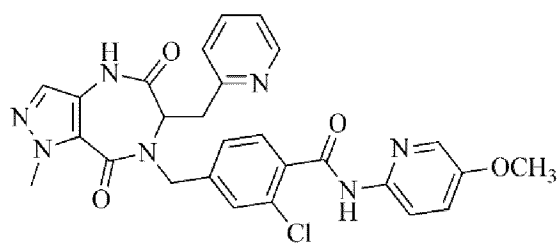
В любом из предыдущих вариантов осуществления Формулы (II) соединение может быть представлено Формулой (IId):

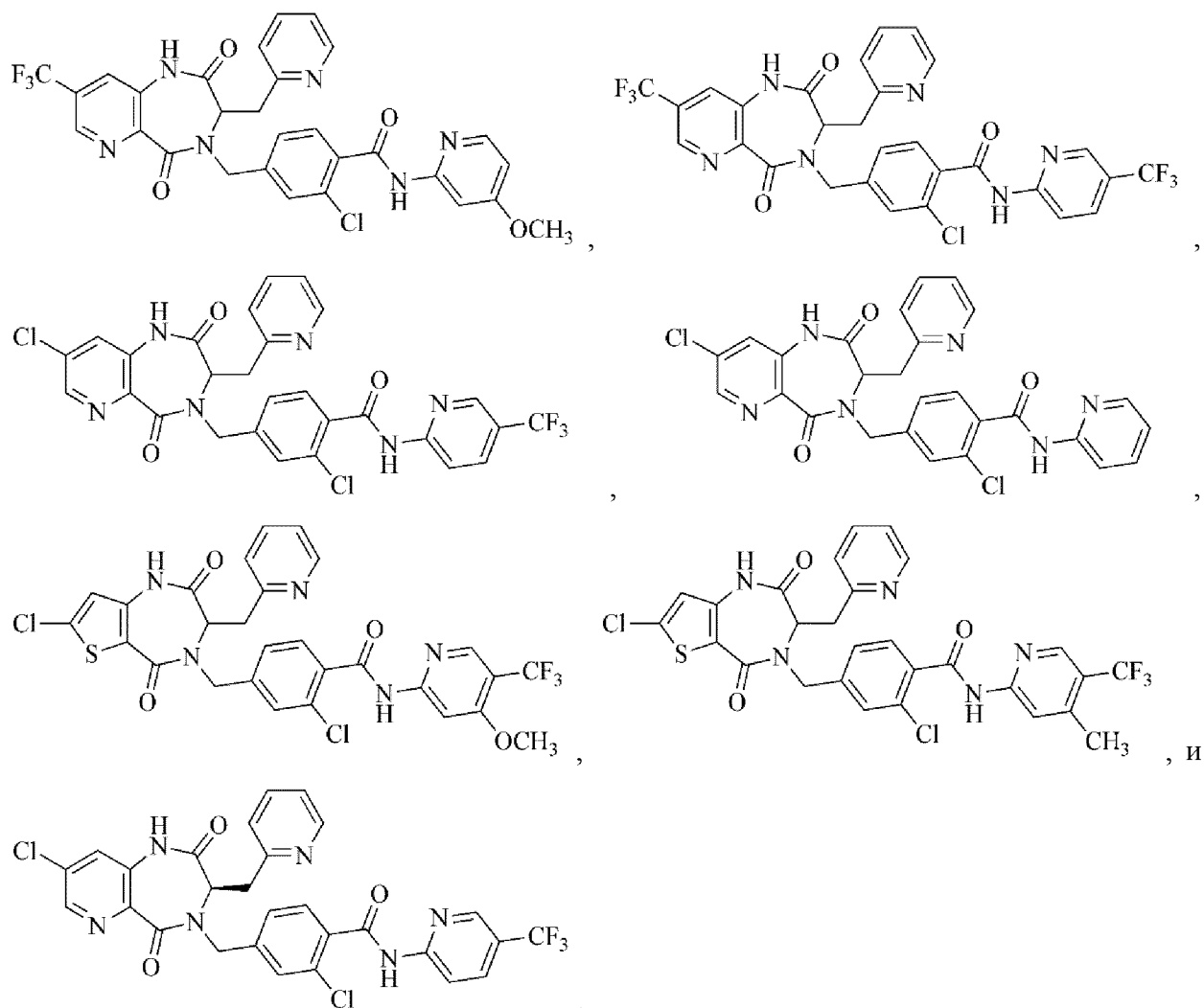


В одном из вариантов осуществления настоящее описание предоставляет соединения, которые могут быть выбраны из:









или их стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном из вариантов осуществления настоящее описание предоставляет, в частности, соединения, выбранные из любого из Примеров, описанных в спецификации, или их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

II. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И КОМБИНАЦИИ

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет композицию, содержащую по меньшей мере одно из соединений настоящего описания, или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений настоящего описания или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений настоящего описания или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее описание обеспечивает способ получения соединения настоящего описания.

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет промежуточный продукт для получения соединения настоящего описания.

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет фармацевтическую композицию, как определено выше, дополнительно содержащую один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с инфекцией *C. difficile*, у пациента, нуждающегося в таком лечении, и способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего описания, или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет способ лечения заболевания, расстройства или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений настоящего описания, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением настоящего описания и/или по меньшей мере одним терапевтическим агентом другого типа.

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет способ ингибирования бактериального токсина *C. difficile* в клетке, причем способ включает введение в клетку терапевтически эффективного количества соединения настоящего описания или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В конкретных вариантах осуществления токсин представляет собой токсин В.

В другом варианте осуществления настоящее описание предоставляет способ снижения гликозилирования белков Rho GTPase в клетке, причем способ включает введение в клетку терапевтически эффективного количества соединения настоящего описания или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Соединения настоящего описания могут быть введены для любого из описанных в данном документе способов применения любым подходящим способом, например, перорально, в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или с временным высвобождением), таблеток, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий, сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, посредством подкожного, внутривенного, внутримышечного или внутрикостного введения или способом инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение через носовые мембраны, например, в виде ингаляционного аэрозоля; местно, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в виде суппозиторий. Они могут вводиться самостоятельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом выбранного пути введения и стандартной фармацевтической

практики.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение описания в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. Под «фармацевтически приемлемым носителем» понимаются общепринятые в данной области носители для доставки биологически активных агентов животным, в частности млекопитающим, включая, т.е., адъювант, вспомогательное вещество или транспортное средство, такие как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, дезинтегранты, смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, парфюмерные агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от характера способа введения и лекарственных форм. Фармацевтически приемлемые носители образуются в зависимости от ряда факторов, хорошо известных специалисту в данной области техники. К ним, в частности, относятся: тип и природа образуемого активного агента; субъект, которому будет вводиться композиция, содержащая агент; предполагаемый путь введения композиции; терапевтическое показание, на которое направлено действие композиции. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. В состав таких носителей помимо активного агента может входить целый ряд различных ингредиентов и добавок, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по разным причинам, например, для стабилизации активного агента, связывания и т.д., что хорошо известно специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

Термины «лечение» или «терапия», используемые в настоящем документе, относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты, с помощью соединения или композиции настоящего описания. В рамках настоящего описания полезные или желаемые клинические результаты включают, без ограничения, одно или более из следующего: уменьшение тяжести и/или частоты одного или более симптомов, являющихся результатом заболевания, расстройства или состояния; уменьшение степени или регрессия заболевания, расстройства или состояния; стабилизация заболевания, расстройства или состояния (например, предотвращение или замедление ухудшения заболевания, расстройства или состояния); задержка или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; улучшение состояния при заболевании, расстройстве или состоянии; снижение дозы одного или нескольких других препаратов, необходимых для лечения заболевания, расстройства или состояния; и/или повышение качества жизни.

В настоящем документе фраза «лечение ... соединением» или «введение ... соединения» включает либо введение соединения настоящего описания или

фармацевтической композиции, содержащей соединение настоящего описания, непосредственно в изолированные клетки или животному, либо введение в клетки или животному другого агента, вызывающего присутствие или образование соединения настоящего описания внутри клеток или животного. Предпочтительно, способы настоящего описания включают введение клеткам *in vitro* или теплокровному животному, в частности млекопитающему, более конкретно человеку, фармацевтической композиции, включающей эффективное количество соединения согласно настоящему раскрытию, вызывающее присутствие или образование соединения настоящего описания внутри клеток или животного.

Разумеется, режим дозирования соединений настоящего описания будет зависеть от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного препарата, способ и путь его введения; вид, возраст, пол, здоровье, состояние здоровья и вес пациента; характер и степень выраженности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, почечная и печеночная функция пациента, а также желаемый эффект. В общем случае суточная пероральная доза каждого активного ингредиента при его использовании для достижения упомянутых эффектов составляет от 0,01 до 5000 мг в сутки, предпочтительно от 0,01 до 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно от 0,01 до 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы составляют от около 0,01 до около 10 мг/кг/минуту при инфузии с постоянной скоростью. Соединения данного описания могут назначаться в разовой суточной дозе, либо общая суточная доза может быть разделена на два, три или четыре раза в день. Соединения обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (далее совместно именуемыми фармацевтическими носителями), которые выбираются с учетом предполагаемой формы введения, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Дозированные формы (фармацевтические композиции), пригодные для применения, могут содержать от около 0,1 миллиграмма до около 2000 миллиграммов активного ингредиента на одну дозировочную единицу. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около 0,1-95% по весу от общего веса композиции. Типичная капсула для перорального применения содержит по меньшей мере одно из соединений настоящего описания (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито с ячейками 60 и упаковывают в желатиновую капсулу № 1. Типичный инъекционный препарат получают посредством асептического помещения по меньшей мере одного из соединений настоящего описания (250 мг) во флакон, асептической сублимационной сушки и герметизации. Для использования содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора, получая препарат для инъекций.

Настоящее описание включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений настоящего описания, отдельно или в комбинации с

фармацевтическим носителем. Необязательно, соединения настоящего описания можно использовать отдельно, в комбинации с другими соединениями описания или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, другими терапевтическими агентами, например, ванкомицином, фидаксомицином, метронидазолом или другим фармацевтически активным материалом.

Другие вышеупомянутые терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями настоящего описания могут применяться, например, в количествах, указанных в *Physicians' Desk Reference*, как в патентах, изложенных выше, или как иначе определено специалистом в данной области техники.

В частности, если препарат поставляется в виде одной дозирочной единицы, существует вероятность химического взаимодействия между комбинированными действующими веществами. По этой причине, когда соединение настоящего описания и второй терапевтический агент объединены в одной дозирочной единице, их состав таков, что, хотя активные ингредиенты объединены в одной дозирочной единице, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (то есть уменьшен). Например, одно из действующих веществ может иметь энтеральное покрытие. Энтеральное покрытие одного из действующих веществ позволяет не только минимизировать контакт между комбинированными действующими веществами, но и контролировать высвобождение одного из них в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих веществ высвобождается не в желудке, а в кишечнике. Одно из действующих веществ также может быть покрыто материалом, который влияет на замедленное высвобождение в желудочно-кишечном тракте, а также служит для минимизации физического контакта между объединенными действующими веществами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеральной оболочкой, так что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Другой подход предполагает создание комбинированного продукта, в котором один из компонентов покрыт полимером с замедленным и/или энтеральным высвобождением, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости (НРМС) или другие соответствующие материалы, известные в данной области, для дальнейшего разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит дополнительным барьером для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов настоящего описания, вводимых в единичной дозированной форме или вводимых в отдельных формах, но в одно и то же время одним и тем же способом, будут легко очевидны специалистам в данной области техники, если они ознакомятся с настоящим описанием.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться отдельно или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, дополнительными терапевтическими агентами. Под «введением в комбинации» или «комбинированной терапией» подразумевается одновременное введение млекопитающему соединения

настоящего описания и одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, дополнительных терапевтических агентов. При введении в комбинации каждый компонент может вводиться одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может вводиться отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения настоящего описания также полезны в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля, в тестах или анализах, включающих антагонисты токсина *C. difficile*. Такие соединения могут быть представлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических исследованиях, связанных с антагонистической активностью токсина *C. difficile*. Например, соединение настоящего описания может быть использовано в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору убедиться в правильности проведения анализа и даст основу для сравнения, особенно если испытуемое соединение является производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения, согласно настоящему раскрытию, могут быть использованы для проверки их эффективности.

Настоящее описание также охватывает изделие. Используемое в настоящем документе, изделие означает, без ограничения, наборы и упаковки. Изделие настоящего изобретения содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся внутри первого контейнера, где композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий соединение настоящего описания или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) упаковочный вкладыш с информацией о том, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения инфекции *C. difficile* и ее последствий. В другом варианте осуществления изобретения во вкладыше указано, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения инфекции *C. difficile* и ее последствий. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Нахождение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер удерживает изделие в своих границах.

Первый контейнер представляет собой емкость, предназначенную для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, отгрузки и/или индивидуальной/массовой продажи. Под первым контейнером понимается бутылка, банка, флакон, колба, шприц, тубик (например, для крема) или любая другая емкость, используемая для производства, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и, необязательно, упаковочного вкладыша. Примерами второго контейнера могут служить, без ограничения, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), ПАУЧ-пакеты и мешки. Упаковочный

вкладыш может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скобы или другого способа крепления, или же он может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. Как вариант, вкладыш расположен на внешней стороне второго контейнера. При расположении на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы упаковочный вкладыш был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобы или другого способа крепления. В качестве альтернативы он может прилегать к внешней стороне второго контейнера или касаться ее, не будучи физически прикрепленным.

Упаковочный вкладыш представляет собой этикетку, бирку, маркер и т.д., содержащую информацию о фармацевтической композиции, находящейся в первом контейнере. Приведенные сведения, как правило, определяются регулирующим органом, регулирующим область, в которой будет продаваться изделие (например, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). Предпочтительно, чтобы во вкладыше были указаны показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Упаковочный вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Предпочтительно, чтобы упаковочный вкладыш представлял собой материал для печати (например, бумага, пластик, картон, фольга, бумага или пластик с клеевым слоем и т.д.), на котором сформирована (например, напечатана или нанесена) необходимая информация.

III. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Во всей спецификации и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название включает все стерео- и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема описания. В соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры двойных связей $C=C$, двойных связей $C=N$, кольцевых систем и т.п., и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем раскрытии. Описаны *цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений настоящего описания, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы могут быть получены растворением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных материалов. Все процессы, используемые для получения соединений настоящего описания, и промежуточные продукты, полученные в соответствии с ними, рассматриваются как часть настоящего описания. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов их можно разделить обычными способами, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий процесса конечные продукты настоящего описания получают либо в свободной (нейтральной), либо в солевой форме. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем описания. При желании одна форма соединения может быть преобразована в другую. Свободное основание или кислота могут быть преобразованы в

соль; соль может быть преобразована в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений настоящего описания может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения настоящего изобретения в свободном виде и их соли могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых атомы водорода переносятся в другие части молекул и, соответственно, происходит перестройка химических связей между атомами молекул. Следует понимать, что все таутомерные формы, в той мере, в какой они могут существовать, включены в данное описание. Используемые в данном документе «соединение описания» или «соединения описания» означают одно или несколько соединений, охватываемых любой из Формул (I) и (II), или стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты этих соединений.

В данном документе термин «алкил» или «алкилен» включает как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие указанное число атомов углерода. Если «алкил» обозначает моновалентный насыщенный алифатический радикал (например, этил), то «алкилен» обозначает двухвалентный насыщенный алифатический радикал (например, этилен). Например, «C₁-C₁₀ алкил» или «C₁₋₁₀ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, и C₁₀ алкильные группы. «C₁-C₁₀ алкилен» или «C₁₋₁₀ алкилен» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, и C₁₀ алкиленовые группы. Кроме того, например, «C₁-C₆ алкил» или «C₁₋₆ алкил» обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; а «C₁-C₆ алкилен» или «C₁₋₆ алкилен» обозначает алкилен, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной, при этом по меньшей мере один водород может быть замещен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (*например*, н-пропил и изопропил), бутил (*например*, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (*например*, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин «C₀ алкил» или «C₀ алкилен», он предназначен для обозначения прямой связи.

Если не указано иное, термин «низший алкил», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, включает углеводороды с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 8 углеводородов, и термины «алкил» и «алк», используемые в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, включают углеводороды с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 20 углеводородов, предпочтительно от 1 до 10 углеродов, более предпочтительно от 1 до 8 углеродов в нормальной цепи, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, различные их изомеры с разветвленной цепью и тому подобное.

«Гетероалкил» означает алкильную группу, в которой один или несколько атомов углерода заменены гетероатомом, например, O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, присоединенной к родительской молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), то образующиеся гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкоксигруппу (*например*, -OCH₃ и т.д.), алкиламиногруппу (*например*, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и т.д.) или тиаалкильную группу (*например*, -SCH₃). Если неконцевой

атом углерода алкильной группы, не присоединенный к родительской молекуле, заменен на гетероатом (например, O, O, N или S), то образующиеся гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкиловый эфир (*например*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и т.д.), алкиламиноалкил (*например*, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и т.д.) или тиоалкиловый эфир (*например*, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Если концевой атом углерода алкильной группы замещен гетероатомом (например, O, N или S), то образующиеся гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, гидроксиалкильную группу (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), аминоалкильную группу (например, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) или алкилтиольную группу (*например*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Гетероалкильная группа может иметь, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Гетероалкильная группа C_1-C_6 означает гетероалкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

Под «алкенилом» или «алкениленом» подразумеваются углеводородные цепи прямой или разветвленной конфигурации, имеющие указанное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно от одной до двух, углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке цепи. Если «алкенил» обозначает моновалентный радикал, то «алкенилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, « C_2-C_6 алкенил» или « C_{2-6} алкенил» (или алкенилен) включает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , и C_6 алкенильные группы. Примеры алкенилов включают, без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Под «алкинилом» или «алкиниленом» подразумеваются углеводородные цепи прямой или разветвленной конфигурации, имеющие одну или несколько, предпочтительно от одной до трех, тройных связей углерод-углерод, которые могут встречаться в любой стабильной точке цепи. Если «алкинил» обозначает моновалентный радикал, то «алкинилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, « C_2-C_6 алкинил» или « C_{2-6} алкинил» (или алкинилен) включает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , и C_6 алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемый в данном документе «арилалкил» (он же аралкил), «гетероарилалкил», «карбоциклилалкил» или «гетероциклилалкил» означает ациклический алкильный радикал, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно терминальным или sp^3 -атомом углерода, заменен на арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклильный радикал, соответственно. Типичные арилалкильные группы включают, без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Арилалкил, гетероарилалкил, карбоциклилалкил или гетероциклилалкил может содержать от 4 до 20 атомов углерода и от 0 до 5 гетероатомов, *например*, алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «бензил», используемый в настоящем документе, означает метильную группу, один из атомов водорода которой заменен фенильной группой, где упомянутая фенильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 5 группами,

предпочтительно от 1 до 3 группами, такими как -OH, -OCH₃, Cl, F, Br, I, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)CH₃, -SCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H, и -CO₂CH₃. «Бензил» также может быть представлен формулой «Bn».

Термин «низший алкокси», «алкокси» или «алкилокси», «арилокси» или «аралкокси» относится к любой из перечисленных выше алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом кислорода. Под «C₁-C₆ алкокси» или «C₁₋₆ алкокси» (или алкилокси) подразумеваются C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆ алкокси группы. Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси (*например*, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогично, «низший алкилтио», «алкилтио», «тиоалкокси», «арилтио» или «аралкилтио» представляет собой алкильную, арильную или аралкильную группу, как определено выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Термин «алканойл» или «алкилкарбонил», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен алкил-C(O)-. Под «C₁-C₆ алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) подразумеваются C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆ алкил-C(O)-группы.

Термин «алкилсульфонил» или «сульфаниламид», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к алкилу или амина, связанному с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен -S(O)₂R^c, а сульфаниламид может быть представлен -S(O)₂NR^d. R^c представляет собой C₁-C₆ алкил; а R^c и R^d представляют собой то же, что определено ниже для «амино».

Термин «карбамат», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к кислороду, связанному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен N(R^cR^d)-C(O)-O-, причем R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Термин «амидо», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к амина, связанному с карбонильной группой. Например, амидо может быть представлен N(R^cR^d)-C(O)-, причем R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» означает -NR^{c1}R^{c2}, где R^{c1} и R^{c2} независимо представляют собой H или C₁₋₆ алкил; или, альтернативно, R^{c1} и R^{c2} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из таких, как гало, циано, гидроксил, амина, оксо, C₁₋₆ алкил, алкокси и аминалкил. Если R^{c1} или R^{c2} (или оба) представляют собой C₁₋₆ алкил, то аминогруппа может также называться алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают, без ограничения, -NH₂, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и т.п.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода заменен аминогруппой. Например, аминоалкил может быть представлен

$N(R^{C1}R^{C2})$ -алкиленом. Под «C₁-C₆» или «C₁₋₆» аминоалкил» (или аминоалкил) подразумеваются C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆ аминоалкильные группы.

Термин «галоген» или «гало», используемый в настоящем документе отдельно или в составе другой группы, относится к хлору, брому, фтору и йоду, причем хлор или фтор являются предпочтительными. Под «галоалкилом» подразумеваются как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алифатические углеводородные группы с указанным числом атомов углерода, замещенные одним или несколькими галогенами. Под «C₁-C₆ галоалкил» или «C₁₋₆ галоалкил» (или галоалкил) подразумеваются C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆ галоалкильные группы. Примеры галоалкилов включают, без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкилов также включают «фторалкил», который предназначен для включения как разветвленных, так и прямоцепочечных насыщенных алифатических углеводородных групп с указанным числом атомов углерода, замещенных одним или несколькими атомами фтора. Термин «полигалоалкил», используемый в настоящем документе, относится к «алкильной» группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, гало-заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, например, полифторалкил, например, -CH₂CF₃, -CF₃, или -CH₂CF₂CF₃.

«Галоалкоксо» или «галоалкилоксо» представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, под «C₁-C₆ галоалкоксо» или «C₁₋₆ галоалкоксо» подразумеваются C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆ галоалкоксо группы. Примерами галоалкоксо являются, без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Аналогично, «галоалкилтио» или «тиогалоалкоксо» представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S-, пентафторэтил-S-. Термин «полигалоалкоксо», используемый в настоящем документе, относится к «алкоксо» или «алкилоксо» группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, гало-заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, например, полифторалкоксо, например, -OCH₂CF₃, -OCF₃, или -OCH₂CF₂CF₃.

Под «гидроксиалкилом» подразумеваются как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алифатические углеводородные группы с указанным числом атомов углерода, замещенные 1 или несколькими гидроксилами (OH). Под «C₁-C₆ гидроксиалкилом» (или гидроксиалкилом) подразумеваются C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, и C₆ гидроксиалкильные группы.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «C₃-C₇ циклоалкил» или «C₃₋₇ циклоалкил» включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆, и C₇ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норболил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как

1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение «циклоалкил».

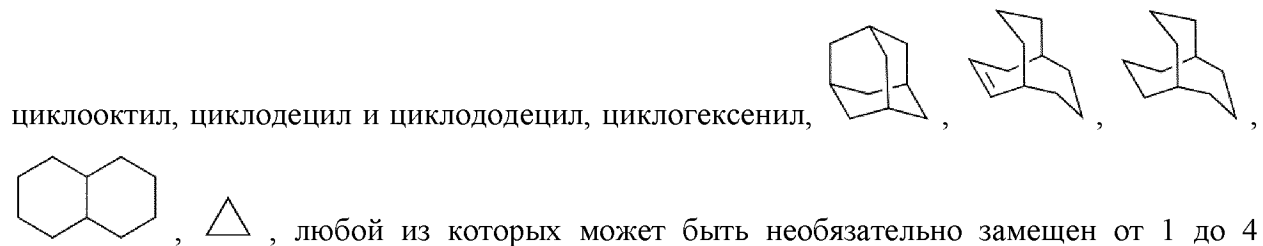
Термин «циклогетероалкил» относится к циклизованным гетероалкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «C₃-C₇ циклогетероалкил» или «C₃₋₇ циклогетероалкил» включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆, и C₇ циклогетероалкильные группы. Примеры циклогетероалкильных групп включают, без ограничения, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил. Разветвленные циклогетероалкильные группы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил и пиазинилметил, включены в определение «циклогетероалкил».

Используемый в данном документе термин «азациклил» относится к циклогетероалкилу, содержащему в кольце один или несколько атомов азота. Примеры азациклильных групп включают, без ограничения, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил.

Используемый в данном документе «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное полициклическое (включая бициклическое или трициклическое) углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным или частично ненасыщенным. То есть термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» включает, без ограничения, циклоалкил и циклоалкенил. Примеры таких карбоциклов включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также входят в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, инданил и тетрагидронафтил. Мостиковое кольцо образуется, когда один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов углерода связывают два несоседних атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Отметим, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое. Если кольцо соединено мостиком, то заместители, указанные для кольца, могут присутствовать и на мостике.

Кроме того, термин «карбоциклил», включая «циклоалкил» и «циклоалкенил», используемый в данном документе отдельно или в составе другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 3 колец, включая моноциклоалкильные, бициклоалкильные и трициклоалкильные, содержащие в общей сложности от 3 до 20 углеводородов, образующих кольца, предпочтительно от 3 до 10

углеводородов или от 3 до 6 углеводородов, образующих кольцо, и которые могут быть конденсированы с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арилов, которые включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил,



Используемый в настоящем документе термин «бициклический карбоцикл» или «бициклическая карбоциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, содержащую два конденсированных кольца и состоящую из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 5- или 6-членное углеродное кольцо. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе у любого атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Описанная в данном документе бициклическая карбоциклическая группа может быть замещена по любому углероду, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклических карбоциклических групп являются, в частности, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в данном документе термин «арил», используемый отдельно или в составе другой группы, относится к моноциклическим или полициклическим (в том числе бициклическим и трициклическим) ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантрил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). В одном из вариантов осуществления термин «арил» обозначает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие от 6 до 10 углеродов в кольцевой части (например, фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, «C₆ или C₁₀ арил» или «C₆₋₁₀ арил» относится к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, «арил», «C₆ или C₁₀ арил», «C₆₋₁₀ арил» или «ароматический остаток» могут быть незамещенными или замещенными от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 группами, например, выбранными из -OH, -OCH₃, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H, и -CO₂CH₃.

Используемый в настоящем документе термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное

моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-,

11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое (в том числе бициклическое и трициклическое) насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и любая полициклическая группа, в которой любое из указанных выше гетероциклических колец соединено с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. То есть термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» включает неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (*т.е.* N→O и S(O)_p, где p представляет собой 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (*т.е.* N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Описанные в данном документе гетероциклические кольца могут быть замещены по углероду или по атому азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле может быть необязательно кватернизован. Предпочтительно, если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не являются прилегающими друг к другу. Предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в гетероцикле составляло не более 1. Примеры гетероциклов включают, без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, морфолинил и дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

В настоящем документе термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, содержащую два конденсированных кольца и состоящую из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное, содержащее 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензолом, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл). Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Описанные в данном документе бициклические гетероциклические группы могут быть замещены по углероду или по атому азота, если полученное соединение является стабильным. Предпочтительно, если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не являются прилегающими друг к другу. Предпочтительно, чтобы

общее число атомов S и O в гетероцикле составляло не более 1. Примерами бициклических гетероциклических групп являются, в частности, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Мостиковые кольца также входят в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два не прилегающих атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Отметим, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое. Если кольцо соединено мостиком, то заместители, указанные для кольца, могут присутствовать и на мостике.

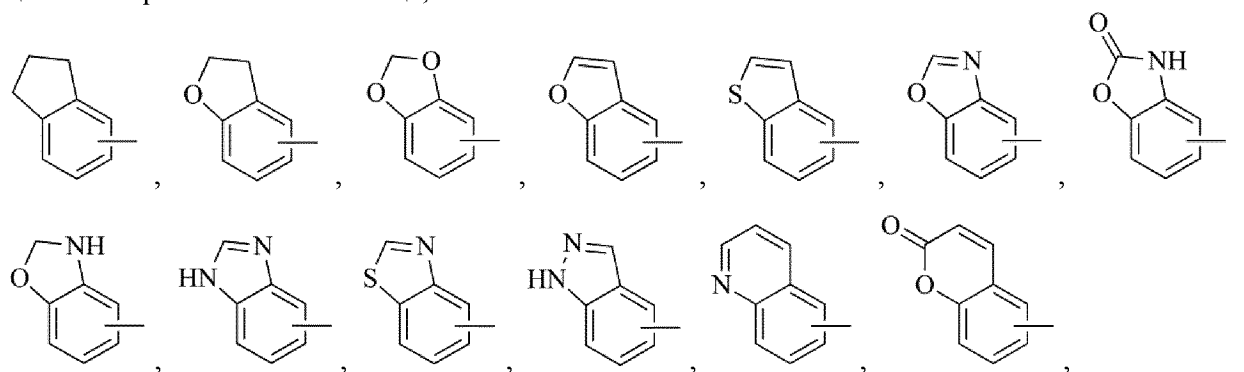
Используемый в данном документе термин «гетероарил» означает стабильные моноциклические и полициклические (включая бициклические и трициклические) ароматические углеводороды, включающие по меньшей мере один гетероатомный член кольца, например серу, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил, бензодиоксан. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е. N-O и S(O)_p, где p представляет собой 0, 1 или 2).

Примеры гетероариллов включают, без ограничения, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4a/-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, фуранил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолпиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолпиридинил, изоксазолил, изоксазолпиридинил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолпиридинил, оксазолидинилпиримидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиазинил, пиазолидинил, пиазолинил, пиазолпиридинил, пиазолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил,

пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хиолинил, 4/-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохиолинил, тетрагидрохиолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридилил, тиенотиазолил, тиеноксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазилил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, ксантилил.

Примеры 5-10-членных гетероариллов включают, без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирозолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, изоксазолпиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолпиридинил, тиазолпиридинил, оксазолпиридинил, имидазолпиридинил, пиразолопиридинил. Примерами 5-6-членных гетероциклов включают, без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пирозолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил.

Если не указано иное, «карбоциклил» или «гетероциклил» включает от одного до трех дополнительных колец, конденсированных с карбоциклическим или гетероциклическим кольцом (например, арильные, циклоалкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца,

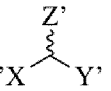


и может быть необязательно замещено через имеющиеся атомы углерода 1, 2 или 3 группами, выбранными из таких, как водород, гало, галоалкил, алкил, галоалкил, алкокси, галоалкокси, алкенил, трифторметил, трифторметокси, алкинил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклогетероалкилалкил, арил, гетероарил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, арилалкокси, алкоксикарбонил, арилкарбонил, арилалкенил, аминокарбониларил, арилтио, арилсульфил, арилазо, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилгетероарил, гетероарилокси, гидроксид, нитро, циано, тиол, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкил, алкоксиарилтио, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино,

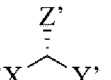
арилкарбониламино, арилсульфмил, арилсульфмилалкил, арилсульфониламино и арилсульфонаминокарбонил и/или любой из алкильных заместителей, описанных в настоящем документе.

Когда любой из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил используется в составе другой группы, количество атомов углерода и членов кольца совпадают с теми, которые определены в этих терминах сами по себе. Например, алкокси, галоалкокси, алкиламино, галоалкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галоалкокси, алкоксиалкокси, галоалкиламино, алкоксиалкиламино, галоалкоксиалкиламино, алкилтио и т.п. каждый независимо содержит число атомов углерода, такое же, как определено для термина «алкил», например, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода и т.д. Аналогично, циклоалкокси, гетероциклилокси, циклоалкиламино, гетероциклиламино, аралкиламино, ариламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероариалалкилокси, и т.п. каждый независимо содержит кольцевые члены, которые соответствуют определениям терминов «циклоалкил», «гетероциклил», «арил» и «гетероарил», например, 3-6-членные, 4-7-членные, 6-10-членные, 5-10-членные, 5 или 6-членные и т.п.

В соответствии с общепринятой практикой, связь, направленная через волнистую или изогнутую линию, например , в структурных формулах, представленных в настоящем документе, изображает связь, являющуюся точкой присоединения фрагмента или заместителя к основной или базовой структуре.

В соответствии с общепринятой практикой, волнистая или изогнутая связь в структурной формуле, например , используется для изображения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены X', Y' и Z', и предназначена для представления обоих энантиомеров на одном рисунке. То есть структурная формула с такой

волнистой связью обозначает каждый из энантиомеров в отдельности, например, ,

или , а также их рацемическую смесь. Если волнистая или изогнутая связь присоединена к двойной связи (например, C=C или C=N), то она включает *цис*- или *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры или их смесь.

При этом подразумевается, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом присоединенные к указанному субстрату через различные кольцевые атомы без обозначения конкретной точки крепления, то предполагаются все возможные точки, будь то через углеродный атом или, например, атом трехвалентного азота. Например, термин «пиридил» означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и т.д.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольцо, то такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Если заместитель указан без указания атома, через который этот заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в этом заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Специалисты в данной области понимают, что заместители и другие связи в соединениях настоящего описания должны быть выбраны таким образом, чтобы обеспечить соединение, достаточно стабильное для получения фармацевтически полезного соединения, которое может быть образовано в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения настоящего описания, имеющие такую стабильность, рассматриваются как входящие в объем настоящего описания.

Термин «противоион» используется для обозначения отрицательно заряженного вида, такого как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат, сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочных металлов, таких как натрий, калий или литий, и ионам щелочноземельных металлов, таких как магний и кальций, а также цинк и алюминий.

В настоящем документе термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) заменен на группу, не являющуюся водородом, при условии сохранения нормальной валентности и получения в результате замещения стабильного соединения. Если заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), то замещаются 2 водорода на атоме. Оксо-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (*например*, карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, подразумевается, что карбонильная группа или двойная связь являются частью (*т.е.* находятся внутри) кольца. Кольцевые двойные связи, как они используются в настоящем документе, представляют собой двойные связи, образующиеся между двумя прилегающими кольцевыми атомами (*например*, C=C, C=N или N=N). Термин «замещенный» применительно к алкилу, циклоалкилу, гетероалкилу, циклогетероалкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, гетероарилу, гетероарилалкилу, карбоциклилу и гетероциклилу означает алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил и гетероциклил, соответственно, в которых один или несколько атомов водорода, присоединенных к углероду или гетероатому, каждый независимо заменен одним или несколькими неводородными заместителями.

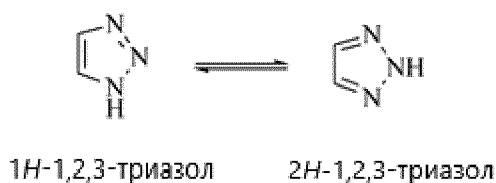
В тех случаях, когда в соединениях настоящего описания присутствуют атомы азота (*например*, амины), они могут быть преобразованы в N-оксиды посредством обработки окислителем (*например*, mCPBA и/или перекисью водорода) для получения других соединений настоящего описания. Таким образом, показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное (N-O) производное.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или

формуле соединения, то ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа может быть замещена 0, 1, 2 или 3 группами R, то упомянутая группа может быть незамещенной, когда она замещена 0 группами R, или быть замещенной до трех групп R, причем в каждом вхождении R выбирается независимо из определения R.

Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Используемый в настоящем документе термин «таутомер» относится к каждому из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяемы посредством миграции атома или группы внутри молекулы. Например, специалисты в данной области легко поймут, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



Таким образом, данное описание предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже если структура изображает только один из них.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Соединения настоящего описания могут присутствовать в виде солей, которые также входят в объем настоящего описания. Предпочтительны фармацевтически приемлемые соли. Используемые в настоящем документе «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано посредством получения его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли настоящего описания могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить реакцией свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей приведен в книге *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Если соединения настоящего описания имеют, например, по меньшей мере один основной центр, то они могут образовывать соли кислотного присоединения. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например серная, фосфорная или галловая, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алканкарбоновые кислоты с 1-4 атомами углерода, например уксусная кислота, незамещенные или замещенные, например, галогеном, как хлоруксусная кислота, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такие как гидроксикарбоновые кислоты, например аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такие как аминокислоты (например, аспаргиновая или глутаминовая кислота, или лизин, или аргинин), или бензойная кислота, или органическими сульфокислотами, такими как (C₁-C₄) алкил- или арилсульфокислоты, незамещенные или замещенные, например, галогеном, например, метил- или *n*-толуолсульфокислота. Также могут быть получены соответствующие соли кислотного присоединения, имеющие, при желании, дополнительно присутствующий основной центр. Соединения настоящего описания, имеющие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), могут также образовывать соли с основаниями. Подходящими солями оснований являются, например, соли металлов, такие как соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия или магния, или соли аммиака или органического амина, например морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три- низший алкиламин, например, этил, *трет*-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметил-пропиламин, или моно-, ди- или тригидрокси низший алкиламин, например, моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут образовываться соответствующие внутренние соли. Сюда же относятся соли, непригодные для фармацевтического применения, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений Формулы (I) и Формулы (II) или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительные соли соединений Формулы (I) и Формулы (II), содержащие основную группу, включают моногидрохлорид, гидрогенсульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

Предпочтительные соли соединений Формулы (I) и Формулы (II), содержащие кислотную группу, включают натриевые, калиевые и магниевые соли, а также фармацевтически приемлемые органические амины.

Кроме того, соединения настоящего описания могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* для получения биологически активного агента, является пролекарством в рамках объема и духа данного описания. Термин «пролекарство» в данном случае включает как пролекарства на основе остатка карбоновой кислоты, т.е. «пролекарственные эфиры», так и пролекарства на основе фрагмента миметика аргинина, т.е. «пролекарства миметика аргинина», такие пролекарства предпочтительно назначать перорально, поскольку гидролиз во многих случаях происходит

в основном под действием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано в тех случаях, когда эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови.

Соединения настоящего описания содержат карбоксигруппу, которая может образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, т.е. «пролекарственных эфиров», подвергаясь гидролизу в организме с получением соединений настоящего описания *как таковых*. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений настоящего описания включают C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆ алканоилокси, C₁₋₆ алкил (*например*, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропиоилоксиметил), C₁-C₆ алкоксикарбонилокси-C₁-C₆ алкил (*например*, метоксикарбонил-оксиметил или этоксикарбонил-оксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил) и другие известные физиологически гидролизуемые эфиры, используемые, например, в пенициллиновом и цефалоспориновом производствах. Такие эфиры могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники. «Пролекарственные эфиры» могут быть получены в результате реакции фрагмента карбоксильной кислоты соединения настоящего описания с алкильным или ариловым спиртом, галогенидом или сульфонатом по методикам, известным специалистам в данной области техники. Кроме того, в данной области техники хорошо известны различные формы пролекарств. Примеры таких пролекарственных производных см:

Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al, eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al, eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

Bundgaard, H., *Adv. DrugDeliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

Bundgaard, H. et al., *J Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); и

Takeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Получение пролекарств хорошо известно в данной области техники и описано, например, в следующих работах, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry u Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999); Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

Настоящее описание предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. К изотопам относятся атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий (символ D или ²H) и тритий (символ T или ³H). К изотопам углерода относятся ¹³C и ¹⁴C. Изотопно-меченые соединения описания, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в

данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов для определения способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами, или для визуализации соединений настоящего описания, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Под «стабильным соединением» и «стабильной структурой» подразумевается соединение, обладающее достаточной прочностью, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до полезной степени чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент. Предпочтительно, чтобы соединения настоящего описания не содержали N-гало-, S(O)₂H- или S(O)H-группы.

Термин «сольват» означает физическую связь соединения настоящего описания с одной или несколькими молекулами растворителя, как органического, так и неорганического. Эта физическая связь включает в себя водородную связь. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в правильном и/или неупорядоченном расположении. В состав сольвата может входить как стехиометрическое, так и нестехиометрическое количество молекул растворителя. Термин «сольват» охватывает как растворно-фазовые, так и изолируемые сольваты. Примерные сольваты включают, без ограничения, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации общеизвестны в данной области техники.

Сокращения, используемые в настоящем документе, определяются следующим образом: «1 х» - один раз, «2 х» - два раза, «3 х» - три раза, «°C» - градусы Цельсия, «экв.» - эквивалент или эквиваленты, «г» - грамм или граммы, «мг» - миллиграмм или миллиграммы, «л» - литр или литры, «мл» - миллилитр или миллилитры, «пл» - микролитр или микролитры, «н» - нормальный, «М» - молярный, «ммоль» - миллимоль или миллимоли, «мин» - минута или минуты, «ч» - час или часы, «к.т.» - комнатная температура, «RBF» - круглодонная колба, «атм» - атмосфера, «фунт/кв.дюйм» - фунты на квадратный дюйм, «конц.» - концентрированный, «RCM» - метатезис с замыканием кольца, «насыщ.» или «насыщ-ый» - насыщенный, «СФХ» - сверхкритическая флюидная хроматография, «MW» - молекулярный вес, «т.пл.» - температура плавления, «ее» - энантиомерный избыток, «MS» или «Масс Спектр» - масс-спектрометрия, «ESI» - масс-спектрометрия с ионизацией электроспреем, «HR» - высокое разрешение, «МСВР» - масс-спектрометрия высокого разрешения, «ЖХМС» - масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией, «ВЭЖХ» - высокоэффективная жидкостная хроматография, «ОФ-ВЭЖХ» - обращенно-фазовая ВЭЖХ, «ТСХ» или «tis» - тонкослойная хроматография, «ЯМР» - спектроскопия ядерного магнитного резонанса, «nOe» - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, «1H» - протон, «δ» - дельта, «с» - синглет, «д» - дублет, «т» - триплет, «к» - квартет, «м» - мультиплет, «ш» - широкий, «Гц» - герц, а «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» - стереохимические обозначения, известные специалистам в данной области техники.

СОКРАЩЕНИЯ

В Схемах, Примерах и других разделах настоящего документа используются следующие сокращения:

Me метил		
Et этил		
Pr пропил		
<i>i</i> -Pr изопропил		
Bu бутил		
<i>i</i> -Bu изобутил		
<i>t</i> -Bu <i>трет</i> -бутил		
Ph фенил		
Bn бензил		
Woc или WOC <i>трет</i> -бутилоксикарбонил		
Woc ₂ O ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат		
ACN или CH ₃ CN ацетонитрил		
AcOH или HOAc уксусная кислота		
AlCl ₃ хлорид алюминия		
AIBN Азобисизобутиронитрил		
BBr ₃ трибромид бора		
BCl ₃ трихлорид бора		
WEMP	2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-	
диазафосфорин		
реагент	ВОР	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония
гексафторфосфат		
Реагент Берджеса	1-метокси-N-триэтиламмониосульфонил-метанимидат	
CBz карбобензилокси		
DCM или CH ₂ Cl ₂ дихлорметан		
CDCl ₃ дейтеро-хлороформ		
CHCl ₃ хлороформ		
mCPBA или m-CPBA <i>мета</i> -хлорпербензойная кислота		
Cs ₂ CO ₃ карбонат цезия		
Cu(OAc) ₂ ацетат меди (II)		
Cy ₂ NMe N-циклогексил-N-метилциклогексанамин		
DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен		
DCE 1,2 дихлорэтан		
DEA диэтиламин		
DMP или периодинан	Десса-Мартена	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-
бенизидоксол-3-(1H)-он		
DIC или DIPCDI диизопропилкарбодиимид		
DIEA, DIPEA или основание Хунига	диизопропилэтиламин	

DMAP 4-диметиламинопиридин
 DME 1,2-диметоксиэтан
 DMF диметилформамид
 DMSO диметилсульфоксид
 кДНК комплиментарная ДНК
 Dppp (*R*)-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
 DuPhos (+)-1,2-бис((2*S*,5*S*)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
 EDC *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид
 EDCI *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид гидрохлорид
 EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота
 (*S*, *S*)-EtDuPhosRh(I) (+)-1,2-бис((2*S*,5*S*)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родий (I) трифторметансульфонат
 Et₃N или TEA триэтиламин
 EtOAc этилацетат
 Et₂O диэтиловый эфир
 EtOH этанол
 GMF фильтр из микростекловолокна
 Граббс II (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор (фенилметилден)(трициклогексилфосфин)рутений
 HCl хлористоводородная кислота
 HATU O-(7-азабензотриазол-1-yl)-N, N, N', N'-тетраметилуроний гексафторфосфат
 HEPES 4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота
 Hex гексаны
 HOBt или HOBT 1-гидроксибензотриазол
 H₂O₂ перекись водорода
 IBX 2-йодоксибензойная кислота
 H₂SO₄ серная кислота
 Реагент Джонса CrO₃ в водной H₂SO₄, 2 M
 K₂CO₃ карбонат калия
 K₂HPO₄ двухосновный фосфат калия
 KOAc ацетат калия
 K₃PO₄ фосфат калия
 LAlH алюмогидрид лития
 LG уходящая группа
 LiOH гидроксид лития
 MeOH метанол
 MgSO₄ сульфат магния
 MsCl метансульфонилхлорид
 MsOH или MSA метилсульфоновая кислота

NaCl хлорид натрия
 NaH гидрид натрия
 NaHCO₃ бикарбонат натрия
 Na₂CO₃ карбонат натрия
 NaOH гидроксид натрия
 Na₂SO₃ сульфит натрия
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 NBS N-бромсукцинимид
 NCS N-хлорсукцинимид
 NH₃ аммиак
 NH₄Cl хлорид аммония
 NH₄OH гидроксид аммония
 NH₄COOH формиат аммония
 NMM N-метилморфолин
 OTf трифлат или трифторметансульфонат
 Pd₂(dba)₃ трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
 Pd(OAc)₂ ацетат палладия (II)
 Pd/C палладий на угле
 Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 Ph₃PCl₂ дихлорид трифенилфосфина
 PG защитная группа
 POCl₃ оксихлорид фосфора
 PPTS п-толуенсульфонат пиридиния
i-PrOH или IPA изопропанол
 PS Полистирол
 PtO₂ оксид платины
 к.т. комнатная температура
 RuPhos-Pd-G2 хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
 SEM-Cl 2-(триметисилил)этоксиметилхлорид
 SiO₂ оксид кремния
 SnCl₂ хлорид олова (II)
 TBAI йодид тетра-*n*-бутиламмония
 TFA трифторуксусная кислота
 THF тетрагидрофуран
 TMSCHN₂ триметилсилилдиазометан
 ТЗР ангидрид пропан-фосфоновой кислоты
 TRIS трис(гидроксиметил)аминометан
 pTSON п-толуолсульфоновая кислота
 TSCl п-толуолсульфонилхлорид

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

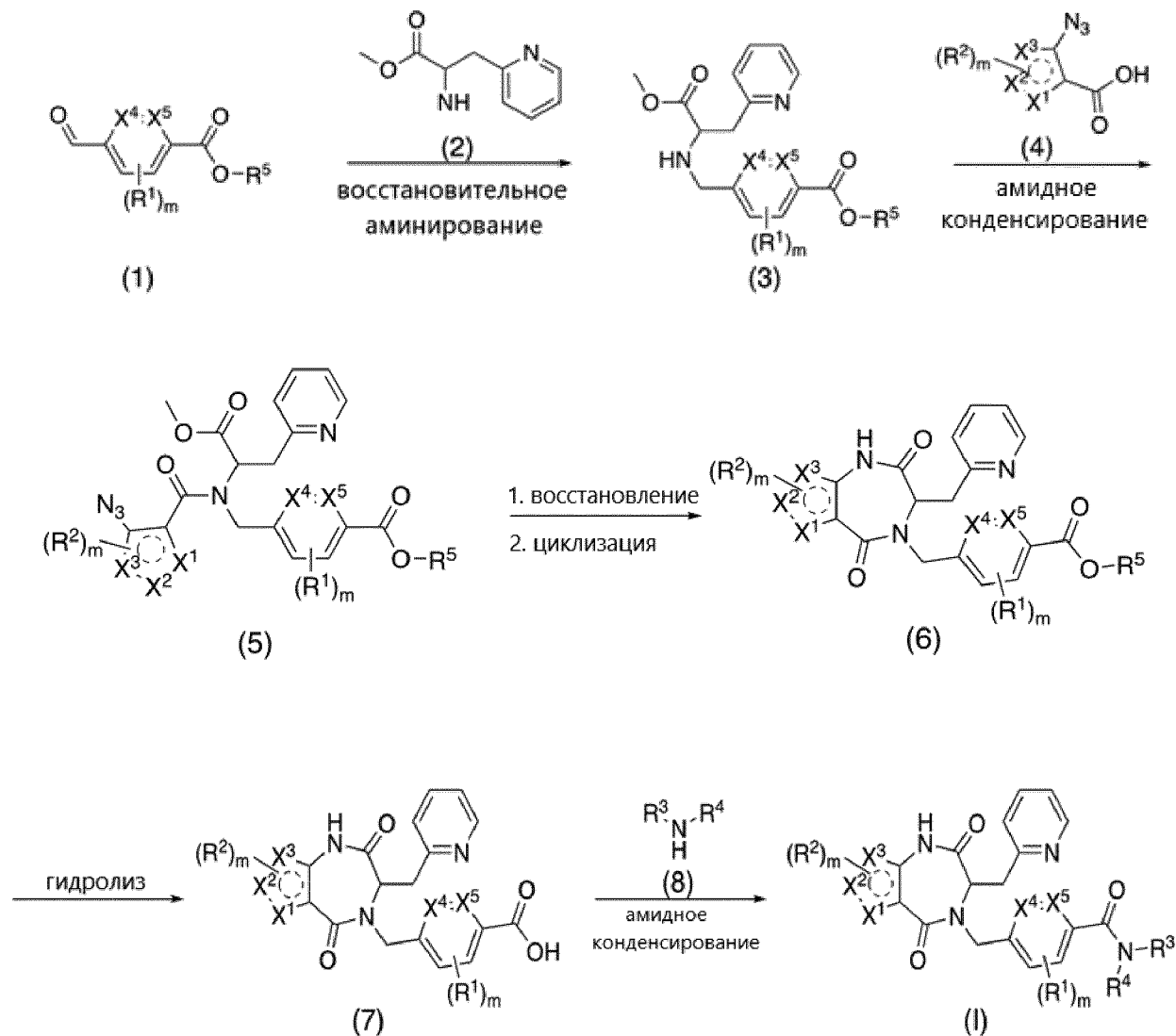
Соединения настоящего описания могут быть получены различными способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза, с использованием описанных ниже способов, а также синтетических методов, известных в области синтетической органической химии, или их вариаций, которые оценят специалисты в данной области техники. Предпочтительные способы включают, без ограничения, описанные ниже. Все ссылки, приведенные в настоящем документе, полностью включены в него посредством ссылки. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих используемым реагентам и материалам и пригодных для протекания соответствующих превращений. Специалистам в области органического синтеза понятно, что функциональность, присутствующая на молекуле, должна соответствовать предлагаемым превращениям. Это иногда требует принятия решения об изменении порядка синтетических стадий или выбора одной конкретной технологической схемы вместо другой для получения желаемого соединения описания. Для специалиста в данной области техники будут очевидны ограничения на количество заместителей, совместимых с условиями реакции, и тогда необходимо использовать альтернативные способы. Следует также признать, что еще одним важным моментом при планировании любого синтетического маршрута в данной области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем раскрытии. Особенно полезный сборник синтетических способов, которые могут быть применимы для получения соединений настоящего описания, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989).

Соединения настоящего описания могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих используемым реагентам и материалам и пригодных для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании синтетических методов, приведенных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая растворитель, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры отработки, выбраны как условия, стандартные для данной реакции, что должно быть легко распознано специалистом в данной области. Специалисты в области органического синтеза понимают, что функциональность, присутствующая на различных участках молекулы эдикта, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Не все соединения Формулы (I) или Формулы (II), относящиеся к тому или иному классу, могут быть совместимы с некоторыми из условий реакции, требуемых в некоторых из описанных способов. Такие ограничения на заместители, совместимые с условиями реакции, будут легко очевидны специалистам в данной области, и необходимо использовать альтернативные способы. Особенно полезный сборник синтетических способов, которые могут быть применимы для получения соединений настоящего описания, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989).

ОБЩИЕ СХЕМЫ

Соединения настоящего описания, представленные Формулой (I) и Формулой (II), или любые их подроды или виды, могут быть получены в соответствии с общими маршрутами, представленными на Схемах 1-4 ниже.

СХЕМА 1



толуол, дает гетероарил-амин, который может циклизироваться в кислых условиях, включая, без ограничения, водную TFA в THF, с получением диазепинедиона 6. Гидролиз сложного эфира может быть осуществлен в кислых или основных условиях в зависимости от природы R^5 . В случае, когда R^5 представляет собой *трет*-бутил, гидролиз может быть осуществлен в условиях, включающих, без ограничения, разбавленную TFA в дихлорметане при подходящей температуре и в течение времени, позволяющих получить желаемую карбоновую кислоту 7. Амидное конденсирование промежуточного амина 8 с карбоновой кислотой 7 может быть осуществлено в ряде возможных условий, включая, в частности, использование реагента сопряжения типа HATU или CMPU с основанием, таким как триэтиламин или основание Хунига, в растворителе, таком как THF, дихлорметан или DMF, при подходящей температуре и в течение времени, обеспечивающих получение желаемого амидного продукта I.

СХЕМА 2

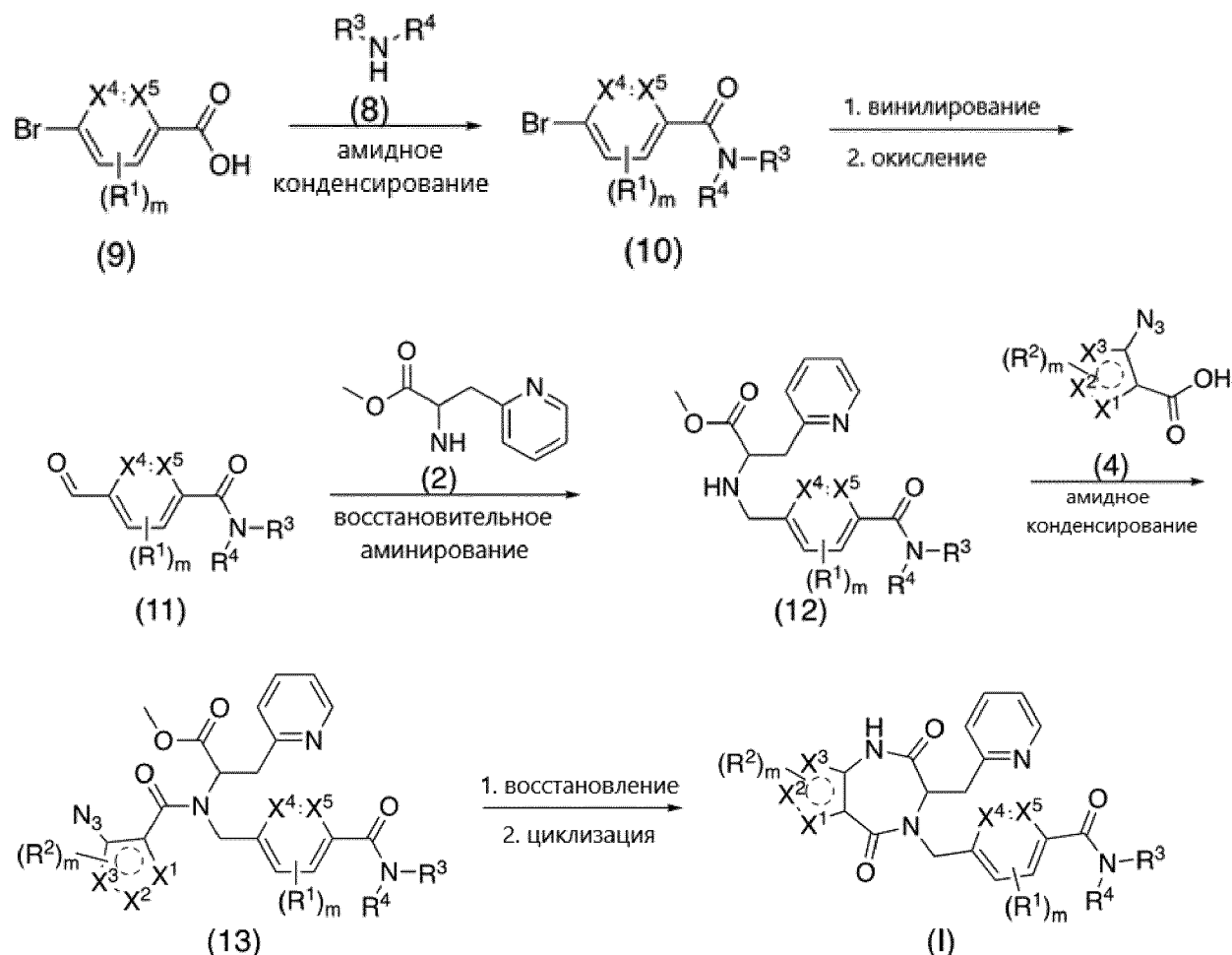
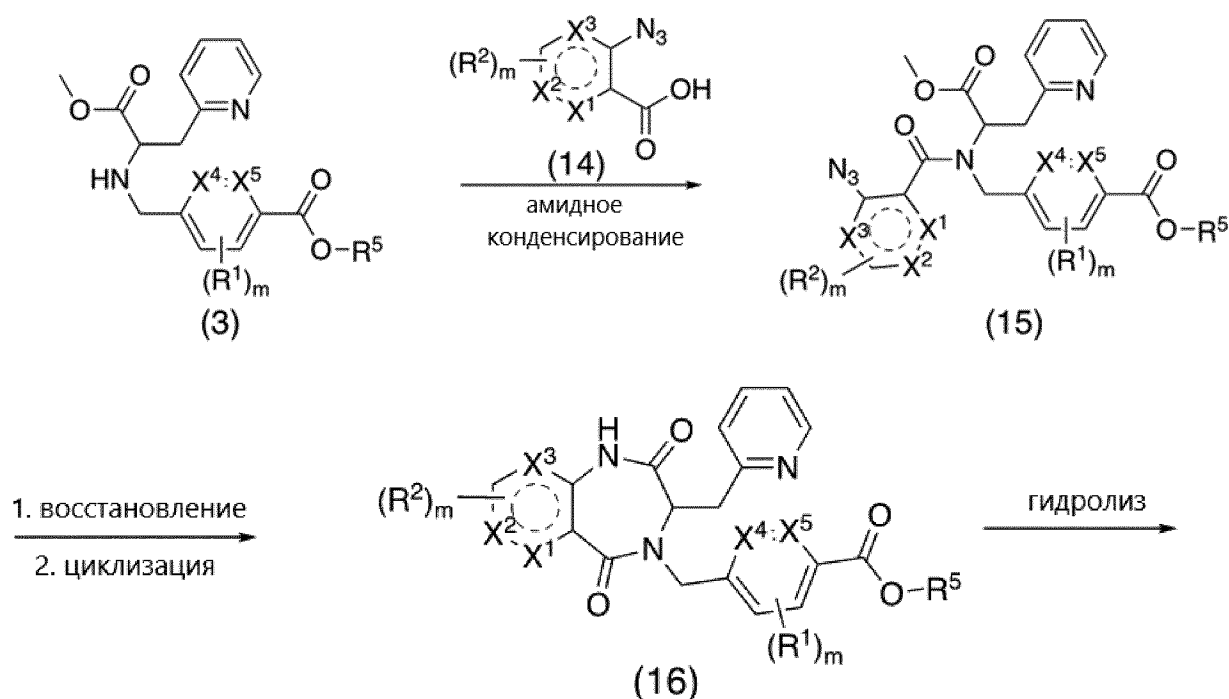


Схема 2 описывает альтернативный способ получения соединений Формулы I. Амидное конденсирование промежуточного амина 8 с карбоновой кислотой 9 может быть осуществлено в ряде возможных условий, включая, в частности, использование реагента сопряжения типа HATU или CMPU с основанием, таким как триэтиламин или основание Хунига, в растворителе, таком как THF, дихлорметан или DMF, при подходящей температуре и в течение времени, обеспечивающих получение желаемого амидного

продукта 10. Оба соединения 8 и 9 являются коммерчески доступными и легко получаются способами, известными в литературе, или специалистами в данной области техники. Получение альдегида 11 может быть осуществлено в две стадии, где первая стадия состоит в винилировании 10 с помощью металлопосредованного соединения с реагентом, таким как трибутил(винил)олово, в присутствии катализатора, без ограничения, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) в растворителе, таком как DMF. Окислительное расщепление образующегося олефина может быть осуществлено с помощью таких реагентов как, без ограничения, OsO₄ и NaIO₄ в смеси THF/вода или другой подходящей системе растворителей, с получением альдегидного промежуточного продукта 11. Промежуточное соединение 11 может быть соединено с промежуточным соединением 2 посредством восстановительного аминирования с помощью реагентов, таких как цианоборогидрид натрия и уксусная кислота, без ограничения, в подходящем растворителе, например метаноле, с получением промежуточного соединения 12. Амидное конденсирование промежуточного амина 12 с карбоновой кислотой 4 может быть осуществлено в ряде возможных условий, включая, помимо прочего, обработку 4 оксалилхлоридом в DCM с получением ацилхлорида, который впоследствии может быть приведен в реакцию с амином 12 в присутствии триэтиламина в DCM с получением амидов типа 13. Восстановление по Штаудингеру 13 соответствующим фосфином, например трибутилфосфином, в таком растворителе, как толуол, дает гетероарил-амин, который может циклизироваться в различных условиях, включая, без ограничения, основные, кислотные по Льюису или кислотные условия, такие как водная TFA в THF, с получением желаемых диазепинедионовых соединений I.

СХЕМА 3



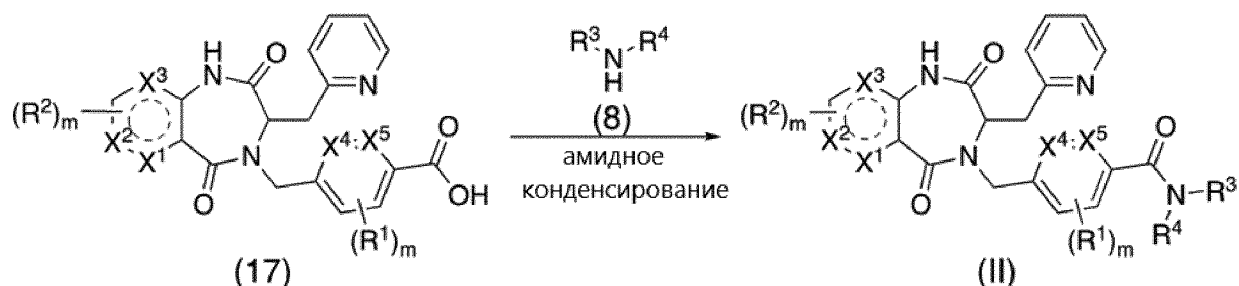
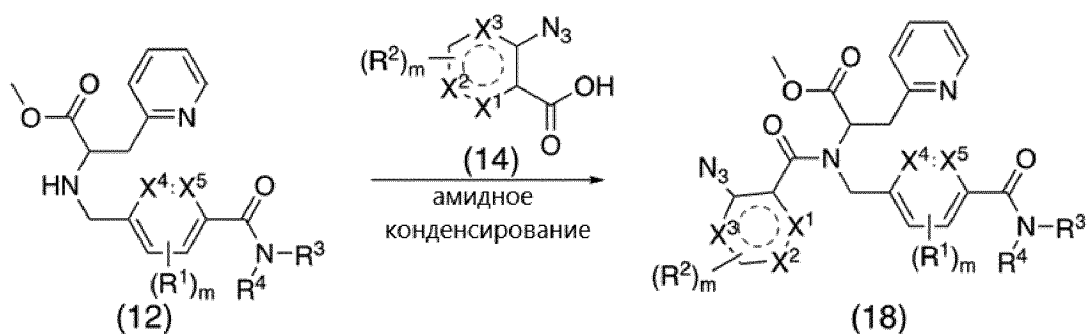


Схема 3 описывает способ получения соединений Формулы II. Аминосоединение 3 (получение описано в Схеме 1) и карбоновая кислота 14, коммерчески доступная или легко полученная специалистом в данной области, могут быть соединены с помощью ряда возможных условий, включая, без ограничения, обработку 14 оксалилхлоридом в DCM с получением ацилхлорида, который впоследствии может быть приведен в реакцию с амином 3 в присутствии триэтиламина в DCM с получением амидов типа 15. Восстановление по Штаудингеру 15 соответствующим фосфином, например трибутилфосфином, в таком растворителе, как толуол, дает гетероарил-амин, который может циклизоваться в различных условиях, включая, без ограничения, основные, кислотные по Льюису или кислотные условия, такие как водная TFA в THF, с получением диазепинедионового промежуточного соединения 16. Гидролиз сложного эфира может быть осуществлен в кислых или основных условиях в зависимости от природы R⁵. В случае, когда R⁵ представляет собой *трет*-бутил, гидролиз может быть осуществлен в условиях, включающих, без ограничения, разбавленную TFA в дихлорметане при подходящей температуре и в течение времени, позволяющих получить желаемую карбоновую кислоту 17. Амидное конденсирование промежуточного амина 8 с карбоновой кислотой 17 может быть осуществлено в ряде возможных условий, включая, в частности, использование реагента сопряжения типа HATU или CMPU с основанием, таким как триэтиламин или основание Хунига, в растворителе, таком как THF, дихлорметан или DMF, при подходящей температуре и в течение времени, обеспечивающих получение желаемых амидных продуктов II.

СХЕМА 4



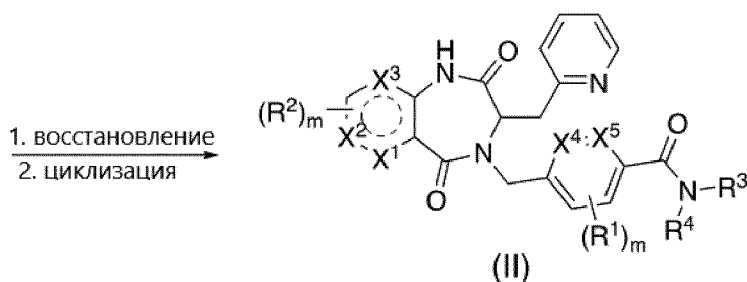
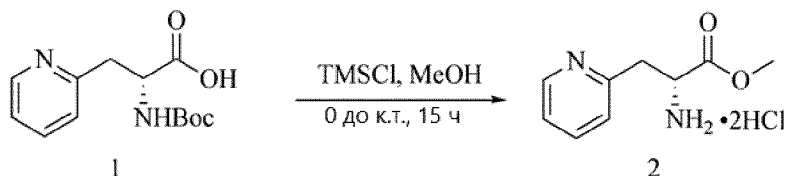


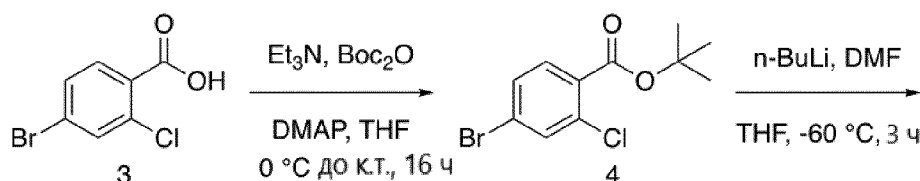
Схема 4 описывает альтернативный способ получения соединений Формулы II. Аминосоединение 12 (получение описано в Схеме 2) и карбоновая кислота 14, коммерчески доступная или легко полученная специалистом в данной области, могут быть соединены с помощью ряда возможных условий, включая, без ограничения, обработку 14 оксалилхлоридом в DCM с получением ацилхлорида, который впоследствии может быть приведен в реакцию с амином 12 в присутствии триэтиламина в DCM с получением амидов типа 18. Восстановление по Штаудингеру 15 соответствующим фосфином, например трибутилфосфином, в таком растворителе, как толуол, дает гетероарил-амин, который может циклизироваться в различных условиях, включая, без ограничения, основные, кислотные по Льюису или кислотные условия, такие как водная TFA в THF, с получением желаемых диазепинедионовых продуктов II.

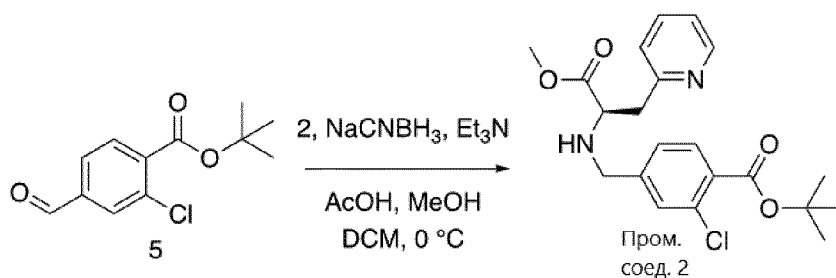
Синтез промежуточного соединения 2



Синтез (*R*)-метил 2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата·2HCl (2): Раствор (*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты (**1**, 50 г, 188 ммоль) в метаноле (500 мл) охлаждали до 0 °С и медленно добавляли TMSCl (120 мл, 939 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и контролировали способом ЖХМС, который показал расходование исходного вещества. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром (2×100 мл) и твердое вещество высушивали в вакууме с получением (*R*)-метил 2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата·2HCl (**2**, 46 г, 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭС) $m/z=181,00$ $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,62 (т, $J=6,8$ Гц, 2H) 3,66 (с, 3H), 4,62-4,72 (м, 1H), 7,77 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,98 (ш с, 3H).





Синтез трет-бутил 2-хлор-4-формилбензоата (4): Раствор 4-бromo-2-хлор бензойной кислоты (**3**, 50 г, 212 ммоль) в THF (500 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали ТЕА (44,4 мл, 319 ммоль), DMAP (7,78 г, 63,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Потом медленно добавляли Woc_2O (58,5 мл, 255 ммоль) при той же температуре (наблюдалось выделение газа) и продолжали перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию контролировали способом ТСХ и гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл), органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 2-3% этилацетатом в гексане с получением трет-бутил 4-бromo-2-хлорбензоата (**4**, 51 г, 82%) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС): без ионизации; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,53 (с, 9H), 7,64-7,69 (м, 2H), 7,83 (с, 1H).

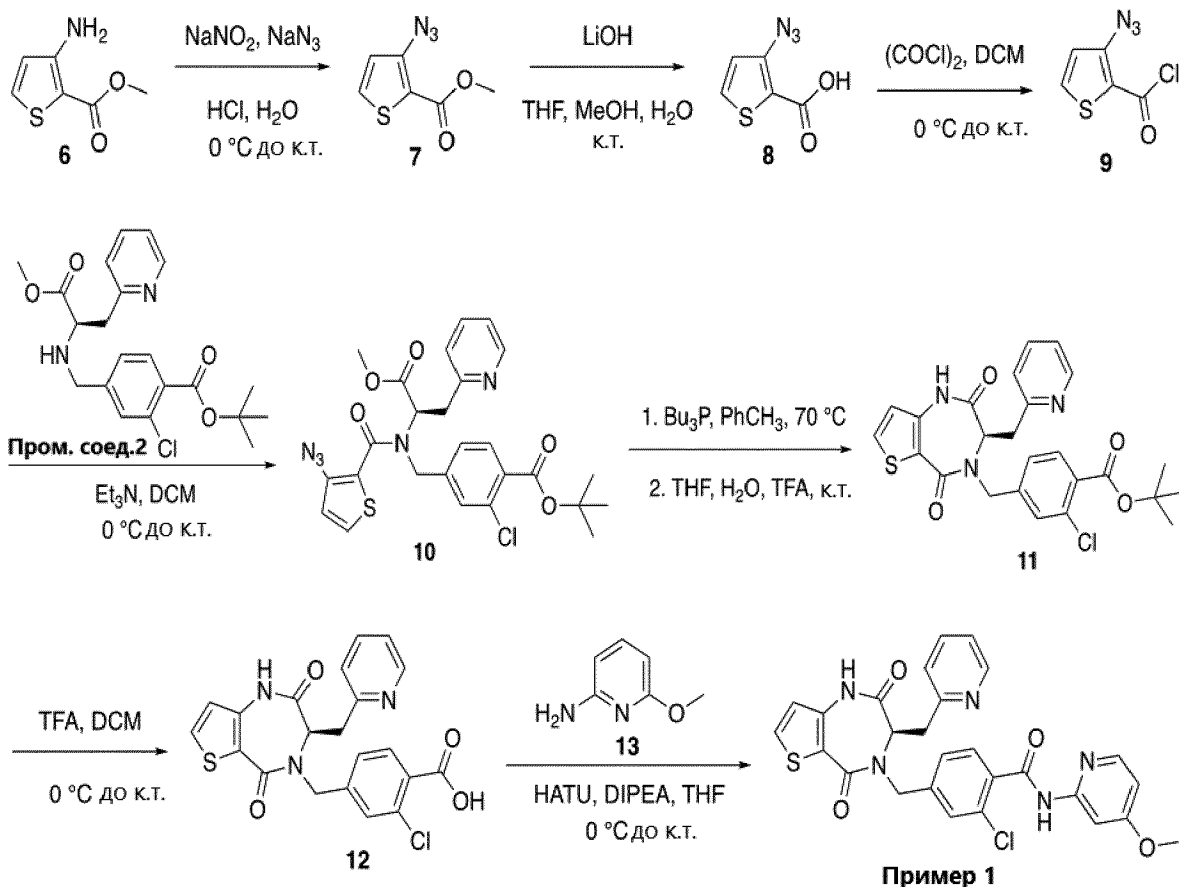
Синтез трет-бутил 2-хлор-4-формилбензоата (5): Раствор трет-бутил 4-бromo-2-хлорбензоат (**4**, 50 г, 171 ммоль) растворяли в сухом THF (500 мл) и охлаждали до -70 °С используя сухой лед с ацетоном. Получали раствор DMF (16 мл, 206 ммоль) в THF (66 мл) и охлаждали его до -10 °С. Добавляли BuLi (82,3 мл, 206 ммоль) порционно (по 10 мл) к предыдущему раствору, медленно поддерживая температуру ниже -65 °С, и перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин, после чего добавили раствор DMF (8 мл). Добавление продолжали до полного присоединения BuLi и, наконец, добавляли избыток DMF (20 мл) при температуре -65 °С. Реакцию перемешивали еще 30 мин, затем гасили раствором хлорида аммония и добавляли этилацетат (500 мл). Органический слой отделяли, водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл), объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 3-4% этилацетатом в гексане с получением 2-хлор-4-формилбензоата (**5**, 20 г, 48%) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС): без ионизации; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,56 (с, 9H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 10,03 (с, 1H).

Синтез (R)-трет-бутил 2-хлор-4-(((1-метокси-1-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)амино)метил)бензоата (Промежуточное соединение 2): Раствор (R)-метил 2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (**2**, 7,33 г, 29,1 ммоль) в метаноле (75 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли ТЕА (8,18 мл, 58,2 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли трет-бутил 2-хлор-4-формилбензоат (**5**, 7,0 г, 29,0 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали в течение 1 ч до получения прозрачного раствора т затем добавляли NaCNBH_3 (2,19 г, 34,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин с последующим добавлением AcOH (1,33 мл, 23,3 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали в течение 25-30 мин и контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили посредством добавления раствора NaHCO_3 и растворитель удаляли при пониженном давлении. К смеси добавляли этилацетат и воду, и органический слой отделяли. Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-колоночной хроматографией, элюируя 35-40% этилацетатом в гексане, с получением (*R*)-трет-бутил 2-хлор-4-(((1-метокси-1-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)амино)метил)бензоата (**Промежуточное соединение 2**, 5,6 г, 48%) в виде светло-желтой жидкости. ЖХМС (ЭС) $m/z=405,32$ $[\text{M}+1]^+$; хиральная чистота ВЭЖХ 96:4 [CHIRALPAK IB N-5 (4,6X250)мм, 5μ, 0,1% DEA в н-Гексане/ EtOH= 60:40 (об./об.), скорость 1 мл/мин]; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,53 (с, 9H), 2,82-2,92 (м, 1H), 2,95-3,10 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,60-3,67 (м, 1H), 3,76-3,86 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 4H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H). Примечание: Рацемизация наблюдалась, если реакцию перемешивали в течение более 30 мин после добавления уксусной кислоты.

Пример 1

Общий способ А



Пример 1

Синтез метил 3-азидотиофен-2-карбоксилат (7): К раствору метил 3-

аминотиофен-2-карбоксилата (**6**, 10,0 г, 63,6 ммоль) в HCl (50 мл) и воде (50 мл) при 0 °С, добавляли NaNO₂ (6,58 г, 95,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали для удаления твердого вещества и маточный раствор охлаждали до 0°С с последующим добавлением NaN₃ (5,0 г, 76,3 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин и осажденное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество растворяли в этилацетате, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали с пентаном и сушили в вакууме с получением метил 3-азидотиофен-2-карбоксилата (**7**, 9,5 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,78 (с, 3H), 7,15 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=5,6 Гц, 1H).

Синтез 3-азидотиофен-2-карбоновой кислоты (8): К раствору метил 3-азидотиофен-2-карбоксилата (**7**, 9,0 г, 49,1 ммоль) в THF (45 мл) и метаноле (45 мл), добавляли раствор LiOH·H₂O (6,18 г, 147 ммоль) в воде (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч до момента когда ТСХ показала расходование исходного вещества, растворитель удаляли при пониженном давлении и затем добавляли воду (5 мл) с последующим добавлением HCl для доведения до уровня pH ~2-3. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество снова растворяли в этилацетате, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали пентаном и сушили в вакууме с получением 3-азидотиофен-2-карбоновой кислоты (**8**, 8,0 г, 96%) в виде белого твердого вещества. Примечание: Перед выполнением следующего шага твердое вещество необходимо как следует просушить, чтобы удалить воду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,07 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,85 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 13,24 (ш с, 1H).

Синтез 3-азидотиофен-2-карбонилхлорида (9): К смеси 3-азидотиофен-2-карбоновой кислоты (**8**, 4,0 г, 23,6 ммоль) в дихлорметане (40 мл), добавляли оксалилхлорид (3,0 мл, 35,5 ммоль) при 0°С с последующим добавлением двух капель диметилформамида. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до момента когда ТСХ показала расходование исходного материала. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество сушили в высоком вакууме с получением 3-азидотиофен-2-карбонилхлорида (**9**, 4,0 г, 90%) в виде красновато-коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали для следующей стадии.

Синтез (R)-трет-бутил 4-((3-азидо-N-(1-метокси-1-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)тиофен-2-карбоксамидо)метил)-2-хлорбензоата (10): Раствор Промежуточного соединения **2** (4,0 г, 9,88 ммоль) в дихлорметане (40 мл) охлаждали до 0°С и добавляли DIPEA (2,60 мл, 14,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Медленно добавляли раствор 3-азидотиофен-2-карбонилхлорида (**9**, 2,22 г, 11,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при одинаковой температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ, которая показала расходование исходного материала после 45 мин.

Реакционную смесь гасили посредством добавления воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 40-50% этилацетата в гексане. Фракцию, содержащую продукт, концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали с пентаном и сушили в вакууме с получением (*R*)-трет-бутил 4-((3-азидо-*N*-(1-метокси-1-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)тиофен-2-карбоксамидо)метил)-2-хлорбензоата (**10**, 5,0 г, 91%) в виде желтоватой жидкости. ЖХМС (ЭС) $m/z=556,38$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,56 (с, 9H), 3,32-3,50 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 4,30-5,50 (м, 3H), 7,00-7,33 (м, 4H), 7,39 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67 (ш с, 1H), 7,76 (ш с, 1H), 8,42 (ш с, 1H).

Синтез (*R*)-трет-бутил 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)бензоата (11**):** К раствору (*R*)-трет-бутил 4-((3-азидо-*N*-(1-метокси-1-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)тиофен-2-карбоксамидо)метил)-2-хлорбензоата (**10**, 5,0 г, 8,9 ммоль) в толуоле (50 мл) при комнатной температуре, добавляли трибутилфосфен (2,66 г, 10,7 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После расходования исходного материала, что подтверждается ТСХ, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество затем растворяли в THF (50 мл), воде (5 мл) и обрабатывали TFA (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 12 ч и затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 80-90% этилацетатом в гексане, с получением (*R*)-трет-бутил 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)бензоата (**11**, 4,0 г, 89%) в виде почти белого вещества. ЖХМС (ЭС) $m/z=498,26$ $[M+1]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,53 (с, 9H), 2,90-3,12 и 3,40-3,50 (м, 2H), 3,80-5,20 (м, 3H), 6,80-6,90 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,61 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,43 (ш с, 1H), 11,12 (ш с, 1H).

Синтез (*R*)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)бензойная кислота (12**):** Раствор (*R*)-трет-бутил 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)бензоата (**11**, 4,0 г, 8,03 ммоль) в дихлорметане (40 мл) охлаждали до 0°C с последующим добавлением TFA (4 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч до момента, когда ТСХ показала расходование исходного материала. Растворитель удаляли при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (2×25 мл) с получением соли TFA (*R*)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)бензойной кислоты (**12**, 4,0 г, 100%) в виде почти белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭС) $m/z=441,92$ $[M+1]^+$ хиральная ВЭЖХ чистота 96:4 [ChiralPak IG

(4,6X250)мм,5μ

Подвижная фаза: CO₂/0,2% TEA в MeOH (60:40), скорость потока 3 мл/мин].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,00-3,20 и 3,50-3,70 (м, 2H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,80-6,90 (ш с, 1H), 7,20-7,65 (м, 4H), 7,70 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,93-8,05 (м, 1H), 8,54 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 11,18 (ш с, 1H), 13,20 (ш с, 1H).

Синтез (R)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида

(Пример 1): Раствор (R)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)бензойной кислоты•соль TFA (**12**, 2,9 г, 6,56 ммоль) в THF (30 мл) перемешивали в течение 10 мин и затем охлаждали до 0°C и обрабатывали DIPEA (3,5 мл, 19,68 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин до получения прозрачного раствора. Затем добавляли NATU (3,74 г, 9,84 ммоль) к вышеупомянутой реакции при 0°C и убирали охлаждение после 10 мин. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и добавляли раствор 4-метокси-2-аминопиридина (**13**, 0,98 г, 7,87 ммоль) растворенный в THF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакции по данным ТСХ и ЖХМС реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, и затем этилацетат (100 мл). Органический слой отделяли, и водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя 2-3% метанол в дихлорметане в качестве элюента с получением (R)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (**Пример 1**, 2,6 г, 36%) в виде белого твердого вещества. Было проведено две реакции в масштабе 2,9 г, и соединение очищали посредством объединения обеих серий с получением указанного выше выхода.

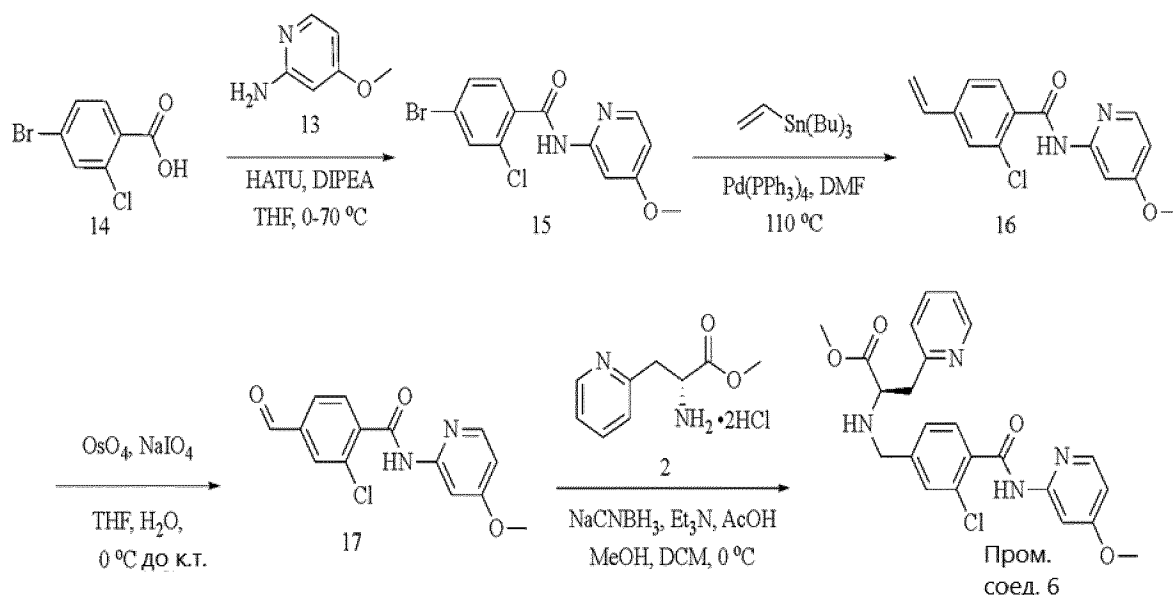
ЖХМС (ЭС) *m/z*=548,15 [M+1]⁺ (Чистота 98,37%); хиральная чистота ВЭЖХ 97,5:2,5 [CHIRALPAK IB N-5 (4,6X250)мм, 5μ, CO₂/0,2% TEA в MeOH (60:40), скорость потока 3 мл/мин].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,90-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, *J*=5,6 и 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,47 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,89 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,92 (с, 1H), 11,14 (ш с, 1H).

Примечание: 1. Для получения чистого продукта требуется 2-3 очистки.

2. Комплекс кислоты NATU очень устойчив и остается в реакции, если амин менее реакционноспособен. При сохранении комплекса температура может быть повышена до 75-80 °C.

Синтез промежуточного соединения 6



Синтез 4-бromo-2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (15): К раствору 4-бromo-2-хлорбензойной кислоты (**14**, 30 г, 127 ммоль) в THF (300 мл), добавляли DIPEA (49,4 г, 382 ммоль) с последующим добавлением HATU (72,7 г, 191 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли 2-амино-4-метоксипиридин (**13**, 23,7 г, 191 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75 °C в течение 16 ч. После завершения реакции, которую контролировали с помощью ТСХ, реакцию гасили льдом и перемешивали в течение 15 мин. Выпавшее твердое вещество фильтровали, промывали водой с последующим растворением твердого вещества в этилацетате и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество растирали с пентаном с получением 4-бromo-2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (**15**, 40,0 г, 92%) в виде почти белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭС) $m/z=341,16$ $[M+1]^+$

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,85 (с, 3H), 6,78 (дд, $J=5,6$ и $2,4$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,0$ и $1,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,83 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 11,02 (с, 1H).

Синтез 2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-винилбензамида (16): Раствор 4-бromo-2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (**15**, 38 г, 111 ммоль) в DMF (200 мл) обрабатывали трибутил(винил)оловом (38,8 г, 122 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (6,43 г, 5,56 ммоль). Реакцию дегазировали в течение еще 5 мин аргоном и затем нагревали при 110 °C в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ, которая показала расходование исходного вещества, реакцию охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат. Твердое вещество фильтровали над слоем целита, промывали этилацетатом, органический слой отделяли и промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт 20-25% этилацетатом в гексане.

Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-винилбензамида (**16**, 20 г, 62%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭС) $m/z=288,96$ $[M+1]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,85 (с, 3H), 5,40 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 6,73-6,83 (м, 2H), 7,52 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,15 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 10,95 (с, 1H).

Синтез 2-хлор-4-формил-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (17): К раствору 2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-винилбензамида (**16**, 20 г, 69,3 ммоль) в THF (50 мл) и воде (50 мл) при 0 °С, добавляли OsO_4 (25 мл, 4% раствор в воде) и затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси упомянутой выше медленно добавляли NaIO_4 (44,4 г, 208 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС, что показало расходование исходного вещества, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и этилацетатом (500 мл). Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт 40-45% этилацетатом в гексане, с получением твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром для удаления неполярных примесей (при наличии) и твердое вещество сушили в высоком вакууме с получением 2-хлор-4-формил-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (**17**, 12,1 г, 60%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ЭС) $m/z=290,76$ $[M+1]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,86 (с, 3H), 6,79 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,16 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 10,04 (с, 1H), 11,18 (с, 1H).

Синтез (R)-метил 2-((3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (Промежуточное соединение 6): Растворяли (R)-метил 2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноат $\cdot 2\text{HCl}$ (**2**, 3,72 г, 20,6 ммоль) в метаноле (70 мл), добавляли дихлорметан (30 мл) и триэтиламин (7,5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 2-хлор-4-формил-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид (**17**, 5,0 г, 17,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. К указанной реакции добавляли NaCNBH_3 (1,62 г, 25,7 ммоль) порциями по 5 мин и перемешивали смесь в течение 10 мин с последующим добавлением уксусной кислоты (1,0 г, 17,2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, когда ТСХ показала расходование большей части исходного вещества, реакцию гасили раствором NaHCO_3 и водой. Метанол удаляли при пониженном давлении, затем смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл) и органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Затем неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт 80-90%

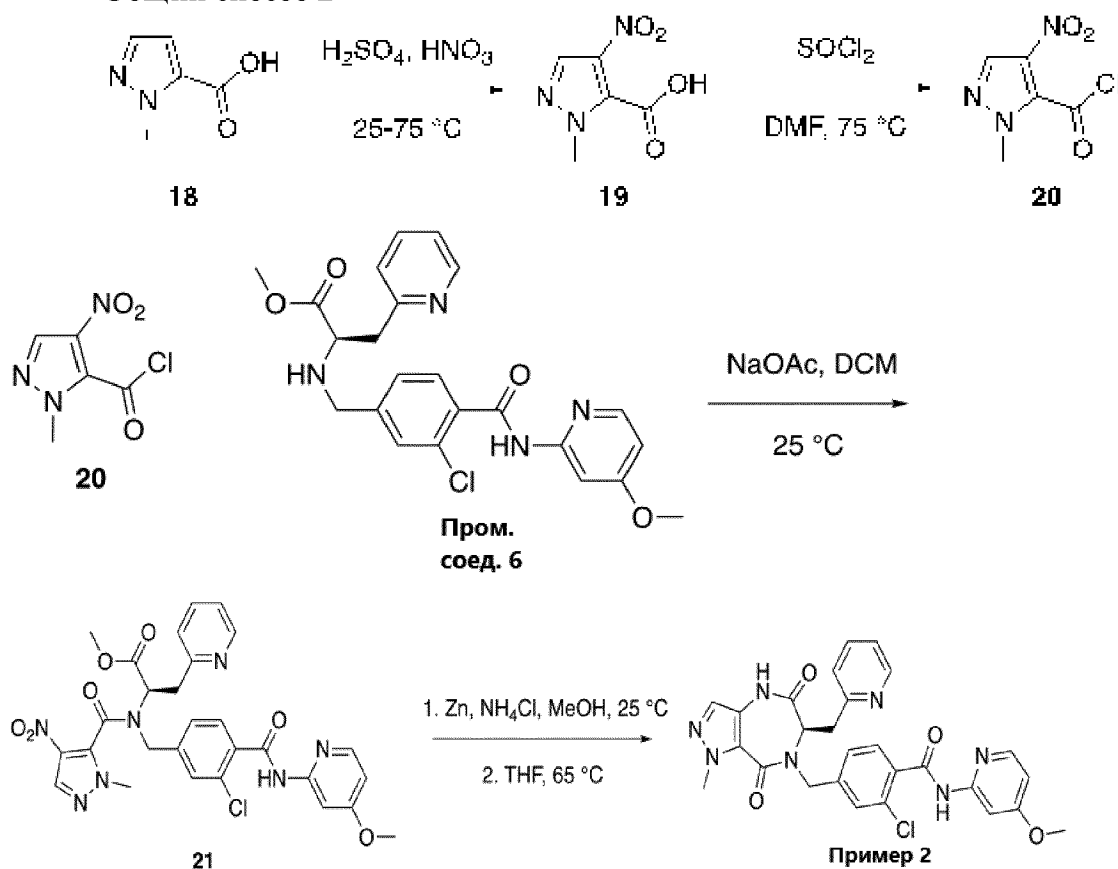
этилацетатом в гексане с получением (*R*)-метил 2-((3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (**Промежуточное вещество 6**, 4,0 г, 51%) в виде желтой жидкости.

ЖХМС (ЭС) $m/z=455,23$ $[M+1]^+$; хиральная чистота ВЭЖХ 99,5:0,5 [Lux_Cellulose-2 (4,6X250)мм,5μ, CO₂/0,2% TEA в MeOH (60:40), скорость потока 3 мл/мин].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,80-2,90 (м, 1H), 2,96-3,10 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,60-3,68 (м, 2H), 3,80-3,83 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и $2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20-7,30 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,16 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 10,89 (с, 1H).

Пример 2

Общий способ В



Синтез 1-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (19): К раствору HNO₃ (55 г, 873 ммоль, 1,10 экв.) и H₂SO₄ (460 г, 4,60 моль, 250 мл, чистота 98%, 5,80 экв.) добавляли соединение 1 (100 г, 793 ммоль, 1 экв.) порциями при 25 °С. Полученный раствор перемешивали при 35 °С в течение 1 ч. Затем реакцию нагревали до 75 °С и перемешивали при 75 °С в течение 2 ч. ТСХ показала, что исходное вещество полностью израсходовано. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и выливали в ледяную воду (1,0 л). Полученную суспензию фильтровали, и отфильтрованный осадок промывали водой (400 мл). Отфильтрованный осадок сушили в вакууме с получением 1-метил-4-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (19, 90 г, 526 ммоль, выход 66,3%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,95 (с, 3H), 8,29 (с, 1H).

Синтез 1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбонилхлорида (20): Раствор 1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**19**, 80 г, 468 ммоль, 1 экв.) и DMF (342 мг, 4,68 ммоль, 360 мкл, 0,01 экв.) в SOCl₂ (656 г, 5,51 моль, 400 мл, 11,8 экв.) перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Отбирали пробу (гасили MeOH) и ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=0: 1, R_f **19** составлял 0,3, R_f соединения **20** составлял 1,0) показала, что исходный материал израсходован полностью. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбонилхлорида (**20**, 89 г, неочищенное вещество) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Синтез метил (R)-2-(N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоксамида)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (21): К раствору Промежуточного соединения **6** (224 г, 493 ммоль, 1,05 экв.) и NaOAc (116 г, 1,41 моль, 3 экв.) в DCM (1, 5 л) по каплям добавляли раствор 1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбонилхлорида (**20**, 89 г, 470 ммоль, 1 экв.) в DCM (200 мл) при 25 °C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что исходный материал израсходован полностью. Реакцию выливали в воду (1,2 л). Органическую фазу собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (400 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 л), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (1,5 л) при 25 °C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 5 ч и получали коричневую суспензию. Суспензию фильтровали, и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (200 мл). Отфильтрованный осадок высушивали в вакууме с получением метил (R)-2-(N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоксамида)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат (**21**, 180 г, 296 ммоль, выход 63,1%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (ЭС) $m/z=608,3$ [M+H]⁺.

Синтез (R)-2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-*e*][1,4]дiazепин-7(1*H*)-ил)метил)бензамида (Пример 2): К раствору метил (R)-2-(N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоксамида)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (**21**, 180 г, 296 ммоль, 1 экв.) и NH₄Cl (127 г, 2,37 моль, 8 экв.) в MeOH (1 л) и H₂O (250 мл) добавляли Zn (96,8 г, 1,48 моль, 5 экв.) порциями при 25 °C. Полученную суспензию перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходный материал израсходован полностью. Реакционную смесь фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок промывали THF (500 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества (170 г, неочищенное вещество). Раствор твердого неочищенного вещества желтого цвета (170 г, 294 ммоль, 1 экв.) в THF (1 л) перемешивали при 65°C в течение 12 ч. ТСХ (дихлорметан: метанол=10: 1, R_f неочищенного промежуточного соединения составлял 0,5, R_f **Примера 2** составлял 0,75) показала, что исходный материал израсходован полностью. Реакционную смесь охлаждали

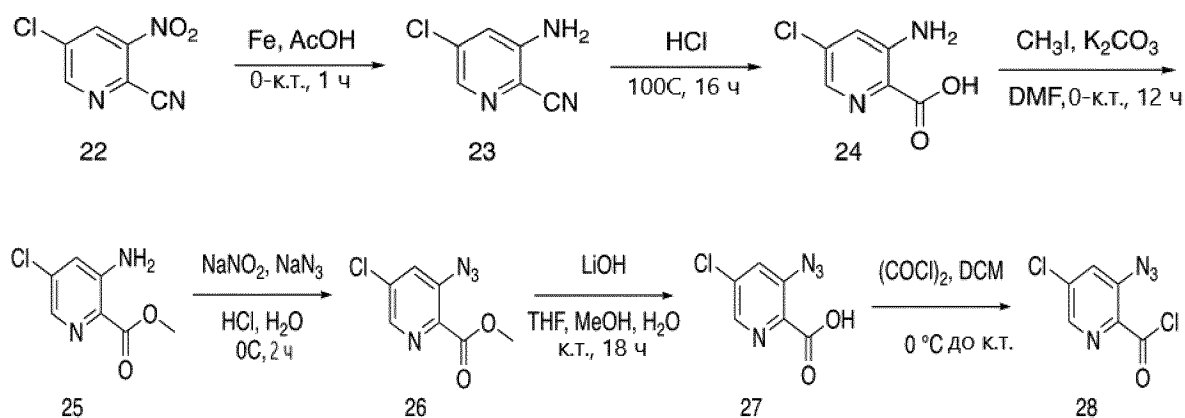
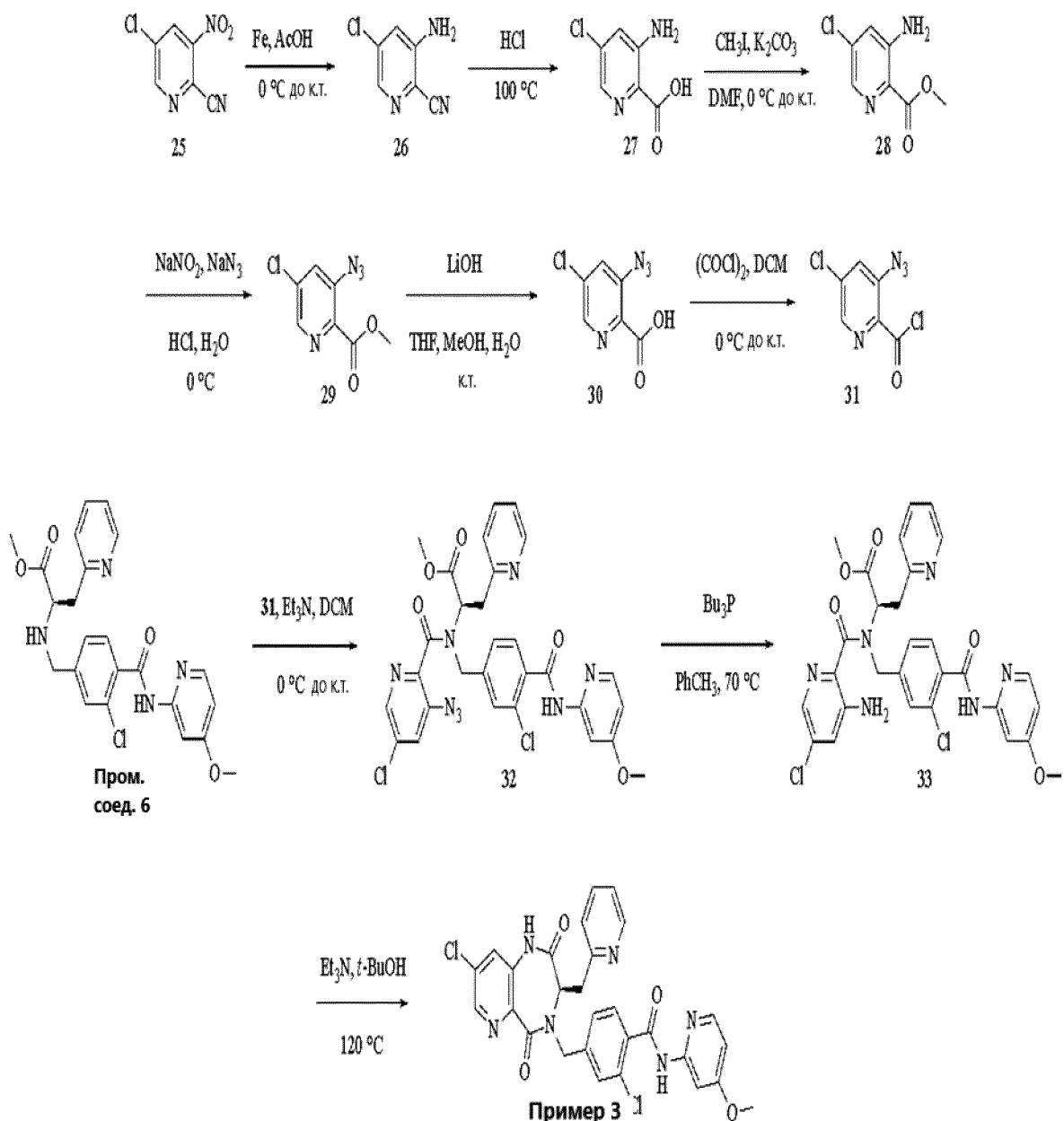
до 25°C и фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок промывали THF (300 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в ACN (400 мл). Полученный раствор выливали в воду (5 л) при перемешивании. Полученную суспензию фильтровали, и отфильтрованный осадок промывали водой (500 мл). Отфильтрованный осадок высушивали в вакууме с получением (*R*)-2-хлор-*N*-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-*e*][1,4]дiazепин-7(1*H*)-ил)метил)бензамида (**Пример 2**, 135 г, 247 ммоль, выход 71,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

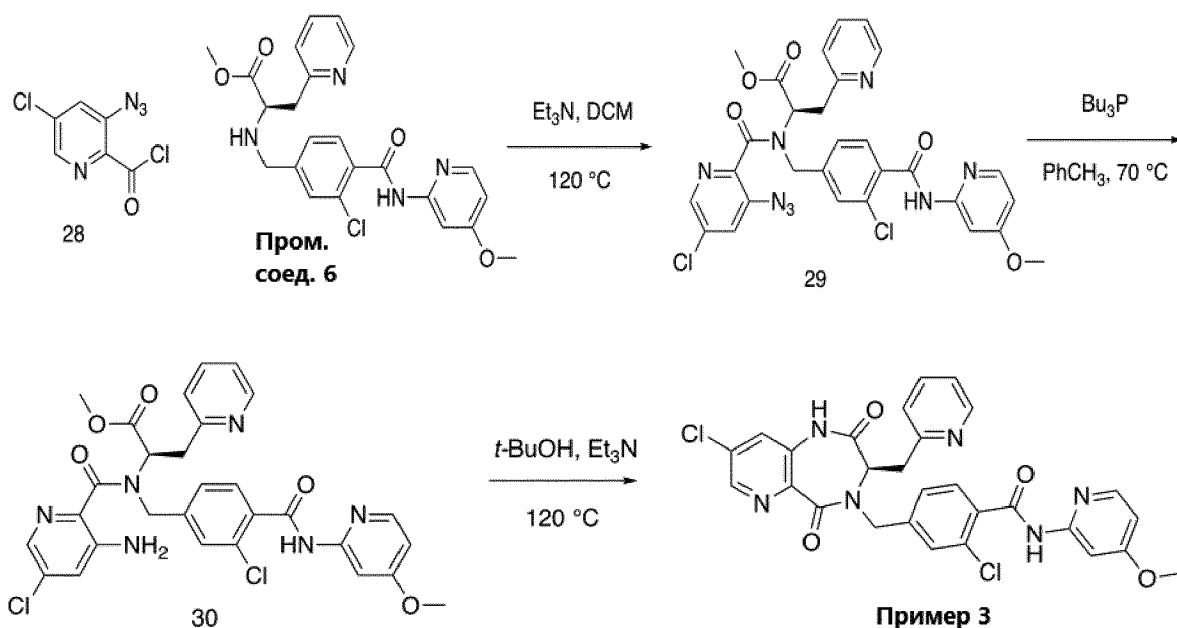
ЖХМС (ЭС) $m/z=546,20$ $[M+1]^+$; (Чистота 96,80%); хиральная чистота ВЭЖХ >99% [Lux Amylose-1 (4,6X250)мм,5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока 3 мл/мин].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 2,85-3,25 и 3,56-3,68 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,04 и 4,06 (2 х с, 3H), 4,60-5,15 (м, 3H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и $2,0$ Гц, 1H), 7,15-7,35 (м, 5H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,14 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,38 и 8,48 (м, 1H), 10,49 и 10,66 (2 х с, 1H), 10,93 (с, 1H).

Пример 3

Общий способ С





Синтез 3-амино-5-хлорпиколинонитрила (23): К раствору 5-хлор-3-нитропиколинонитрила (22, 50 г, 0,273 моль) в уксусной кислоте (250 мл) охлажденного до 0 °С, медленно, порциями добавляли железный порошок (76,5 г, 1,36 моль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч до момента, когда ТСХ показала расходование исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой целита метанолом. Объединенный маточный раствор выпаривали при пониженном давлении, и неочищенное вещество растворяли в этилацетате с последующим промыванием раствором карбоната натрия. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-амино-5-хлорпиколинонитрила (26, 40,0 г, 96%) в виде бесцветного твердого вещества.

Синтез 3-амино-5-хлорпиколиновой кислоты в виде соли HCl (24): Раствор 3-амино-5-хлорпиколинонитрила (23, 40 г, 0,261 моль) в HCl (150 мл, 36% в воде) нагревали при 100 °С в течение 16 ч. После завершения процесса, подтвержденного ТСХ, летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 3-амино-5-хлорпиколиновой кислоты в виде соли 2HCl (24, 58 г, 90%) в виде коричнево-зеленого твердого вещества.

Синтез метил 3-амино-5-хлорпиколината (25): К раствору 3-амино-5-хлорпиколиновой кислоты в виде соли HCl (24, 58 г, 0,237 моль) в DMF (600 мл) добавляли K₂CO₃ (98 г, 0,711 моль) при 0 °С. Реакцию перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли йодистый метил (67,3 г, 0,474 моль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч и контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС, которые показали расходование исходного вещества. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 600 мл), органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 40-50% этилацетатом в гексане с получением метил 3-амино-5-

хлорпиколината (**25**, 32 г, 78%) в виде светло-желтой жидкости.

Синтез метил 3-азидо-5-хлорпиколината (26): К раствору метил 3-амино-5-хлорпиколината (**25**, 32 г, 0,172 моль) в HCl (180 мл) и воде (180 мл) при 0 °С добавляли NaNO₂ (17,8 г, 0,258 моль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Частицы удаляли фильтрованием и маточный раствор охлаждали до 0 °С с последующим добавлением NaN₃ (22,4 г, 0,344 моль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали выпавшее твердое вещество. Маточный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл), и твердое вещество также растворяли в этилацетате, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали с пентаном и сушили в вакууме с получением метил 3-азидо-5-хлорпиколината (**26**, 28 г, 77%) в виде бесцветного твердого вещества.

Синтез 3-азидо-5-хлорпиколиновой кислоты (27): К раствору метил 3-азидо-5-хлорпиколината (**26**, 28,0 г, 0,132 моль) в THF (140 мл), метаноле (140 мл), добавляли раствор LiOH·H₂O (22,2 г, 0,528 моль) в воде (80 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции контролируемой с помощью ТСХ, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество снова растворяли в воде (100 мл), охлаждали до 0 °С и обрабатывали HCl для доведения до уровня pH ~4-5. Смесь перемешивали в течение 10 мин, и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали с пентаном и сушили в высоком вакууме с получением 3-азидо-5-хлорпиколиновой кислоты (**27**, 22,0 г, 84%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез 3-азидо-5-хлорпиколинилхлорида (28): К раствору 3-азидо-5-хлорпиколиновой кислоты (**27**, 6,0 г, 0,030 моль) в дихлорметане (50 мл) добавляли оксалилхлорид (4,23 г, 0,33 моль) при 0 °С с последующим добавлением четырех капель диметилформамида. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до момента, когда ТСХ показала расходование исходного материала при гашении метанолом. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество сушили в высоком вакууме с получением 3-азидо-5-хлорпиколиноилхлорида (**28**, 6,2 г) в виде красновато-коричневого твердого вещества и использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Синтез (R)-метил 2-(3-азидо-5-хлор-N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)пиколинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (29): Раствор (R)-метил 2-((3-хлоро-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (**Промежуточное соединение 6**, 4,9 г, 0,0108 моль) в дихлорметане (40 мл) охлаждали до 0 °С, добавляли DIPEA (2,8 мл, 0,016 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Раствор 3-азидо-5-хлорпиколиноилхлорида (**28**, 2,5 г, 0,0115 моль) в дихлорметане (5 мл) медленно добавляли при одинаковой температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ, которая показала расходование исходного материала после 45 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления воды (50 мл) и

экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 70-80% этилацетата в гексане. Фракцию, содержащую продукт, концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали с пентаном и сушили в вакууме с получением (*R*)-метил 2-(3-азидо-5-хлор-N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)пиколинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (**29**, 3,9 г, 57%) в виде коричневой липкой жидкости.

Синтез (*R*)-метил 2-(3-амино-5-хлор-N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)пиколинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (30**):** Раствор (*R*)-метил 2-(3-азидо-5-хлор-N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)пиколинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (**29**, 3,9 г, 6,15 ммоль) в толуоле (35 мл) при комнатной температуре обрабатывали трибутилфосфином (1,57 г, 7,38 ммоль) и смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. После расходования исходного вещества, подтвержденного ТСХ, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество затем растворяли в THF (10 мл), воде (5 мл) и обрабатывали TFA (3 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и затем неочищенное вещество растворяли в воде, содержащей водн. NaHCO₃, и этилацетате. Органический слой отделяли, и водный слой обратно экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт 75-85% этилацетатом в гексане с получением (*R*)-метил 2-(3-амино-5-хлор-N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)пиколинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат (**30**, 2,7 г, 72%) в виде коричневого твердого вещества.

Синтез (*R*)-2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (Пример 3): К раствору (*R*)-метил 2-(3-амино-5-хлор-N-(3-хлор-4-((4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)бензил)пиколинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (**30**, 2,7 г, 4,44 ммоль) в трет-бутиловом спирте (4 мл) добавляли триэтиламин (4 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 100-120 °С в течение 72 ч, после чего ТСХ и ЖХМС показали расходование исходного вещества. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (20 мл) с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой отделяли, водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл) и объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт 2-5% метанола в этилацетате с получением 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[3,2-е][1,4]diazепин-4(5H)-ил)метил)-N-(4-

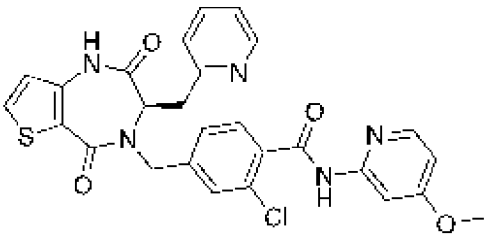
метоксипиридин-2-ил)бензамида (**Пример 4 рацемическое**, 0,80 г) в виде бесцветного твердого вещества. Затем соединение очищали способом хиральной препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[3,2-е][1,4]дiazепин-4(5Н)-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамида (**Пример 3**, 320 мг) желаемый изомер.

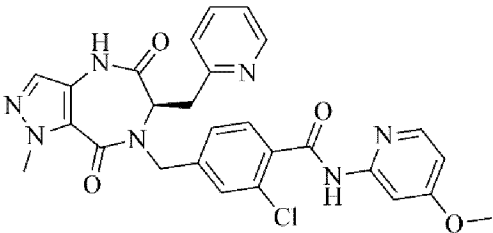
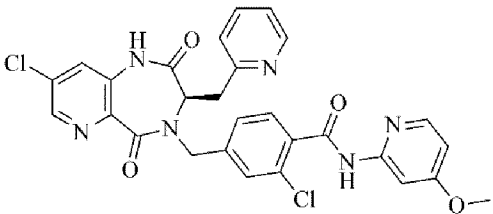
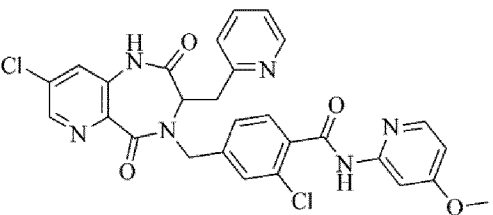
ЖХМС (ЭС) $m/z=577,21$ $[M+1]^+$; (Чистота 95,08%); хиральная чистота (95:5), Название колонки: Chiralpak IB N-5 (4,6X250)мм,5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH(60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,70-2,86, 3,10-3,20 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,40-4,90 (м, 3H), 6,73 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 6,90-7,32 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,60 (ш с, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,13 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,36 (ш с, 1H), 10,52 (ш с, 1H).

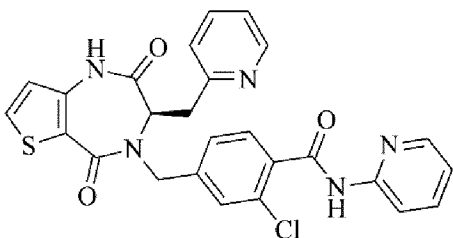
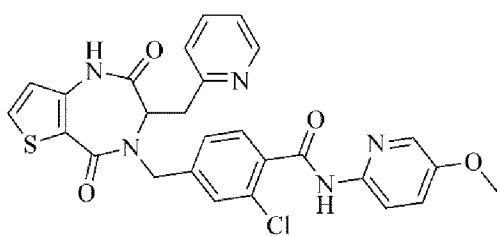
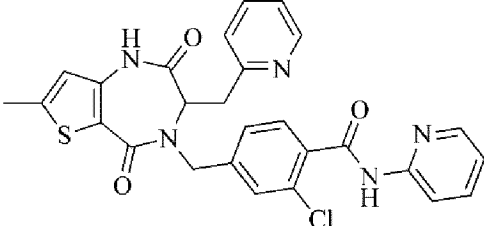
Данные о характеристиках

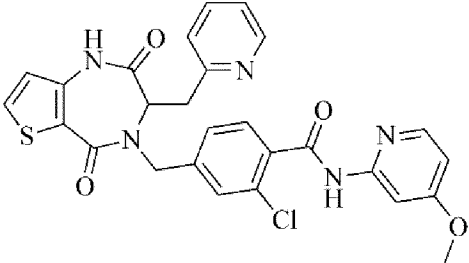
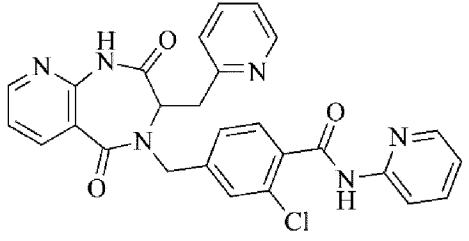
В Таблице 1 приведены данные по характеристикам отдельных примеров и значения EC₅₀ в соответствии с описанным ниже протоколом морфологического анализа на основе клеток. Значения EC₅₀ обозначаются как А, В или С, где: А <0,1 мкМ; В=0,1-0,99 мкМ; С=1,0-9,9 мкМ и D=10-20 мкМ.

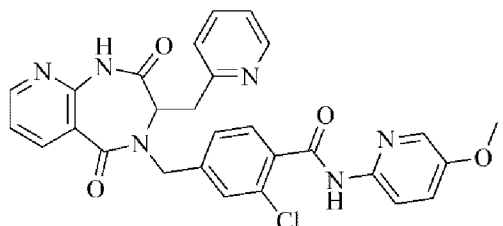
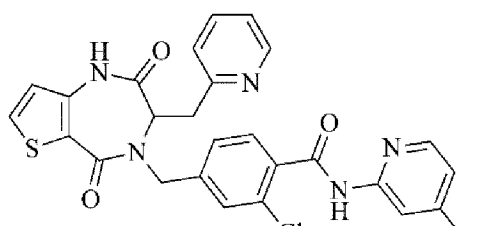
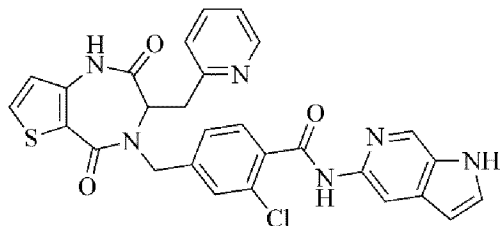
Таблица 1

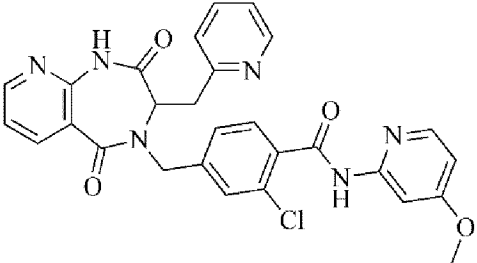
Прим №	Структура; Наименование по ИЮПАК	ЖХМС; ¹ H ЯМР; диапазон EC ₅₀ клеточной морфологии (мкМ).	Способ Синтеза
1	 (<i>R</i>)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=548,15$ $[M+1]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,90-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, <i>J</i>=5,6 и 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=4,4 Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,89 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 8,13 (д, <i>J</i>=5,6 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,92 (с, 1H), 11,14 (ш с, 1H); EC₅₀=А.	А

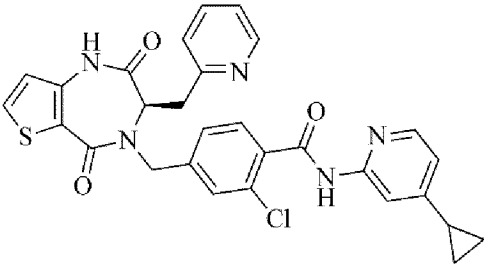
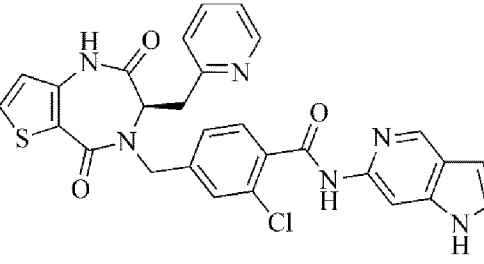
2	 (R)-2-хлор-N-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,20$ $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,85-3,25 и 3,56-3,68 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,04 и 4,06 (2 х с, 3H), 4,60-5,15 (м, 3H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и $2,0$ Гц, 1H), 7,15-7,35 (м, 5H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,14 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,38 и 8,48 (м, 1H), 10,49 и 10,66 (2 х с, 1H), 10,93 (с, 1H); $\text{EC}_{50}=\text{A}$.	В
3	 (R)-2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=577,21$ $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,70-2,86, 3,10-3,20 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,40-4,90 (м, 3H), 6,73 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,90-7,32 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,60 (ш с, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,13 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,36 (ш с, 1H), 10,52 (ш с, 1H); $\text{EC}_{50}=\text{A}$.	С
4	 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=577,21$ $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,70-2,86, 3,10-3,20 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,40-4,90 (м, 3H), 6,73 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,90-7,32 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,60 (ш с, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,13 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,36 (ш с, 1H), 10,52 (ш с, 1H); $\text{EC}_{50}=\text{A}$.	С

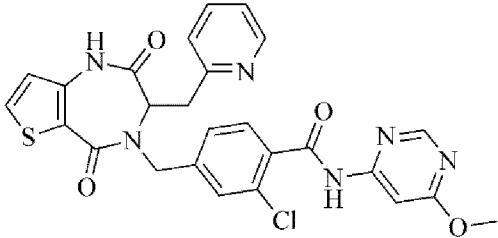
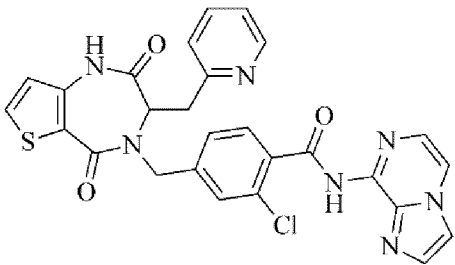
5	 (<i>R</i>)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=518,13$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,10 и 3,45-3,65 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,75 (д, $J=4,4$, 1H), 7,05-7,32 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,96 (с, 1H), 11,11 (ш с, 1H); Хиральная чистота (89:11); $EC_{50}=B$.	А
6	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=548,42$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,87 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,71 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,04-8,15 (м, 2H), 8,47 (ш с, 1H), 10,84 (с, 1H), 11,15 (ш с, 1H); хиральная чистота ВЭЖХ (1:1); CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока 3 мл/мин; $EC_{50}=A$.	А
7		ЖХМС (ЭС) $m/z=532,17$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,47 (с, 3H), 2,97-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,05-5,15 (м, 3H), 6,62 (с, 1H), 7,05-	А

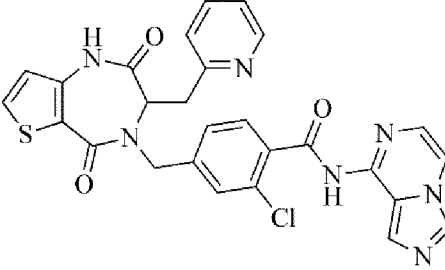
	2-хлор-4-((7-метил-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)бензамид	7,30 (м, 4H), 7,34 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,96 (с, 1H), 11,08 (ш с, 1H); Хиральная чистота (37:63); EC ₅₀ =B.	
8	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=548,21$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,90-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=5,6$ и 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,60-11,10 (ш с, 2H); хиральная чистота ВЭЖХ (22:78); CHIRALPAK IB N-5 (4,6·250)мм, 5μ, CO ₂ /0,2% TEA в MeOH (60:40), скорость потока 3 мл/мин; EC ₅₀ =A.	A
9	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[2,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=513,18$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,75-3,00 (м, 1H), 3,20-3,25 и 3,58-3,67 (м, 1H), 4,25-5,10 (м, 3H), 7,00-7,52 (м, 8H), 7,62-7,70 (м, 1H), 7,83 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,25-8,36 (м, 2H), 8,45 и 8,59 (2 s, 1H), 10,90-11,15 (м, 2H);	C

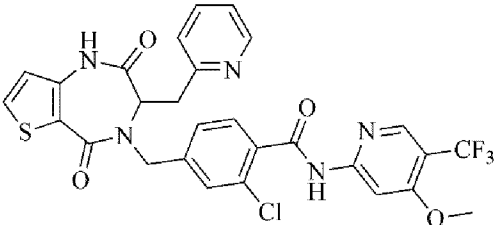
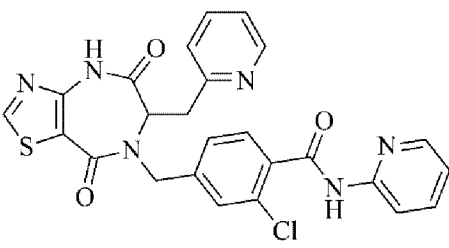
		Хиральная чистота (46:54); EC ₅₀ =B.	
10	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[2,3-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=543,18$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,75-3,00 (м, 1H), 3,20-3,25 и 3,58-3,67 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 4,25-5,10 (м, 3H), 7,00-7,50 (м, 7H), 7,62-7,72 (м, 1H), 8,02-8,12 (м, 2H), 8,25-8,54 (м, 3H), 10,81 и 10,84 (2 s, 1H), 11,00 и 11,08 (2 s, 1H); Хиральная чистота (45:55); EC ₅₀ =C.	C
11	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=532,15$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,34 (с, 3H), 2,95-3,10 и 3,55-3,65 (м, 2H), 4,15-5,20 (м, 3H), 6,86 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 6,98 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,05-7,23 (м, 2H), 7,24 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,17 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,88 (с, 1H), 11,13 (ш с, 1H); Хиральная чистота (50:50); EC ₅₀ =A.	A
12	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(5-метилпиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=557,16$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,95-3,10 и 3,50-3,60 (м, 2H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,48-6,55 (м, 1H), 6,87 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,00-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,59 (т, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,68-7,75	A

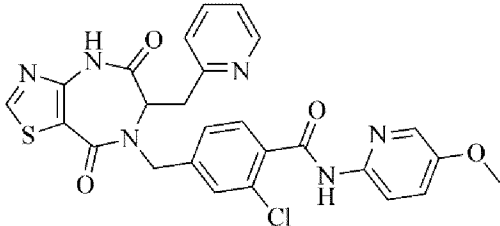
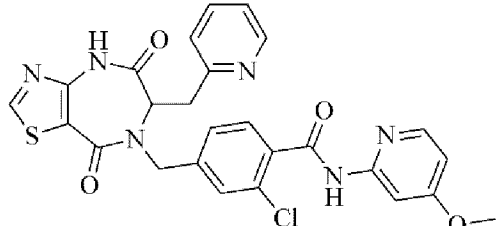
	ил)метил)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридин-5-ил)бензамид	(м, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,40-8,52 (м, 2H), 10,58 (с, 1H), 11,12 (ш с, 1H), 13,50 (с, 1H). Хиральная чистота (1:1) Название колонки: CHIRCEL ОJH (4,6·250)мм, 5μ Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH(60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =B.	
13	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[2,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=543,18$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,00-3,32 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 4,40-5,10 (м, 3H), 7,05-7,35 (м, 4H), 7,42 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 8,15 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,30-8,50 (м, 3H), 10,86-11,15 (м, 2H). Хиральная чистота (43:57); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5 μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	С

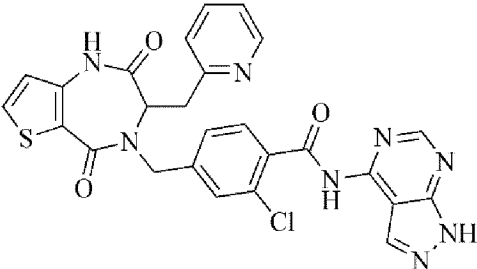
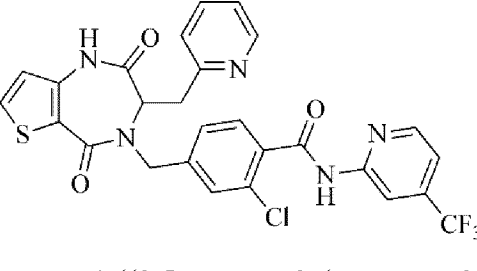
14	 (R)-2-хлор-N-(4-циклопропилпиридин-2-ил)-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-e][1,4]дiazепин-4-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=558,17$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,75-0,82 (м, 2H), 1,05-1,12 (м, 2H), 1,95-2,03 (м, 2H), 2,90-3,12 и 3,50-3,62 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,83 (дд, $J=5,2$ и $2,0$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05-7,28 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,02 (ш с, 1H), 8,12 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,85 (с, 1H), 11,11 (ш с, 1H). Хиральная чистота (2:98); $EC_{50}=A$.	А
15	 (R)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-e][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=557,16$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,90-3,10 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,87 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,40-8,55 (м, 2H), 8,83 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 11,25 (ш с, 1H), 13,48 (ш с, 1H); Хиральная чистота (3:97) Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6-250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C,	А

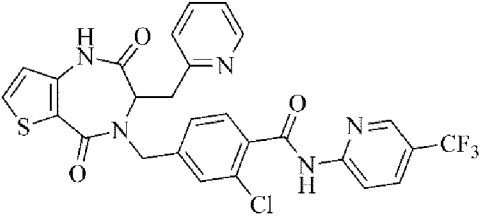
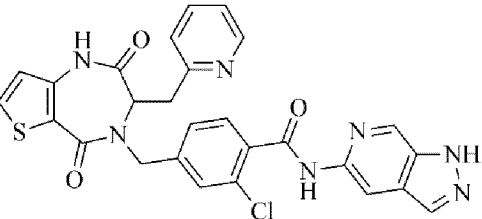
		Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
16	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(6-метоксипиримидин-4-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=549,13$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,90-3,10 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,86 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,56 (с, 1H), 11,13 (ш с, 1H), 11,34 (с, 1H); Хиральная чистота (32:68) Название колонки: CHIRALPAK IB(4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	A
17	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=558,11$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,90-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,05-5,15 (м, 3H), 6,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,51 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,39 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,60-11,20 (м, 2H);	A

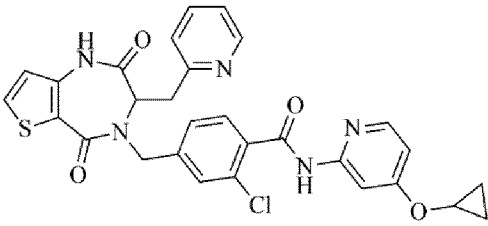
		Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALPAK IB N-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40) скорость потока: 3,0 мл/мин Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВР: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=В.	
18	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(имидазо[1,5-а]пиразин-8-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=588,14$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,10 и 3,50-3,62 (м, 2H), 4,05-5,15 (м, 3H), 6,84 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 7,40 (т, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 7,86-7,94 (м, 2H), 8,10 (ш с, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,53 (с, 1H), 11,11 (ш с, 1H), 11,60 (ш с, 1H); Хиральная чистота (30:70) Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВР: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=В.	А

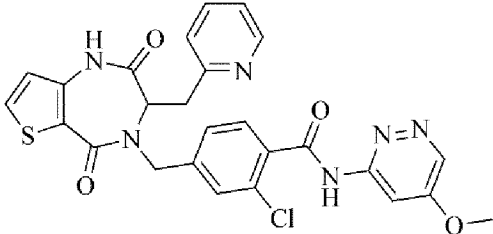
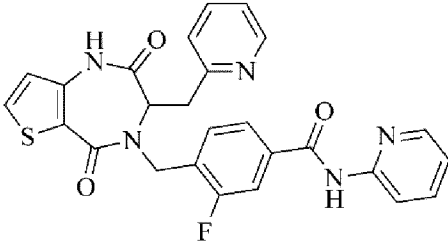
19	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(4-метокси-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=616,11$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,90-3,10 и 3,40-3,55 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 4,14-5,10 (м, 3H), 6,86 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,40-8,52 (м, 2H), 11,13 (ш с, 1H), 11,37 (с, 1H); Хиральная чистота (30:70) Название колонки: CHIRALPAK IC (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A	А
20	 2-хлор-4-((5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7H-тиазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=519,11$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ЯМР при п.т.) δ 3,10-3,35 (м, 2H), 4,35-4,50 (м, 1H), 4,80-4,90 (м, 2H), 7,13 (дд, $J=8,0$ и 5,2 Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 7,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 10,60 (с, 1), 11,46 (с, 1H); Хиральная чистота (34:66); EC₅₀=B.	А

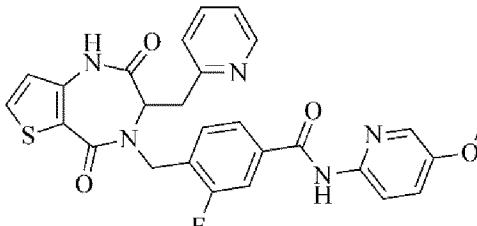
21	 2-хлор-4-((5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7H-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=549,16$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,15 и 3,55-3,65 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 7,10-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,70 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,03-8,12 (м, 2H), 8,46 (ш с, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 11,74 (ш с, 1H); $EC_{50}=B$.	А
22	 2-хлор-4-((5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7H-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=549,16$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,95-3,13 и 3,55-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=4,8$ и $2,0$ Гц, 1H), 7,10-7,35 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 11,80 (ш с, 1H); Хиральная чистота (15:85) Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; $EC_{50}=A$.	А

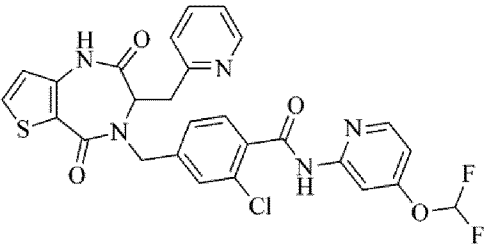
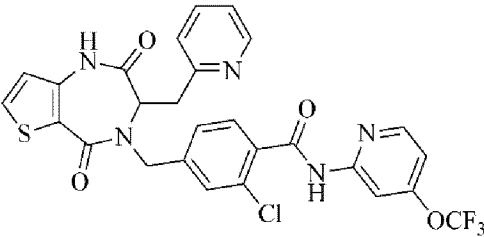
23	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(1H-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=559,17$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,10 и 3,50-3,62 (м, 2H), 4,10-5,05 (м, 3H), 6,86 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05-7,35 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,61 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,40-8,50 (м, 2H), 8,63 (с, 1H), 10,90-11,30 (м, 2H); Хиральная чистота (14:86); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	А
24	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=586,15$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) соль ацетата δ 1,85 (с, 2H, ацетат CH₃), 2,95-3,15 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 78,40-8,51 (м, 2H), 8,62 (д, $J=5,2$ Гц, 1H); Хиральная чистота (32:68); EC₅₀=B.	А

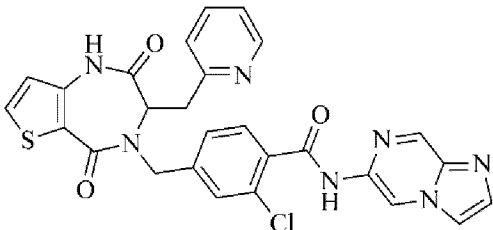
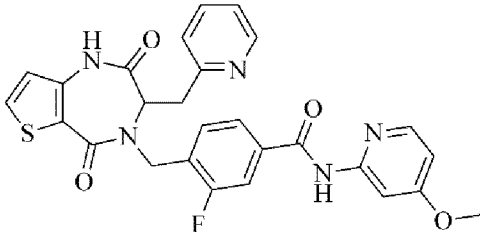
25	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=586,15$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,95-3,12 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,86 (д, $J=4,8$, 1H), 7,05-7,25 (м, 2H), 7,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=9,2$ и 2,4 Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,73 (с, 1H), 11,12 (ш с, 1H), 11,46 (с, 1H); Хиральная чистота (12:88); Название колонки: CHIRALPAK IC (4,6-250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	А
26	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=558,17$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,90-3,10 и 3,40-3,55 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 4,14-5,10 (м, 3H), 6,86 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,40-8,52 (м, 2H), 11,13 (ш с, 1H), 11,37 (с, 1H); Хиральная чистота (31:69) Название колонки: CHIRALPAK IB N-5	А

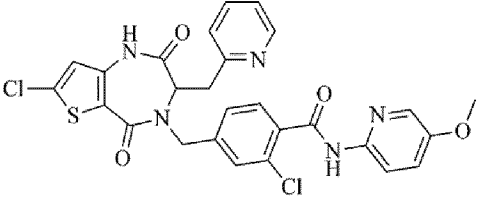
		(4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в EtOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =B.	
27	 2-хлор-<i>N</i>-(4-циклопропоксипиридин-2-ил)-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=574,21$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,68-0,73 (м, 2H), 0,80-0,86 (м, 2H), 2,95-3,10 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,92-4,00 (м, 1H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,84-6,70 (м, 2H), 7,05-7,28 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,14 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,93 (с, 1H), 11,13 (ш с, 1H); Хиральная чистота (24:76); Название колонки: CHIRALPAK IB <i>N</i>-5(4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	A

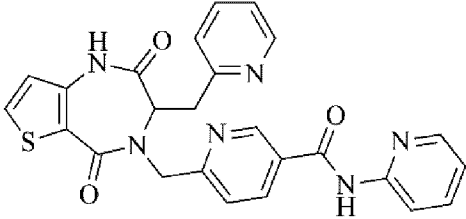
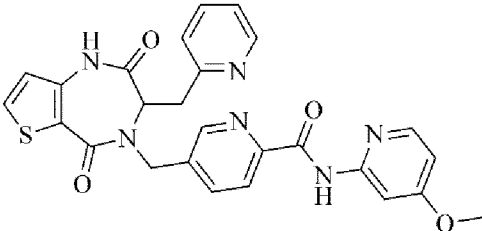
28	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридазин-3-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=549,13$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,90-3,10 и 3,55-3,65 (м, 2H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,85 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,78 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,15 (ш с, 1H), 11,57 (с, 1H); Хиральная чистота (20:80); Название колонки: CHIRALCEL OJ-H (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	А
29	 4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-3-фтор-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=502,19$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,00-3,15 и 3,40-3,60 (м, 2H), 3,90-5,20 (м, 3H), 6,86 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05-7,35 (м, 4H), 7,71 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,80-7,88 (м, 3H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,50 (ш с, 1H), 10,84 (с, 1H), 11,09 (ш с, 1H); Хиральная чистота (57:43); Название колонки: CHIRALCEL OJ-H	А

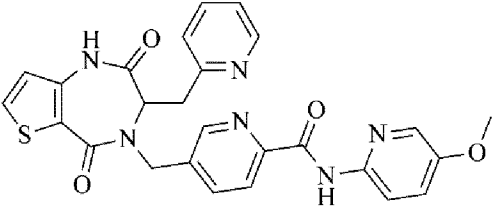
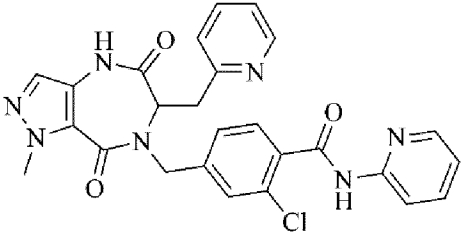
		(4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; ЕС ₅₀ =В.	
30	 4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-3-фтор-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=532,21$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,00-3,15 и 3,40-3,60 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,90-5,15 (м, 3H), 6,86 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,05-7,28 (м, 2H), 7,31 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,47 (дд, <i>J</i>=9,2 и 3,2 Гц, 1H), 7,71 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 7,78-7,85 (м, 2H), 7,89 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 8,06 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 8,10 (д, <i>J</i>=2,8 Гц, 1H), 8,50 (ш с, 1H), 10,73 (с, 1H), 11,08 (ш с, 1H); Хиральная чистота (80:20); Название колонки : CHIRALCEL OJ-H (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; ЕС₅₀=В.	А

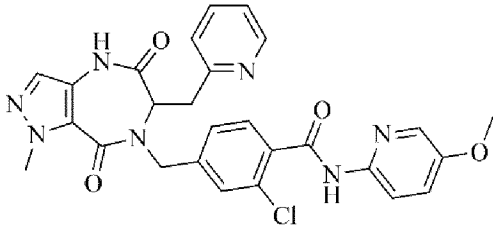
31	 2-хлор-<i>N</i>-(4- (дифторметокси)пиридин-2-ил)-4- ((2,5-диоксо-3-(пиридин-2- илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>- тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4- ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=584,20$ [$M+1$]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,95-3,10 и 3,50- 3,65 (м, 2H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,85 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=9,2$ и $2,0$ Гц, 1H), 7,05-7,28 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,32 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 11,14 (ш с, 1H), 11,22 (с, 1H); Хиральная чистота (23:77); Название колонки: CHIRALPAK IC (4,6-250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% TEA в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	А
32	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2- илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>- тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4- ил)метил)-<i>N</i>-(4- (трифторметокси)пиридин-2- ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=602,18$ [$M+1$]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,95-3,10 и 3,50- 3,65 (м, 2H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,85 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 4H), 7,37 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,40-8,50 (м, 2H), 11,11 (ш с, 1H), 11,41 (с, 1H); Хиральная чистота (22:78); Название колонки: CHIRALPAK IC (4,6X250)мм,	А

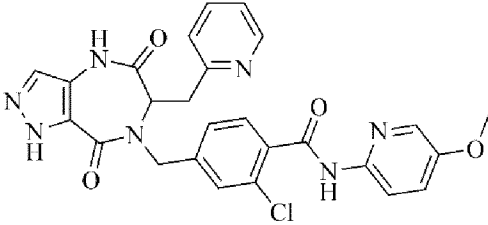
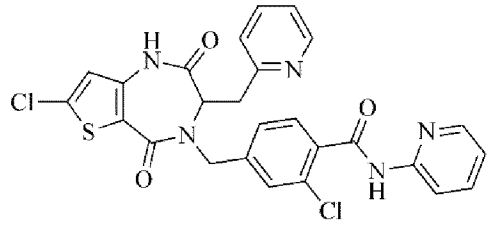
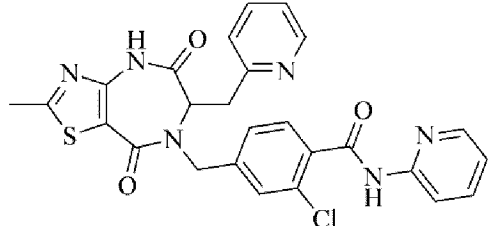
		5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
33	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=558,20$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,95-3,10 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,87 (д, <i>J</i>=5,6 Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,52 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,90 (д, <i>J</i>=5,6 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,47 (ш с, 1H), 8,94 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 11,00-11,30 (ш с, 2H); Хиральная чистота (21:79) Название колонки: CHIRALPAK IB N-5 (4,6·250)мм, 5μ Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40) скорость потока: 3,0 мл/мин Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	A
34	 4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-	ЖХМС (ЭС) $m/z=532,21$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,00-3,15 и 3,40-3,55 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,90-5,20 (м, 3H), 6,78 (дд, <i>J</i>=6,0 и 2,4 Гц, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=5,2 Гц,	A

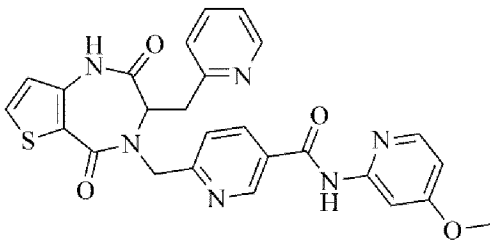
	илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-3-фтор- <i>N</i> -(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	1H), 7,05-7,28 (м, 2H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,78-7,85 (м, 3H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,50 (ш с, 1H), 10,82 (с, 1H), 11,08 (ш с, 1H); Хиральная чистота (80:20); Название колонки: CHIRALCEL OJ-H (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
35	 2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=582,12$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,00-3,25 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,00-4,30 (м, 1H), 4,55-5,15 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,83 (с, 1H), 11,20 (ш с, 1H); Хиральная чистота (30:70); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500	А

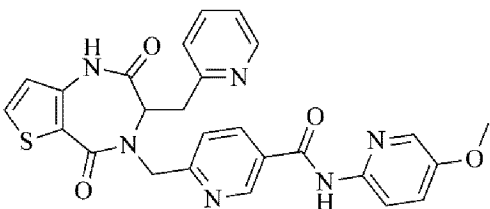
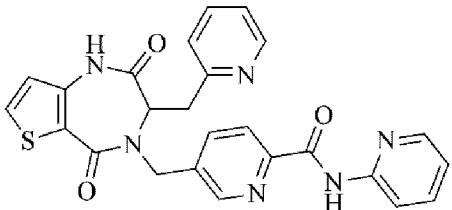
		фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
36	 6-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(пиридин-2-ил)никотинамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=485,20$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 3,15-3,25 (м, 2H), 4,45-5,00 (м, 3H), 6,90 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,15-7,25 (м, 3H), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 8,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J=8,4$ и 2,4 Гц, 1H), 8,37 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 9,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 10,68 (с, 1H), 10,81 (с, 1H); Хиральная чистота (14:86); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	A
37	 5-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пиколинамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=515,23$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,05-5,15 (м, 3H), 6,80 (дд, $J=5,6$ и 2,4 Гц, 1H), 6,86 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,05-7,25 (м, 2H), 7,66 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,85-7,93 (м, 3H), 8,08 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,40 (ш с, 1H), 8,60 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 11,13 (ш с, 1H); EC₅₀=C.	A

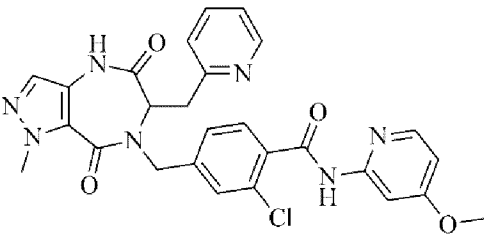
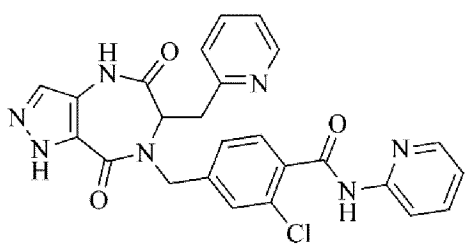
38	 5-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-e][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пиколинамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=515,20$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,95-3,10 и 3,50-3,62 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,25-5,25 (м, 3H), 6,86 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 2H), 7,53 (дд, $J=9,2$ и $2,8$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,42 (ш с, 1H), 8,59 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 11,12 (ш с, 1H); Хиральная чистота (35:65); Название колонки: CHIRALPAK IB N-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	А
39	 2-хлор-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-e][1,4]дiazепин-7(1H)-ил)метил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=516,24$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,90-3,20 и 3,58-3,67 (м, 2H), 4,04 и 4,06 (2 х с, 3H), 4,60-5,15 (м, 3H), 7,14-7,35 (м, 5H), 7,44 (с, 1H), 7,49 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,80-7,86 (м, 1H), 8,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,36-8,50 (м, 1H), 10,48 и 10,66 (2 х с, 1H), 10,96 (с, 1H);	А

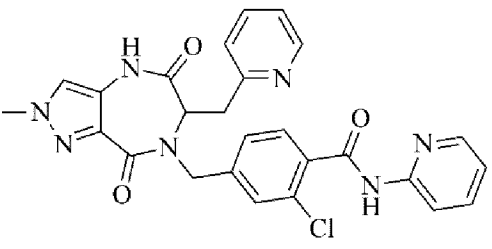
		Хиральная чистота (42:57); Название колонки: LUX Amylose-1 (4,6·250)мм, 5μ Подвижная фаза: CO₂/Этанол(60:40), Скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	
40	 2-хлор-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)- 4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин- 2-илметил)-4,5,6,8- тетрагидропиразол[4,3- <i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)- ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,26$ $[M+1]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,20 и 3,58- 3,67 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,04 и 4,06 (2 х с, 3H), 4,60-5,15 (м, 3H), 7,15-7,28 (м, 2H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,43-7,50 (м, 2H), 7,65- 7,73 (м, 1H), 8,05 (д, <i>J</i>=2,8 Гц, 1H), 8,08 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 8,34-8,50 (м, 1H), 10,48 и 10,66 (2 х с, 1H), 10,82 и 10,83 (2 х с, 1H); Хиральная чистота (41:59); Название колонки: CHIRALPAK IB N-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	А

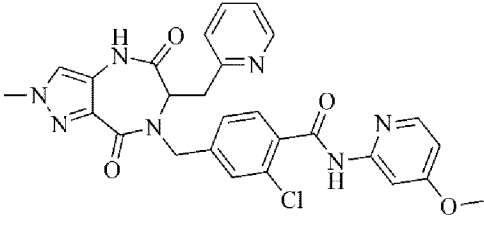
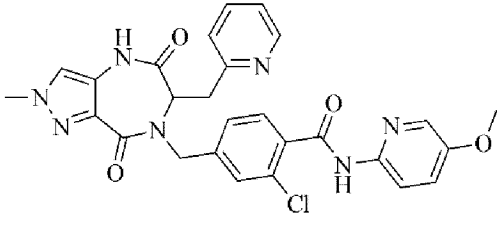
41	 2-хлор-4-((5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=532,28$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,85-3,10 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,00-5,15 (м, 3H), 6,65-7,55 (м, 8H), 7,60-7,75 (м, 1H), 8,00-8,50 (м, 2H), 10,25-10,90 (м, 2H), 13,50-13,85 (м, 1H); Хиральная чистота (22:78); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	А
42	 2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=552,16$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 3,00-3,20 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,00-5,00 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,95 (с, 1H), 11,13 (ш с, 1H); EC₅₀=A.	А
43		ЖХМС (ЭС) $m/z=533,19$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6, ЯМР при п.т.) δ 2,66 (с, 3H), 2,95-3,15 (м, 2H), 4,00-5,20 (м, 3H), 7,15 (дд, $J=8,0$ и	А

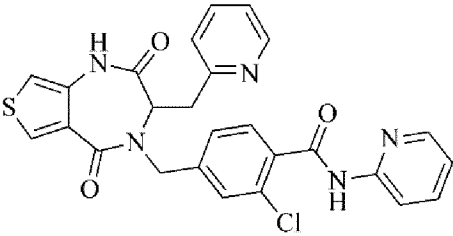
	2-хлор-4-((2-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7H-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	5,2 Гц, 1H), 7,18-7,28 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,82 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 10,96 (с, 1), 11,60 (ш с, 1H); Хиральная чистота (2:98); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=D.	
44	6-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)никотинамид 	ЖХМС (ЭС) $m/z=515,24$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,00-3,20 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,79 (дд, $J=6,0$ и 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J=8,4$ и 2,4 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 9,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 10,89 (с, 1H), 11,06 (ш с, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALCEL OJH (4,6·150)мм, 5μ, Подвижная	А

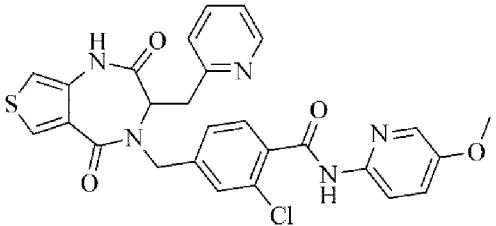
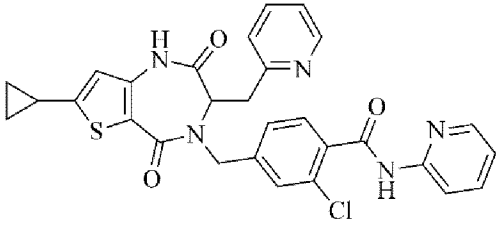
		фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; ЕС ₅₀ =В.	
45	 6-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)никотинамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=515,23$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,00-3,20 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,86 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,05-7,28 (м, 2H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=9,2$ и 3,2 Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 9,06-8,12 (м, 2H), 8,25 (дд, $J=8,0$ и 2,0 Гц, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 9,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 10,89 (с, 1H), 11,06 (ш с, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALCEL ОJH (4,6·150)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; ЕС₅₀=С.	А
46	 5-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-е][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(пиридин-2-ил)никотинамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=485,22$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,90-3,10 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,25-5,20 (м, 3H), 6,86 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,05-7,24 (м, 3H), 7,66 (т, $J=7,2$ Гц, 1H),	А

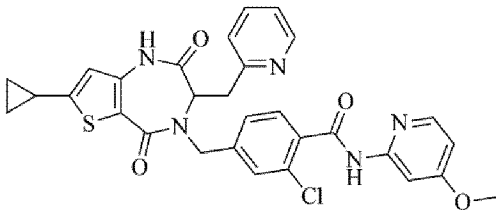
	илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4 <i>H</i> - тиено[3,2- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4- ил)метил)- <i>N</i> -(пиридин-2- ил)пиколинамид	7,87-7,95 (м, 3H), 8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J=4,8$ и 1,2 Гц, 1H), 8,42 (ш с, 1H), 8,61 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 11,12 (с, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALCEL OJH (4,6-150)мм, 5μ Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% TEA в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =C.	
47	 2-хлор- <i>N</i> -(4-метоксипиридин-2-ил)- 4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин- 2-илметил)-4,5,6,8- тетрагидропиразол[4,3- <i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1 <i>H</i>)- ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,10$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,90-3,20 и 3,58- 3,67 (м, 2H), 4,04 и 4,06 (2 х с, 3H), 4,60-5,15 (м, 3H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и 2,0 Гц, 1H), 7,15-7,36 (м, 4H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,65- 7,73 (м, 1H), 7,80-7,86 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,36-8,50 (м, 1H), 10,48 и 10,66 (2 х с, 1H), 10,96 (с, 1H); EC ₅₀ =A.	В
48	 2-хлор-4-((5,8-диоксо-6-(пиридин-2- илметил)-4,5,6,8- тетрагидропиразол[4,3-	ЖХМС (ЭС) $m/z=502,19$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,85-3,10, 3,12- 3,25 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,10- 5,15 (м, 3H), 7,05-7,34 (м, 4H), 7,37 (с, 1H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=8,4$ Гц,	А

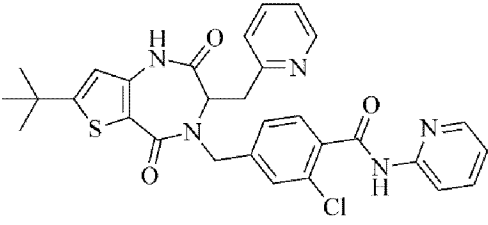
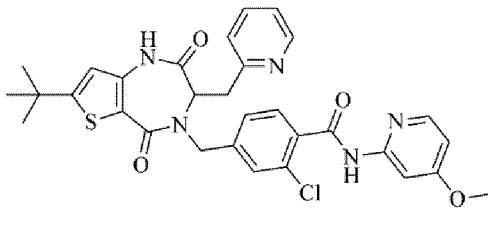
	<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	1H), 8,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,40-10,70 (м, 1H), 10,96 (с, 1H), 13,69 (ш с, 1H); Хиральная чистота (24:76); Название колонки: CHIRALPAK IB N-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=D.	
49	2-хлор-4-((2-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(4<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид 	ЖХМС (ЭС) $m/z=516,24$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,85-3,03, 3,15-3,25 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,15-5,15 (м, 3H), 7,00-7,30 (м, 4H), 7,34 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,83 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,33 и 10,49 (2 х с, 1H), 10,94 и 10,97 (2 х с, 1H); Хиральная чистота (30:70); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·150)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C,	А

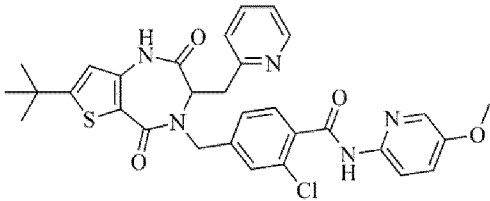
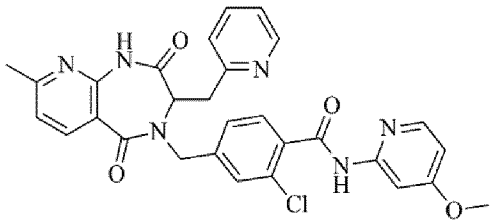
		Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =C.	
50	 2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((2-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(4<i>H</i>)-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,23$ [<i>M</i>+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,85-3,03, 3,15-3,25 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,15-5,15 (м, 3H), 6,76 (дд, <i>J</i>=5,6 и 2,0 Гц, 1H), 7,00-7,30 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,48 (д, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 7,60-7,73 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,33 и 10,49 (2 х с, 1H), 10,90 и 10,94 (2 х с, 1H); Хиральная чистота (25:75); Название колонки: CHIRALPAK IB N-5 (4,6·150)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	А
51	 2-хлор-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)-4-((2-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(4<i>H</i>)-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,26$ [<i>M</i>+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,85-3,03, 3,15-3,25 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,15-5,15 (м, 3H), 7,00-7,30 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,60-7,73 (м, 2H), 8,04 (д, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 8,08 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,33 и 10,49 (2 х с,	А

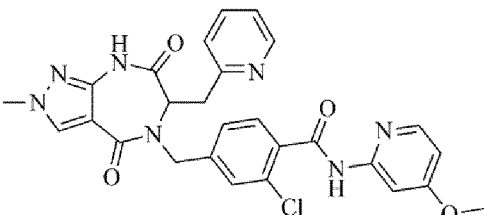
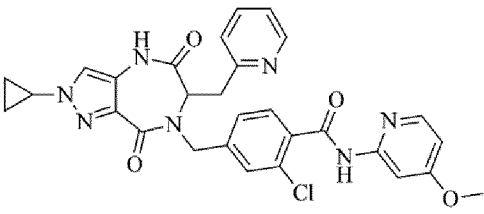
	ил)метил)бензамид	1H), 10,80 и 10,93 (2 х с, 1H); Хиральная чистота (38:62); Название колонки: CHIRALPAK IB N-5 (4,6·150) мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	
52	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1H-тиено[3,4-e][1,4]дiazепин-4(5H)-ил)метил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=518,19$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,80-3,12, 3,12- 3,22 и 3,50-3,62 (м, 2H), 4,15- 5,20 (м, 3H), 7,00-7,20 (м, 3H), 7,22-7,42 (м, 3H), 7,48 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,72 (м, 1H), 7,83 (т, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 8,14 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 8,26 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1H), 8,33 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,54 и 10,72 (2 х с, 1H), 10,96 (с, 1H). Хиральная чистота (13:87); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	А

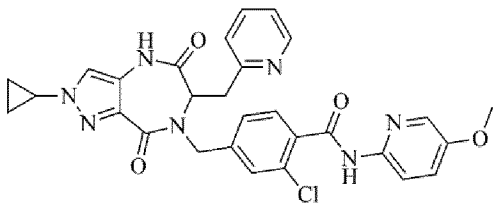
53	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1<i>H</i>-тиено[3,4-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4(5<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=548,22$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,80-3,02, 3,12-3,22 и 3,50-3,62 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,15-5,15 (м, 3H), 7,03 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,15-7,32 (м, 3H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,63-7,72 (м, 1H), 8,05 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,54 и 10,72 (2 х с, 1H), 10,81 и 10,83 (2 х с, 1H); Хиральная чистота (14:86); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм,5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	А
54	 2-хлор-4-((7-циклопропил-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=558,21$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,80-0,87 (м, 2H), 1,08-1,15 (м, 2H), 2,18-2,26 (м, 1H), 2,95-3,15 и 3,45-3,60 (м, 2H), 4,05-5,15 (м, 3H), 6,59 (ш с, 1H), 7,05-7,36 (м, 4H), 7,33 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,82 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,90-11,10 (м, 2H);	А

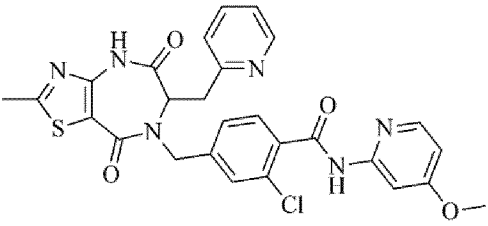
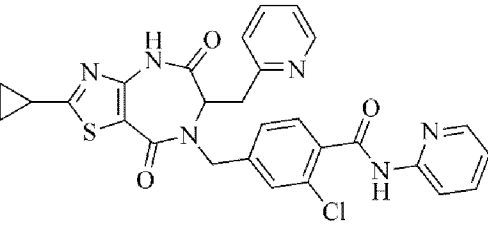
		Хиральная чистота (41:59); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	
55	 2-хлор-4-((7-циклопропил-2,5- диоксо-3-(пиридин-2-илметил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(4- метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=588,26$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,70-0,80 (м, 2H), 1,08-1,15 (м, 2H), 2,18-2,26 (м, 1H), 2,95-3,12 и 3,45-3,55 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,05-5,20 (м, 3H), 6,59 (ш с, 1H), 6,76 (дд, <i>J</i>=6,0 Гц, 1H), 7,05-7,27 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,46 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 1H), 8,44 (ш с, 1H), 10,92 (с, 1H), 11,04 (ш с, 1H); Хиральная чистота (42:58); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	A

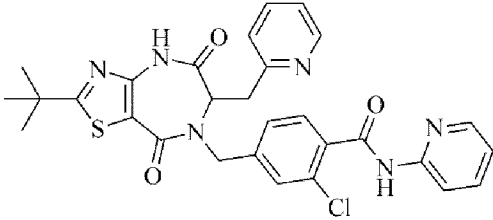
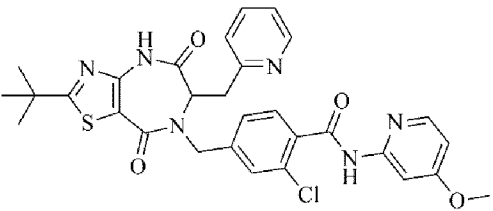
56	 4-((7-(<i>трет</i>-бутил)-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-2-хлор-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=574,24$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,36 (с, 9H), 2,96-3,15 и 3,45-3,55 (м, 2H), 4,00-5,20 (м, 3H), 6,65 (с, 1H), 7,05-7,26 (м, 4H), 7,33 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,96 (с, 1H), 11,04 (ш с, 1H); Хиральная чистота (43:57); Название колонки: CHIRALPAK IBN-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/ MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=D.	А
57	 4-((7-(<i>трет</i>-бутил)-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=604,26$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,38 (с, 9H), 2,96-3,15 и 3,45-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,00-5,15 (м, 3H), 6,65 (с, 1H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,28 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,92 (с, 1H), 11,04 (ш с, 1H); Хиральная чистота (42:58); Название колонки:	А

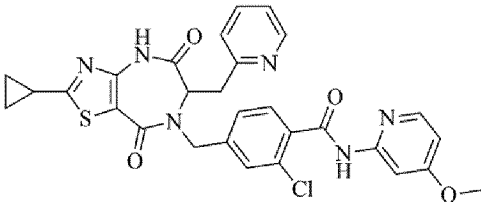
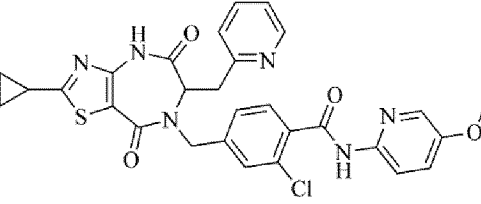
		CHIRALPAK IBN-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ / MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =B.	
58	 4-((7-(<i>трет</i>-бутил)-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]диазепин-4-ил)метил)-2-хлор-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=604,26$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,36 (с, 9H), 2,96-3,15 и 3,45-3,65 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,00-5,15 (м, 3H), 6,65 (с, 1H), 7,05-7,28 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,43-7,50 (м, 2H), 7,71 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,82 (с, 1H), 11,03 (ш с, 1H); Хиральная чистота (43:57); Название колонки : CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (80:20), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =B.	А
59	 2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)-	ЖХМС (ЭС) $m/z=557,26$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,85-3,00, 3,15-3,25 и 3,55-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,25-5,05 (м, 3H), 6,76 (дд, <i>J</i> =6,0 и 2,8 Гц, 1H), 7,03-7,37	С

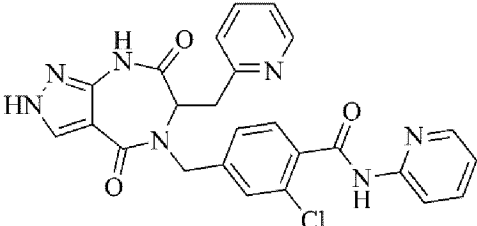
	4-((8-метил-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[2,3- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)бензамид	(м, 4H), 7,40 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,06-8,20 (м, 2H), 8,35-8,47 (м, 1H), 10,85-11,00 (м, 2H); Хиральная чистота (59:41); Название колонки: CHIRALPAK OJH (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =C.	
60	 2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((2-метил-4,7-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,6,7,8-тетрагидропиразол[3,4-<i>e</i>][1,4]дiazепин-5(4H)-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,29$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,95-3,20 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 6H), 4,00-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=6,0$ и 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,35-8,52 (м, 1H), 10,80-11,10 (м, 2H); EC ₅₀ =B.	A
61	 2-хлор-4-((2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(4H)-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=572,32$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,00-1,10 (м, 2H), 1,12-1,26 (м, 2H), 2,83-3,03, 3,15-3,24 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,88-3,95 (м, 1H), 4,15-5,12 (м, 3H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и 2,4 Гц, 1H), 7,00-7,30 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,46 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,60-7,83 (м, 3H),	A

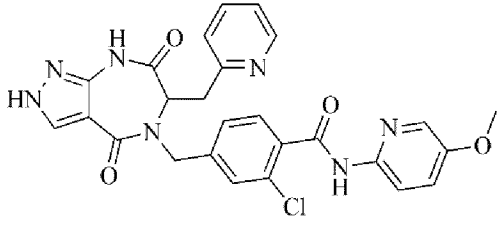
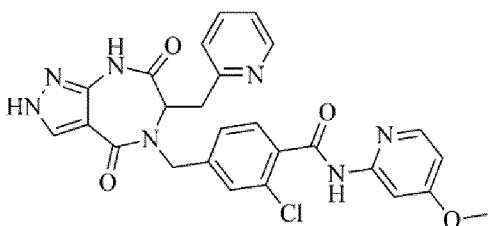
		8,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,33 и 10,49 (2 х с, 1H), 10,90 и 10,94 (2 х с, 1H); Хиральная чистота (45:55); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·150)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	
62	 2-хлор-4-((2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(4H)-ил)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=572,32$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,00-1,10 (м, 2H), 1,12-1,26 (м, 2H), 2,83-3,03, 3,15-3,24 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,88-3,95 (м, 1H), 4,15-5,10 (м, 3H), 7,00-7,30 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,62-7,77 (м, 2H), 8,04 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,37-8,50 (м, 1H), 10,34 и 10,49 (2 х с, 1H), 10,81 и 10,84 (2 х с, 1H); Хиральная чистота (45:55); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·150)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	A

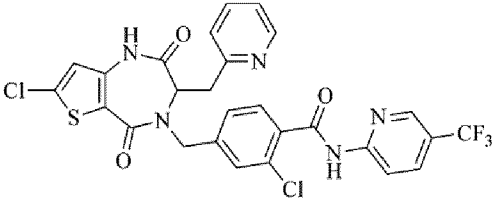
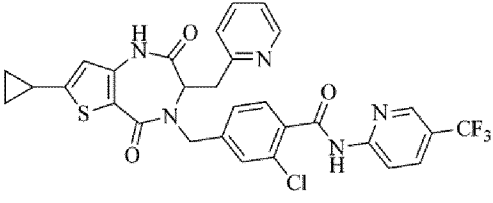
63	 2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((2-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7<i>H</i>-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=563,02$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,68 (с, 3H), 2,95-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=6,0$ и 2,4 Гц, 1H), 7,10-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,93 (с, 1H), 11,69 (ш с, 1H); EC₅₀=A.	А
64	 2-хлор-4-((2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7<i>H</i>-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=559,24$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 1,00-1,10 (м, 2H), 1,12-1,36 (м, 2H), 2,40-2,45 (м, 1H), 3,00-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,00-5,18 (м, 3H), 7,12-7,28 (м, 4H), 7,35 (с, 1H), 7,70 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,96 (с, 1H), 11,58 (ш с, 1H); Хиральная чистота (62:38); Название колонки: CHIRALCEL OJH (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	А

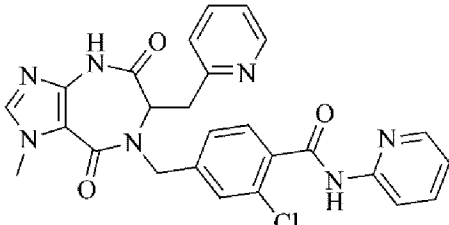
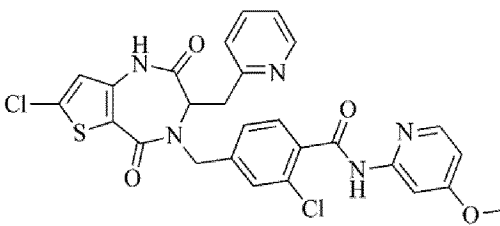
65	 4-((2-(<i>tert</i>-бутил)-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7<i>H</i>-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-2-хлор-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=575,28$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42 (с, 9H), 3,00-3,18 и 3,55-3,65 (м, 2H), 4,00-5,20 (м, 3H), 7,13-7,18 (м, 1H), 7,20-7,28 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,96 (с, 1H), 11,65 (ш с, 1H); Хиральная чистота (47:53); Название колонки: CHIRALPAK IC (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (80:20), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм, EC₅₀=C.	А
66	 4-((2-(<i>tert</i>-бутил)-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7<i>H</i>-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=605,07$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41 (с, 9H), 3,00-3,15 и 3,55-3,65 (м, 2H), 4,00-5,20 (м, 3H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и 2,0 Гц, 1H), 7,10-7,28 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,93 (с, 1H), 11,64 (ш с, 1H); Хиральная чистота (16:84); Название колонки: CHIRALPAK IB-N (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная	А

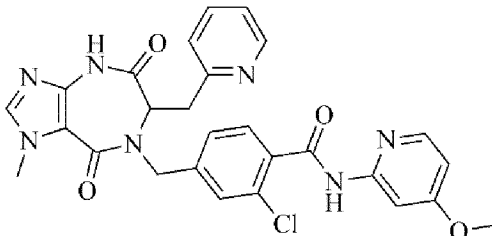
		фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (80:20), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =C.	
67	 2-хлор-4-((2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7H-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=589,05$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,00-1,11 (м, 2H), 1,16-1,30 (м, 2H), 2,40-2,45 (м, 1H), 3,00-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,00-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, <i>J</i>=5,6 и 2,0 Гц, 1H), 7,10-7,28 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,46 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,93 (с, 1H), 11,58 (ш с, 1H); Хиральная чистота (20:80); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	A
68	 2-хлор-4-((2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-	ЖХМС (ЭС) $m/z=589,01$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,00-1,10 (м, 2H), 1,20-1,26 (м, 2H), 3,00-3,15 и 3,50-3,62 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,05-5,15 (м, 3H), 7,12-7,30 (м,	A

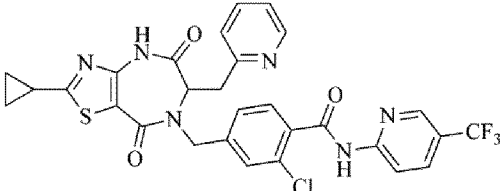
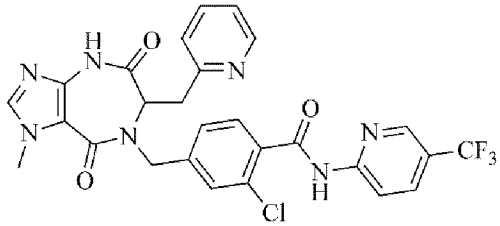
	4,5,6,8-тетрагидро-7 <i>H</i> -тиазоло[4,5- <i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)- <i>N</i> -(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	3H), 7,34 (с, 1H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,70 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,83 (с, 1H), 11,53 (ш с, 1H); Хиральная чистота (83:17); Название колонки: CHIRALCEL OJH (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВР: 1500 фунт/кв.дюйм; ЕС ₅₀ =В.	
69	 2-хлор-4-((4,7-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,6,7,8-тетрагидропиразол[3,4-<i>e</i>][1,4]дiazепин-5(4<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) <i>m/z</i> =502,22 [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,90-3,20 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,05-5,20 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 7,15 (дд, <i>J</i> =6,8 и 4,8 Гц, 1H), 7,20-7,30 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,68 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,84 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 8,14 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,32 (д, <i>J</i> =3,6 Гц, 1H), 8,36-8,52 (м, 1H), 10,80-11,10 (м, 2H), 13,20 (с, 1H); Хиральная чистота (28:72); Название колонки: LUX I CELLULOSE-5 (4,6·150)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура	А

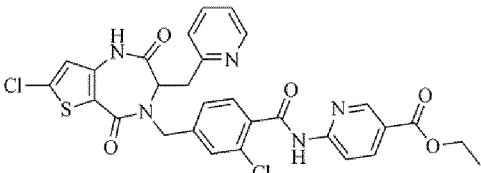
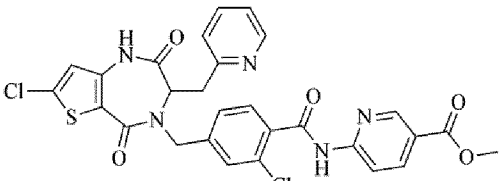
		колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	
70	 2-хлор-4-((4,7-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,6,7,8-тетрагидропиразол[3,4-<i>e</i>][1,4]диазепин-5(4<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=532,24$ $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,90-3,20 и 3,50-3,75 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,05-5,20 (м, 3H), 7,05-7,40 (м, 4H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,69 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,35-8,43 (м, 1H), 10,84 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 13,19 (с, 1H); Хиральная чистота (26:74); Название колонки: CHIRALPAK ID (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	А
71	 2-хлор-4-((4,7-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-2,6,7,8-тетрагидропиразол[3,4-<i>e</i>][1,4]диазепин-5(4<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=532,24$ $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,90-3,20 и 3,50-3,65 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,00-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=6,0$ и 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,35-8,50 (м, 1H), 10,70-11,20 (м, 2H), 13,00 (ш с, 1H); EC₅₀=B.	А

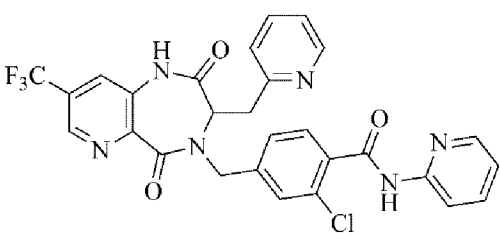
72	 2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=620,11$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 3,00-3,20 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J=8,8$ и $2,0$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,74 (с, 1H), 11,15 (ш с, 1H), 11,48 (с, 1H); Хиральная чистота (94:6); Название колонки: CHIRALCELL ОН (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	А
73	 2-хлор-4-((7-циклопропил-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=626,22$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 0,70-0,80 (м, 2H), 1,06-1,15 (м, 2H), 2,18-2,26 (м, 1H), 2,97-3,15 и 3,50-3,65 (м, 2H), 4,05-5,15 (м, 3H), 6,59 (ш с, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J=8,8$ и $2,0$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,74 (с, 1H), 11,05 (ш с, 1H), 11,48 (с, 1H); Хиральная чистота (19:81); Название колонки:	А

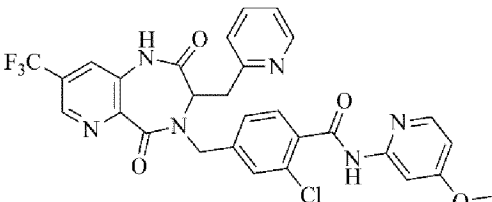
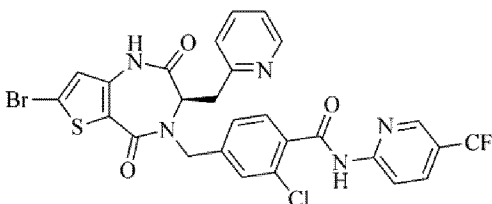
		CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
74	 2-хлор-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидроимидазо[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=516,27$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,90-3,20 и 3,60-3,67 (м, 2H), 3,95-5,10 (м, 3H), 7,12-7,42 (м, 5H), 7,48 (т, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,78-7,84 (м, 2H), 8,12-8,20 (м, 1H), 8,33-8,50 (м, 2H), 10,90-11,10 (м, 2H); Хиральная чистота (16:84); Название колонки: CHIRALPAK IB-N (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (80:20), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=C.	A
75	 2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метоксифенил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=582,21$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,05-3,15 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,75 (дд, <i>J</i>=5,6 и 1,2 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,10-7,26 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,47	A

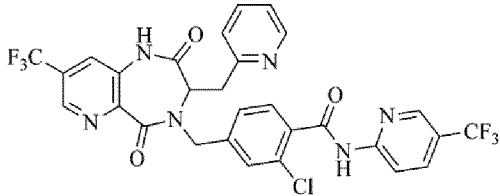
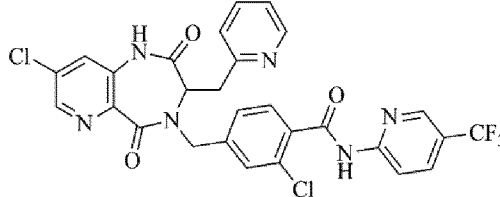
	тетрагидро-4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)- <i>N</i> -(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	(д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,93 (с, 1H), 11,24 (ш с, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALPAK-IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
76	 2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидроимидазо[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,26$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,93-3,20 и 3,75-3,70 (м, 2H), 3,84 (с, 6H), 3,95-5,10 (м, 3H), 6,75 (дд, $J=3,6$ и 2,4 Гц, 1H), 7,12-7,42 (м, 4H), 7,44 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,36-8,52 (м, 1H), 10,85-11,10 (м, 2H); Хиральная чистота (18:82); Название колонки: CHIRALPAK IB-N (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (80:20), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	A

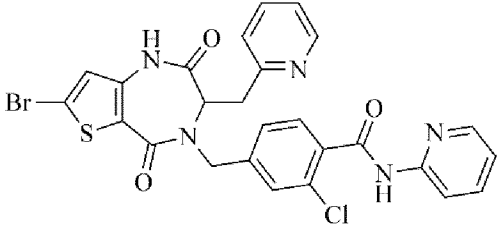
77	 2-хлор-4-((2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидро-7H-тиазоло[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=627,23$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,00-1,15 (м, 2H), 1,20-1,28 (м, 2H), 1,42-1,46 (м, 1H), 2,95-3,15 и 3,45-3,60 (м, 2H), 4,05-5,20 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,10-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J=8,8$ и 2,4 Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,74 (с, 1H), 11,48 (с, 1H), 11,56 (ш с, 1H); Хиральная чистота (70:30); Название колонки: CHIRALCELL ОJH (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	А
78	 2-хлор-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидроимидазо[4,5-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1H)-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=584,23$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,95-3,20 и 3,60-3,70 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,00-5,10 (м, 3H), 7,10-7,45 (м, 4H), 7,52 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,66-7,75 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H), 8,35-8,50 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 10,92 и 11,04 (2 s, 1H), 11,46 (с, 1H); Хиральная чистота (81:19); Название колонки: LUX CELLULOSE-2	А

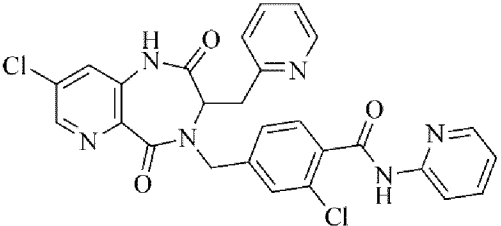
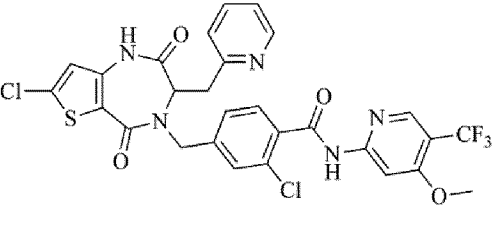
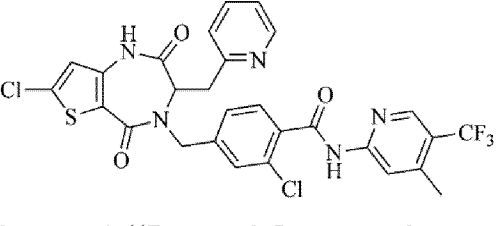
		(4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (80:20), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =C.	
79	 этил-6-(2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)бензамидо)никотинат	ЖХМС (ЭС) $m/z=624,13$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,33 (т, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H), 3,05-3,15 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,32 (к, <i>J</i>=7,2 Гц, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,52 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 8,29-8,35 (м, 2H), 8,46 (ш с, 1H), 8,86 (с, 1H), 11,21 (ш с, 1H), 11,44 (с, 1H); Хиральная чистота (25:75); Название колонки: CHIRALPAK-IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂ в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	A
80	 метил-6-(2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-	ЖХМС (ЭС) $m/z=610,00$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,05-3,15 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,52	A

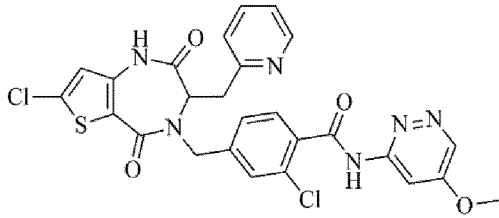
	1,2,3,5-тетрагидро-4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)бензамидо)никотинат	(д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28-7,38 (м, 2H), 8,46 (ш с, 1H), 8,86 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 11,44 (с, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALPAK-IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
81	 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=581,20$ [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,75-2,95 (м, 1H), 3,48-3,57 (м, 1H), 4,44-5,18 (м, 3H), 7,00-7,35 (м, 5H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,63-7,71 (м, 1H), 7,83 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,33-8,47 (м, 2H), 8,94 (с, 1H), 10,88 (м, 1H), 10,96 (с, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALPAK-IBN-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ /0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	С

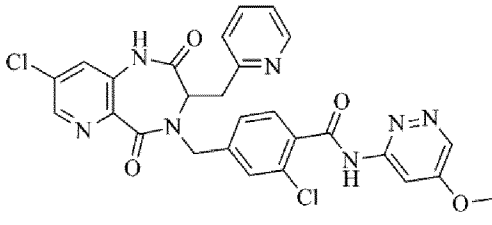
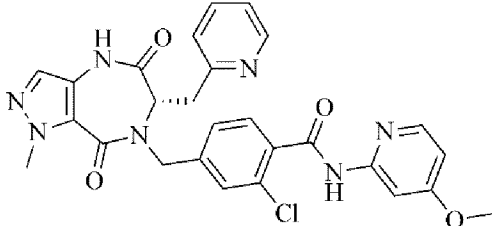
82	 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=611,19$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,75-2,95 (м, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 3,85 (с, 1H), 4,45-5,18 (м, 3H), 6,76 (дд, $J=6,4$ и $2,4$ Гц, 1H), 7,00-7,36 (м, 4H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 8,14 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,35-8,45 (м, 1H), 8,94 (с, 1H), 10,80-11,00 (м, 2H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: CHIRALPAK-IBN-5 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	С
83	 (<i>R</i>)-4-((7-бром-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-2-хлор-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=664,08$, 666,09 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,00-3,20 и 3,50-3,60 (м, 2H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 7,10-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J=8,8$ и $2,0$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,74 (с, 1H), 11,22 (ш с, 1H), 11,49 (с, 1H); Хиральная чистота (9:91); Название колонки: LUX Cellulose-2	А

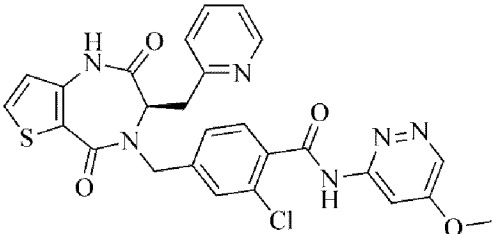
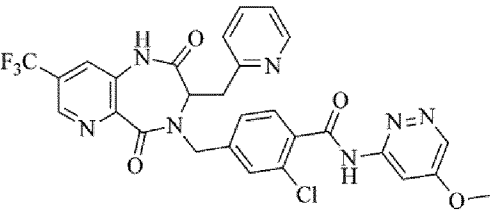
		(4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
84	 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=649,21$ $[M+1]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,78-2,98 (м, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 4,45-5,18 (м, 3H), 7,00-7,40 (м, 4H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 8,23 (дд, <i>J</i>=9,2 и 2,8 Гц, 1H), 8,35-8,45 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 10,85 (ш с, 1H), 11,48 (с, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: LUX Cellulose 2 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	С
85	 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-	ЖХМС (ЭС) $m/z=615,16$ $[M+1]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,75-2,94 (м, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 7,00-7,40 (м, 4H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,83-7,87 (м, 1H), 8,34-8,46 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,74	С

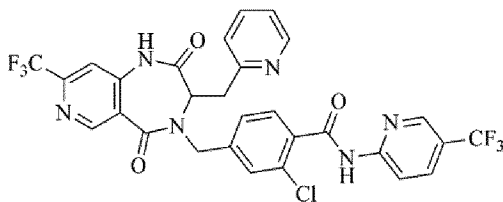
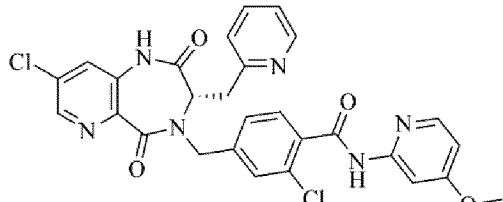
	<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	(с, 1H), 10,75-10,90 (м, 1H), 11,43-11,52 (м, 1H); Хиральная чистота (13:87); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; ЕС₅₀=А.	
86	4-((7-бромо-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-2-хлор-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид 	ЖХМС (ЭС) $m/z=596,07$, 598,09 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,00-3,20 и 3,50-3,60 (м, 2H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 7,13-7,28 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 7,49 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,71 (т, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 7,83 (т, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 8,12-8,20 (м, 1H), 8,33 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 10,97 (с, 1H), 11,22 (ш с, 1H); Хиральная чистота (17:83); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза= CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление АВРР: 1500 фунт/кв.дюйм; ЕС₅₀=А.	А

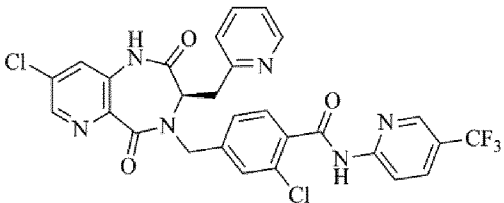
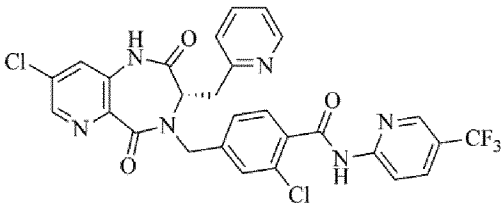
87	 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=547,21$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,75-2,95 (м, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 4,40-5,15 (м, 3H), 7,15-7,34 (м, 4H), 7,35 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 7,80-7,86 (м, 1H), 8,13-8,20 (м, 1H), 8,33-8,46 (м, 2H), 8,60 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 10,90-11,00 (м, 2H); EC₅₀=A.	С
88	 2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(4-метокси-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=650,17$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3,05-3,25 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 4,10-5,20 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,44-8,52 (м, 2H), 11,18 (ш с, 1H), 11,40 (с, 1H); Хиральная чистота (33:67); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6-250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂ в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	А
89	 2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-	ЖХМС (ЭС) $m/z=634,12$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,49 (с, 3H), 3,00-3,20 (м, 2H), 4,10-5,00 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц,	А

	тетрагидро-4 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)- <i>N</i> -(4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	1H), 7,70 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,59 (с, 1H), 11,20 (ш с, 1H), 11,38 (с, 1H); Хиральная чистота (23:77); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
90	 2-хлор-4-((7-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридазин-3-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) <i>m/z</i> =583,12 [M+1] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,05-3,20 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,10-5,10 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,79 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 11,24 (ш с, 1H), 11,57 (с, 1H); Хиральная чистота (19:81); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO ₂ в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =B.	A

91	 2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-метоксипиридазин-3-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=578,17$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,75-3,05 и 3,48-3,60 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 4,45-4,90 (м, 3H), 6,85-7,40 (м, 5H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,08 (ш с, 1H), 8,30-8,42 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 11,30-11,80 (ш с, 2H); Хиральная чистота (43:57); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм,5μ, Подвижная фаза: CO₂ в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=B.	С
92	 (<i>S</i>)-2-хлор-<i>N</i>-(4-метоксипиридин-2-ил)-4-((1-метил-5,8-диоксо-6-(пиридин-2-илметил)-4,5,6,8-тетрагидропиразол[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-7(1<i>H</i>)-ил)метил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=546,20$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,85-3,25 и 3,56-3,68 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,04 и 4,06 (2 х с, 3H), 4,60-5,15 (м, 3H), 6,76 (дд, $J=5,6$ и $2,0$ Гц, 1H), 7,15-7,35 (м, 5H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,14 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,38 и 8,48 (м, 1H), 10,49 и 10,66 (2 х с, 1H), 10,93 (с, 1H); EC₅₀=B.	В

93	 (R)-2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-тиено[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(5-метоксипиридазин-3-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=549,09$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,90-3,10 и 3,55-3,65 (м, 2H), 4,10-5,15 (м, 3H), 6,85 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,46 (ш с, 1H), 8,78 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,15 (ш с, 1H), 11,57 (с, 1H); Хиральная чистота (>98%); Название колонки: CHIRALCEL OJ-H (4,6 · 250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм, EC₅₀=C.	А
94	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-N-(5-метоксипиридазин-3-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=612,06$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 2,75-2,95 и 3,48-3,55 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,45-5,20 (м, 3H), 7,00-7,40 (м, 4H), 7,55-7,58 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,88-8,02 (м, 2H), 8,35-8,45 (м, 1H), 8,79 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 10,80-11,00 (м, 1H), 11,56 (с, 1H); Хиральная чистота (43:57); Название колонки: CHIRALPAK IB (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂ в	С

		MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=D.	
95	 2-хлор-4-((2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[4,3-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=649,06$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,90-3,05 (м, 1H), 3,52-3,65 (м, 1H), 4,30-5,20 (м, 3H), 7,10-7,38 (м, 3H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,52-7,62 (м, 2H), 7,64-7,74 (м, 1H), 8,22-8,78 (м, 1H), 8,34-8,50 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 11,25-11,65 (м, 1H); Хиральная чистота (1:1); Название колонки: LUX Cellulose 2 (4,6·250)мм, 5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в MeOH (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	С
96	 (<i>S</i>)-2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(4-	ЖХМС (ЭС) $m/z=577,26$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,70-2,86, 3,10-3,20 и 3,50-3,60 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,40-4,90 (м, 3H), 6,73 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 6,90-7,32 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,60 (ш с, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,13 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H),	С

	метоксипиридин-2-ил)бензамид	8,36 (ш с, 1H), 10,52 (ш с, 1H); EC ₅₀ =A.	
97	 (<i>R</i>)-2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=615,12$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,75-2,95 (м, 1H), 3,48-3,60 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 4,44-5,15 (м, 3H), 6,75-7,50 (м, 6H), 7,60-7,72 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 8,14 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,35-8,46 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 10,75-11,00 (м, 2H); Хиральная чистота (>99%); Название колонки : CHIRALPAK-IB (4,6·250)мм,5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0 мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонки: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC₅₀=A.	С
98	 (<i>S</i>)-2-хлор-4-((8-хлор-2,5-диоксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>e</i>][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-<i>N</i>-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид	ЖХМС (ЭС) $m/z=615,12$ [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 2,75-2,95 (м, 1H), 3,48-3,60 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 4,44-5,15 (м, 3H), 6,75-7,50 (м, 6H), 7,60-7,72 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 8,14 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,35-8,46 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 10,75-11,00 (м, 2H); Хиральная чистота (>99%); Название колонки: CHIRALPAK-IB (4,6·250)мм,5μ, Подвижная фаза: CO₂/0,2% ТЕА в МеОН (60:40), скорость потока: 3,0	С

		мл/мин, Режим потока: Изократический, Температура колонок: 35°C, Давление ABPR: 1500 фунт/кв.дюйм; EC ₅₀ =A.	
--	--	---	--

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Приведенные в качестве примера соединения настоящего описания были протестированы в анализе морфологии клеток, и результаты анализа были представлены в Таблице 1 вместе с другими аналитическими данными.

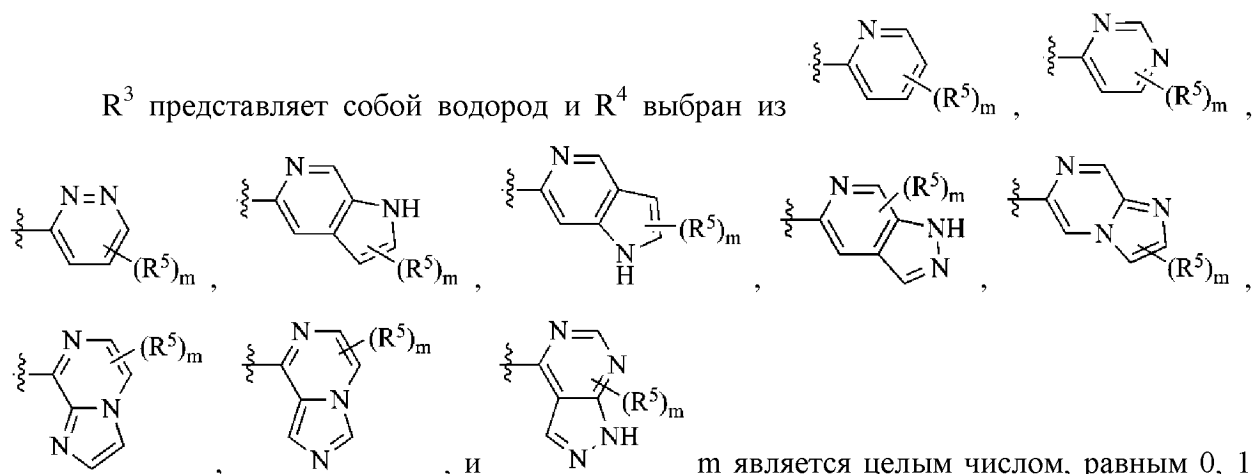
Детали клеточного анализа:

Приведенные в качестве примера соединения настоящего описания были протестированы в анализе морфологического профилирования токсина В Clostridium difficile и результаты представлены в Таблице 1 вместе с другими аналитическими данными. Морфологические последствия воздействия TCdB на эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) оценивались по экспериментальному протоколу, адаптированному из Bray et al. 2016 Sep; 11(9): 1757-1774, ссылка в патенте и количественно оценивается с помощью фирменных способом анализа изображений Recursion, описанных в патенте US № 10146914. HUVECs (Lonza) высевали в 1536-луночные микротитровальные планшеты (789866, Greiner bio-one), покрытые PDL и коллагеном, и инкубировали в EGM2 (Lonza) в течение 24 ч при 37°C и атмосфере 5% CO₂. После 24 часов инкубации HUVEC предварительно обрабатывали соединениями, растворенными в DMSO, и подвергали воздействию 5 нг/мл TCdB (ListLabs) с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte). По окончании инкубации TCdB через 24 часа после воздействия токсина клетки обрабатывали митотрекером глубокого красного цвета (Invitrogen) и затем фиксировали в 2,6% PFA, пермеабилizировали в растворе тритона X-100 и окрашивали раствором Hoechst, ConA, Syto14, WGA и фаллоидином в HBSS (все Invitrogen). Затем клетки визуализировались, и изображения обрабатывались в программе Cell Profiler для извлечения морфологических признаков на уровне клеток. Затем с помощью собственного алгоритма определялся профиль признаков, связанный с воздействием токсинов, по сравнению со здоровыми клетками, не подвергшимися воздействию. Эти профили были использованы для определения вектора, по которому мы будем оценивать все лунки в анализе по шкале 0-1 (0 - здоровые, и 1 - обработанные токсином). На эту ось проецируются профили, полученные при обработке соединениями, подвергшимися воздействию токсина, чтобы приблизительно оценить степень сходства с больной или здоровой лункой. Затем значения соединений подгоняются под 4-параметрическое уравнение агонист-реакция для расчета значения EC₅₀.

Другие особенности описания должны стать очевидными в ходе приведенного выше описания примерных вариантов осуществления, которые даны для иллюстрации описания и не предназначены для его ограничения. Настоящее описание может быть осуществлено в

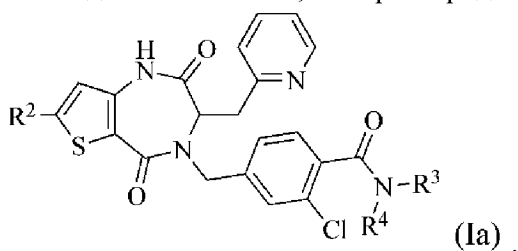
других конкретных формах, не отступая от его сути и существенных признаков. Настоящее описание охватывает все комбинации предпочтительных аспектов описания, упомянутых в настоящем документе. Понятно, что любой и все варианты осуществления настоящего описания могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Подразумевается также, что каждый отдельный элемент варианта осуществления является самостоятельным вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления может быть объединен с любыми и всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

R^3 представляет собой водород и R^4 выбран из

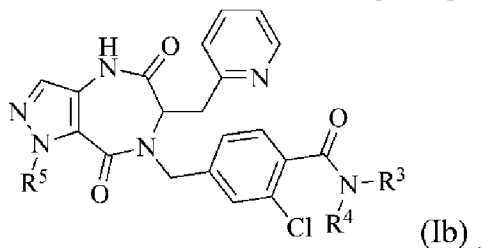


или 2, и R^5 является таким, как определено выше.

4. Соединение по п. 1, которое представлено Формулой (Ia):



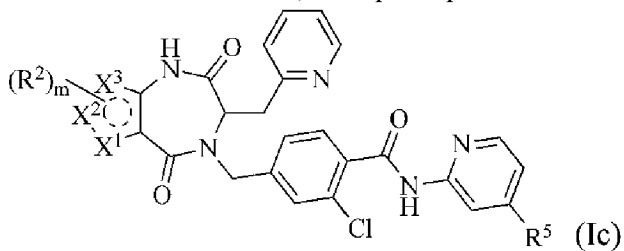
5. Соединение по п. 1, которое представлено Формулой (Ib):



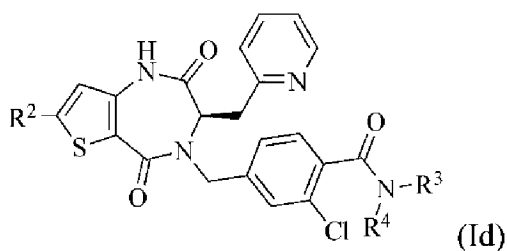
6. Соединение по п. 1, или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; отличающееся тем, что: R^3 представляет собой водород и R^4

может быть выбран из R^5 , где R^5 является таким, как определено выше.

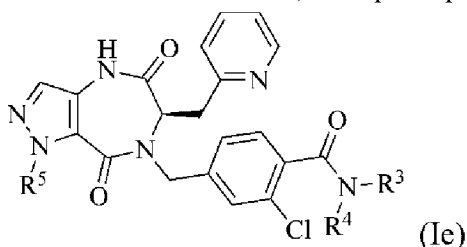
7. Соединение по п. 1, которое представлено Формулой (Ic):



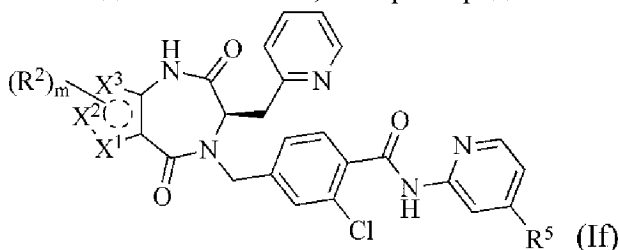
8. Соединение по п. 1, которое представлено Формулой (Id):



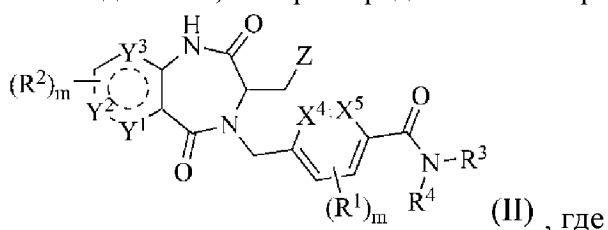
9. Соединение по п. 1, которое представлено Формулой (Ie):



10. Соединение по п. 1, которое представлено Формулой (If):



11. Соединение, которое представлено Формулой (II):



Y^1 , Y^2 , и X^3 каждый независимо представляют собой CR^2 , или N, при условии, что по меньшей мере один Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой N;

X^4 и X^5 каждый независимо представляют собой C или N;

m представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

Z представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкилом, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, алкокси, галоалкокси, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 3-10-членный карбоцикл или 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл независимо замещены от 0 до 5 R^5 ; и

R^5 представляет собой водород, гало, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксикал, гидроксикал, гидроксикал, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси, галоалкокси или

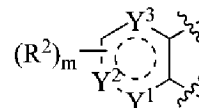
$-C(O)OR^6$; и

R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

Специалисту в данной области должно быть понятно, что пунктирный круг обозначает ароматическое кольцо, образованное Y^1 , Y^2 , Y^3 и атомами углерода.

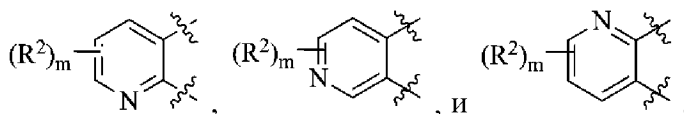
12. Соединение по п. 11 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически

приемлемая соль или сольват; отличающееся тем, что



фрагмент

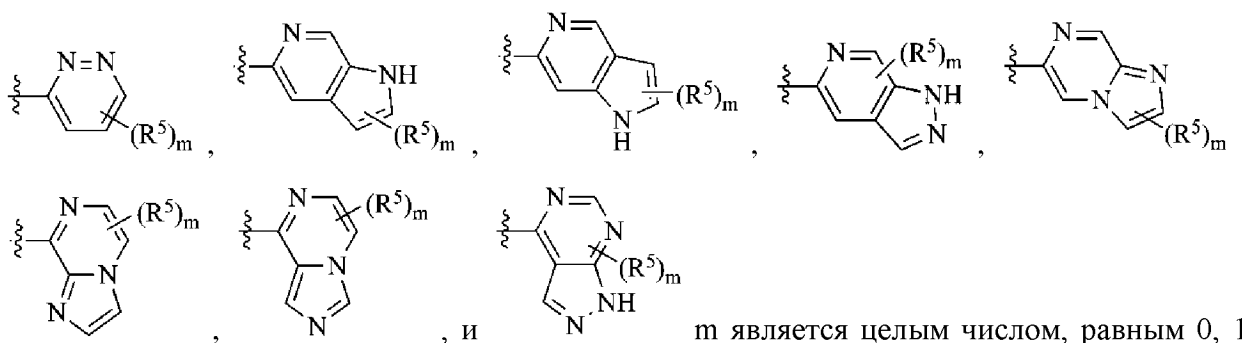
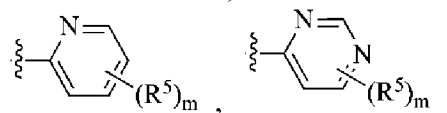
представляет собой



13. Соединение по п. 11 или 12 или его стереоизомер, таутомер, или

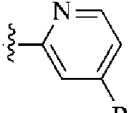
фармацевтически приемлемая соль или сольват; отличающееся тем, что:

R^3 представляет собой водород и R^4 выбран из

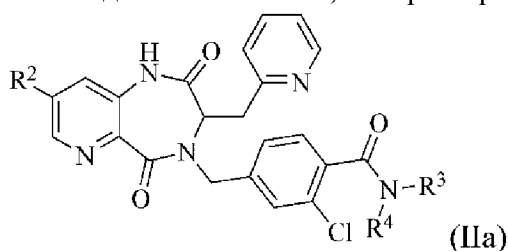


или 2, и R^5 является таким, как определено выше.

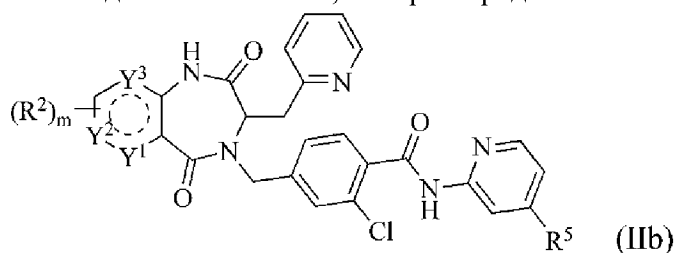
14. Соединение по п. 11 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; отличающееся тем, что: R^3 представляет собой водород и R^4

может быть выбран из  R^5 , где R^5 является таким, как определено выше.

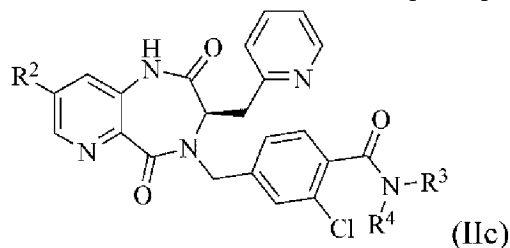
15. Соединение по п. 11, которое представлено Формулой (IIa):



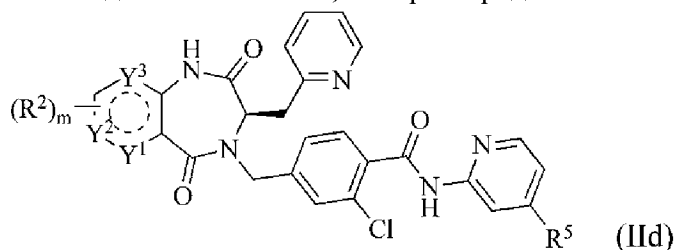
16. Соединение по п. 11, которое представлено Формулой (IIb):



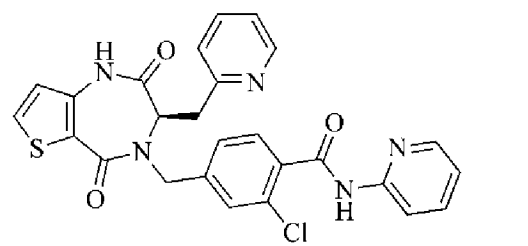
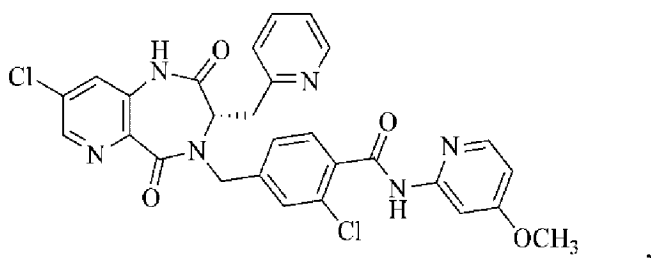
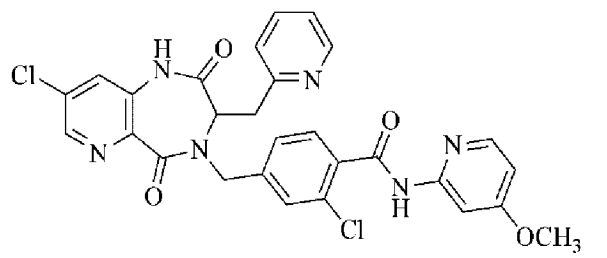
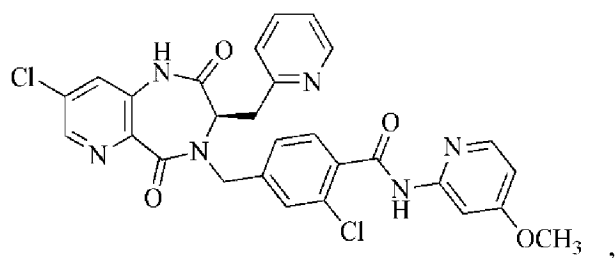
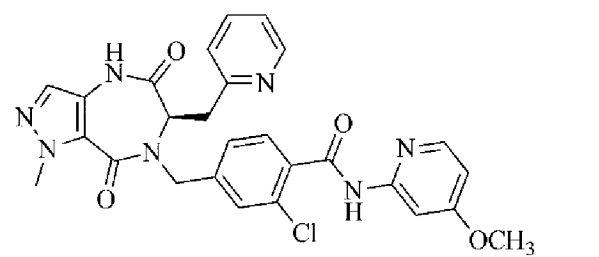
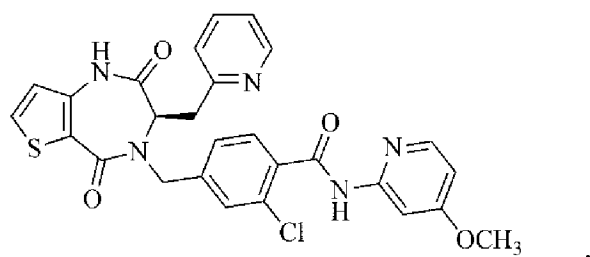
17. Соединение по п. 11, которое представлено Формулой (IIc):

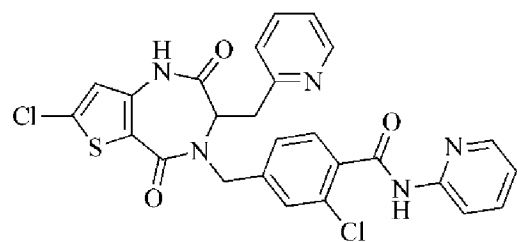
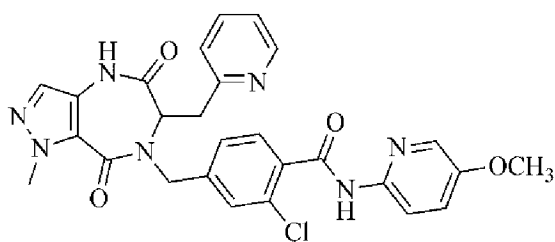
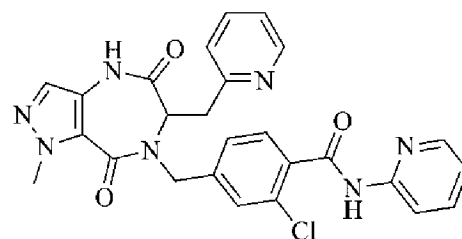
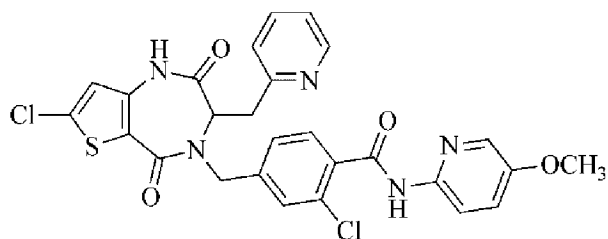
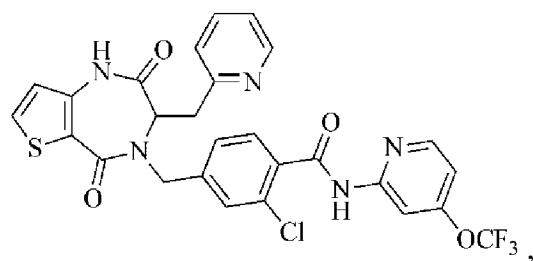
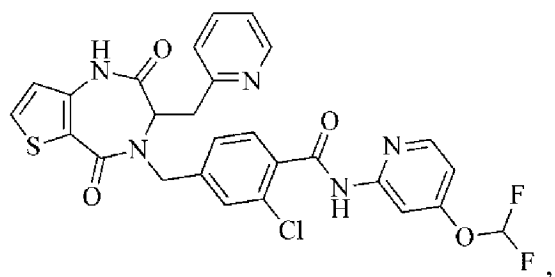
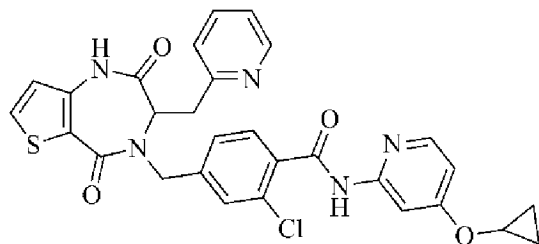
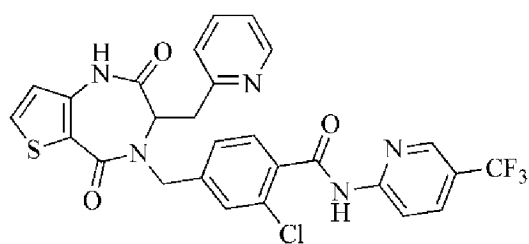
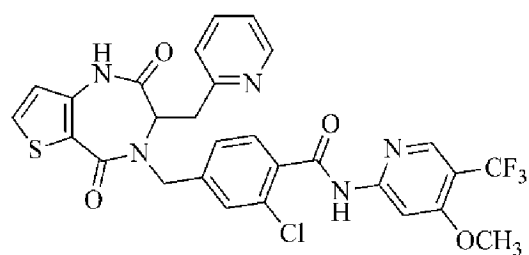
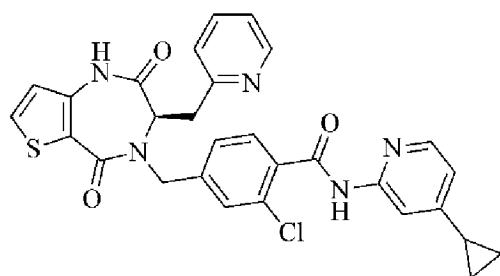
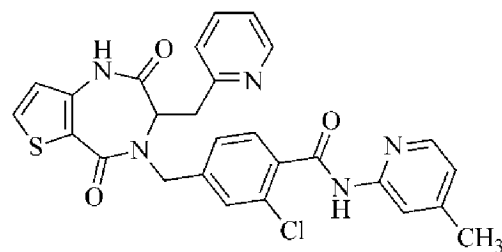
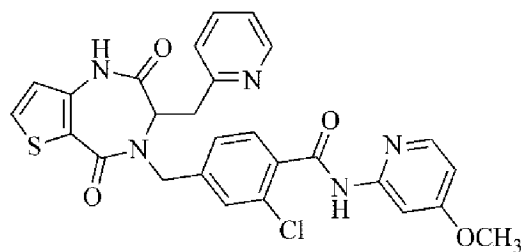
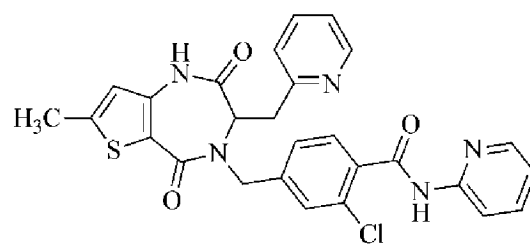
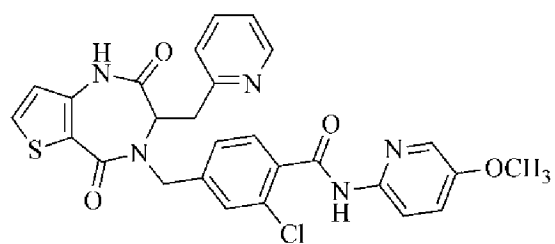


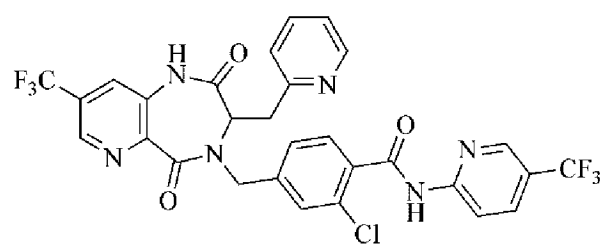
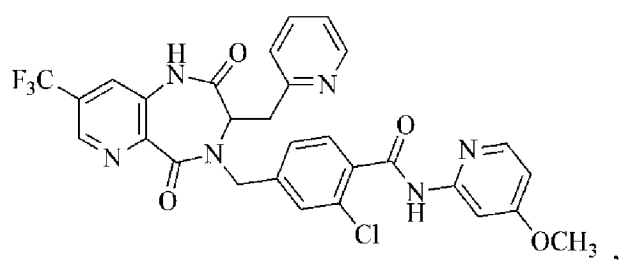
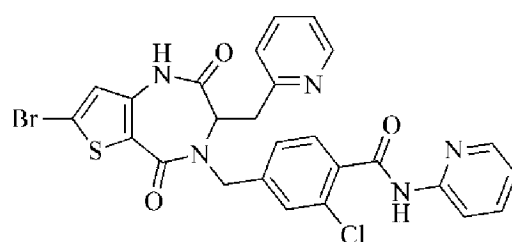
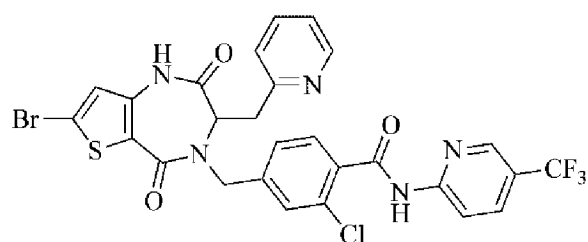
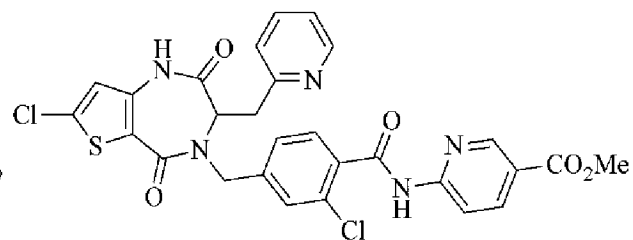
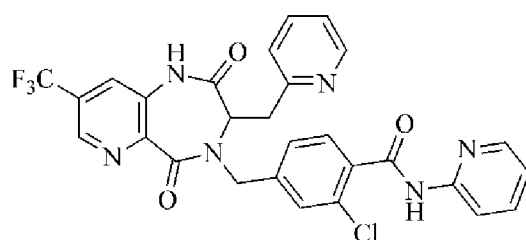
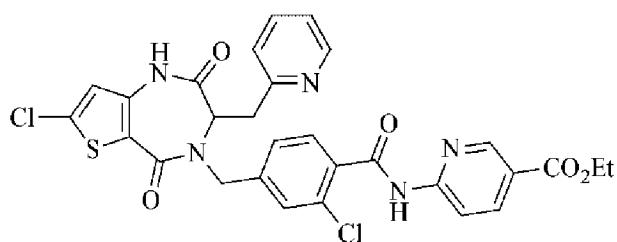
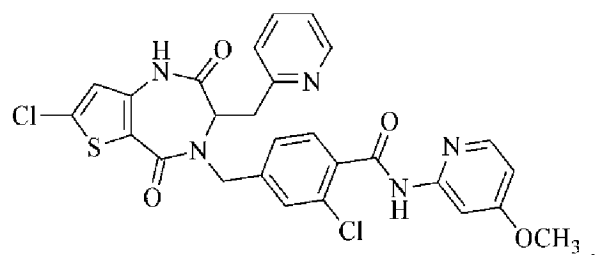
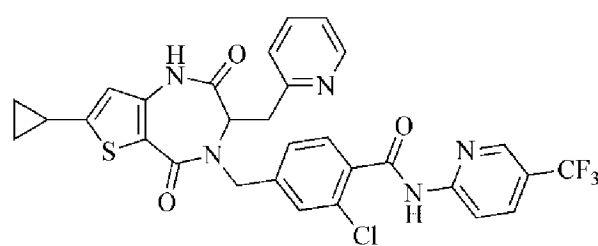
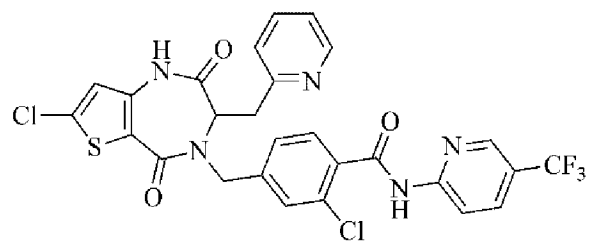
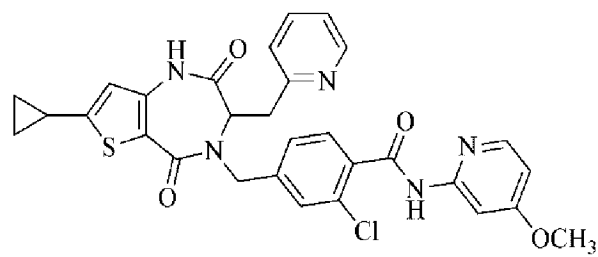
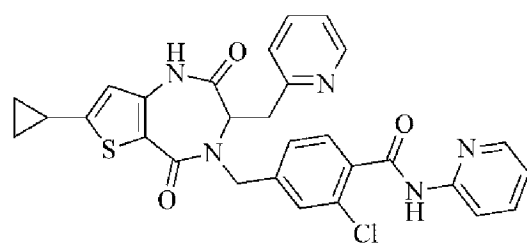
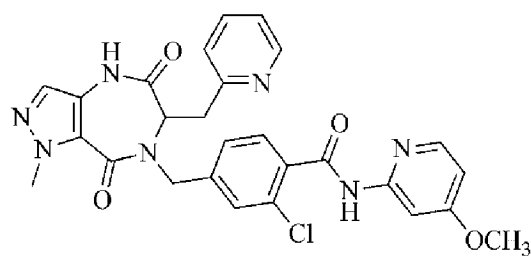
18. Соединение по п. 11, которое представлено Формулой (IId):



19. Соединение по п. 1 или 11 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное из:







21. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в терапии.

23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват или фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в лечении инфекции *C. difficile*.

24. Применение соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 21 для получения лекарственного препарата для терапии.

25. Применение соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 21 для получения лекарственного препарата для лечения инфекции *S. difficile*.

26. Способ получения соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 21 в соответствии с путями синтеза, описанными в настоящем

документе.

27. Способ лечения инфекции *C. difficile* у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 21.

28. Способ по п. 27, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества второго терапевтического агента.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что второй терапевтический агент включает антибиотик.

30. Способ ингибирования бактериального токсина *C. difficile* в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 21.

31. Способ снижения гликозилирования белков Rho GTPазы в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 21.

По доверенности